T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI
NÜKLEER FİZİK BİLİM DALI

BRAKİTERAPİ TEDAVİSİNDE PROSTAT ÖDEMİ DOZ ETKİLERİNİN MONTE CARLO YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

Aziz Rasim YUSUF

Danışman
Doç. Dr. Gültekin YEĞİN



MANİSA–2020

Aziz Rasim YUSUF	**BRAKİTERAPİ TEDAVİSİNDE PROSTAT ÖDEMİ DOZ ETKİLERİNİN MONTE CARLO YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ**	**2020**

TEZ ONAYI

Aziz Rasim YUSUF tarafından hazırlanan **"Brakiterapi Tedavisinde Prostat Ödemi Doz Etkilerinin Monte Carlo Yöntemi İle İncelenmesi"** adlı tez çalışması **27/11/2020** tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri önünde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Fizik Anabilim Dalı**'nda **DOKTORA TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman	**Doç. Dr. Gültekin YEĞİN** Manisa Celal Bayar Üniversitesi	**.....**
Jüri Üyesi	**Prof. Dr. İsmail MARAŞ** Manisa Celal Bayar Üniversitesi	**.....**
Jüri Üyesi	**Prof. Dr. Halil BABACAN** Manisa Celal Bayar Üniversitesi	**.....**
Jüri Üyesi	**Prof. Dr. Müslim Murat SAÇ** Ege Üniversitesi	**.....**
Jüri Üyesi	**Dr. Öğr. Üyesi Serhat ARAS** **Sağlık Bilimleri Üniversitesi**	**.....**

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Bölümü'nde, akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim. Bu tezde gerçekleştirilen çalışmalarda kullanılan hasta verileri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 18/12/2013 tarih ve 20478486-324 sayılı kararıyla etik kurulu onayı almıştır. Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen araştırmaların bir kısmı TÜBİTAK 1003 Programı kapsamında (Proje Numarası: 213E028) gerçekleştirilmiştir.

Aziz Rasim YUSUF

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER....i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ....iii
ŞEKİLLER DİZİNİ....iv
TABLO DİZİNİ....ix
TEŞEKKÜR....x
ÖZET....xi
Doktora Tezi....xi
ABSTRACT....xii
1 GİRİŞ....1
1.1 Tezin Amacı....2
2 GENEL BİLGİLER....4
2.1 Radyasyon ve Radyoaktivite....4
2.2 Radyasyonun Madde İle Etkileşmesi....5
2.2.1 Koherent Saçılma....5
2.2.2 İnkoherent Saçılma....5
2.2.3 Fotoelektrik Etkileşim....6
2.2.4 Çift ve Üçlü Oluşum....6
2.2.5 Fotonükleer Bozunma....7
2.3 Radyasyon Alanlarının Tanımlanması....7
2.4 Radyasyon Alanının Madde ile Etkileşimini Tanımlayan Kavramlar....9
2.4.1 Radyasyon Alan Nicelikleri ile Dozimetrik Birimler Arasındaki Bağlantılar....11
2.4.2 Radyasyon Doz Birimleri Arasındaki İlişkiler....11
2.5 Radyasyonun Tıpta Kullanımı....12
2.6 Düşük Doz Hızlı Brakiterapi Tedavisi....13
2.7 Brakiterapi Tedavisinde Doz Dağılım Tahminlemesinde Kullanılan Yaklaşımlar....15
2.8 TG43 Dozimetri Formalizmi....16
2.9 Model Tabanlı Doz Hesaplama Algoritmaları....18
2.10 BrachyDose Kullanıcı Kodu....19
2.11 Brakiterapi Tedavisinde Dozimetri Değerlendirme Araçları....19
2.12 Prostat Kanseri ve Tedavisi....20
2.13 Kalıcı Kaynak Brakiterapisinde Bireysel Doz Değişkenliği....22
2.13.1 Prostat Bezi Ödem Etkisi....23
3 MATERYAL VE YÖNTEMLER....26
3.1 Voksellere Bölünmüş 3-Boyutlu Hasta Fantomunun Modellenmesi....26
3.2 Bu Çalışmada Kullanılan LDR Brakiterapi Kaynakları....29
3.3 Ödem Etkisindeki Prostatın Hacim Değişim Modeli....30
3.4 Prostat Brakiterapisinin Uygulama Adımları....32
3.4.1 Esnek Fantom Modeli....35
3.4.2 Dinamik Prostat Hacmi İçin 4 Boyutlu Doz Dağılım Hesaplamaları....37
3.4.3 LDR Kaynağında Kullanılan Radyoizotopun Yarı Ömrüne Bağlı Olarak Tedavi Süresince Aktivitesindeki Azalmanın Hesaplanan Doz Değerleri Üzerindeki Katkısının Matematiksel Gösterimi....40
3.5 Doz Dağılımı Hesaplamalarında Kullanılan Prostat Ödem Senaryoları....41
3.6 Ödemin Dinamik Hareket Modeline Bağlı Olarak Doz Dağılımlarının Elde Edilebilmesi Amacı İle Geliştirilen Zaman Projeksiyon Yöntemi....42

3.7 Ödem Etkisindeki Prostat Hacminin Zamana Bağlı Olarak Değişiminin Doz Dağılımı Hesaplamalarında Dikkate Alınması için Kullanılan Algoritma ve Yazılımlar....42
3.8 Brakiterapi Doz Hesaplamaları İçin Kullanılan BrachyDose Kodu Girdi Parametreleri....44
4 ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA....46
4.1 Oluşturulan Ödem Senaryolarında Prostat Hacminin Tedavi Süresince Değişimi....46
4.2 Prostat İçerisine Ekilen LDR Brakiterapi Kaynaklarının Tedavi Süresince Ödeme Bağlı Yerdeğiştirmelerinin Belirlenmesi....47
4.3 Prostat İçerisine Yerleştirilen LDR Brakiterapi Kaynaklarının Tedavi Süresince Aktivitesindeki Azalmanın Hesaplanan Doz Değerlerine Katkısının Belirlenmesi....47
4.4 Ödem Parametrelerinin Hesaplanan Doz Dağılımları Üzerindeki Etkisi....51
4.4.1 125I Radyoaktif İzotopunu Kullanan LDR Brakiterapi Kaynak Modelleri İçin Farklı Senaryolarda Elde Edilen Doz Dağılımlarının Analizi....51
4.4.2 103Pd Radyoaktif İzotopunu Kullanan LDR Brakiterapi Kaynak Modeli İçin Farklı Senaryolarda Elde Edilen Doz Dağılımlarının Analizi....54
4.5 Ödem Etkisindeki Prostat Hacminin Günlük Değişimine Bağlı Olarak Tedavi Planlaması Doz Dağılımlarına Gelen Katkılar....56
4.6 Ödem Etkisindeki Prostat Hacminde Günlük Değişimine Bağlı Olarak Tüm Tedavi Boyunca Gelen Katkıların Analizi....57
4.7 Dinamik Dozimetrik Yöntemde Örnekleme Parametrelerinin Doz Dağılımına Etkisi....59
4.8 Zaman Örneklemesinin Tedavi Dozu Üzerindeki Etkisi....69
4.9 Örnekleme Kesilim Zamanının Tedavi Dozunda Oluşturduğu Farklılığın İncelenmesi....72
4.10 Ödem Etkisindeki Prostat Bezesinde Optimum Tedavi Kontrol Çekim Zamanının Araştırılması....74
4.11 Prostat Bezesinde Ödeme Bağlı Yoğunluk Değişiminin Hesaplanan Doz Dağılımları Üzerindeki Etkisi....78
4.12 Zaman Projeksiyon Yöntemi....80
5 SONUÇ VE ÖNERİLER....88
KAYNAKLAR....93
ÖZGEÇMİŞ....98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAPM	American Association of Physics In Medicine (Amerika Tıp Fizik Derneği)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CPE	Charged Particle Equilibrium (Yüklü Parçacık Dengesi)
DICOM	Digital Image and Communications in Medicine (Tıpta Dijital Görüntü ve Haberleşme)
DVH	Dose Volume Histogram (Doz Hacim Histogramı)
HDR	High Dose Rate (Yüksek Doz Hızlı)
IAEA	International Atomic Energy Agency (Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı)
ICRU	International Comissin on Radiation Units and Measurements (Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu)
KERMA	Kinetic Energy Released in Matter (Madde İçerisinde Salınan Kinetik Enerji)
LDR	Low Dose Rate (Düşük Doz Hızlı)
MBDCA	Model Based Dose Calculation Algorithm (Model Tabanlı Doz Hesaplama Algoritması)
MC	Monte Carlo
MDR	Middle Dose Rate (Orta Doz Hızlı)
MR	Manyetik Rezonans
OAR	Organs at Risk (Risk Altındaki Organlar)
PSA	Prostate Specific Antigen (Prostata Özgü Antijen)
TG	Task Group (Çalışma Grubu)
TPS	Treatment Planning System (Tedavi Planlama Sistemi)
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1 Su ortamında bulunan brakiterapi kaynağını çevreleyen bölgede doz dağılımını kutupsal koordinatlarla tanımlayan formalizm değişkenleri. Silindirik simetriye sahip olan kaynak (turkuaz) bir kapsül (kırmızı) içerisinde bulunur. Kaynağın aktivite barındıran uzunluğu L, kapsülün kalınlığı t kadardır. Referans P(ro,θo) noktası z eksenine göre düşey doğrultuda kaynak merkezinden 1 cm uzakta bulunur. Kaynak merkezinden r yarıçapı uzaklığındaki P(r,θ) noktasına yapılan açı θ, aynı noktaya L uzunluğundaki kaynağın iki uç noktalarının yaptığı açı ise θ1 ve θ2'dir. P(r,θ) noktasından kaynak uç noktalarını gören açı β'dır.....17

Şekil 2 Sagital kesiti alınan prostat bezesinin iç yapısı. Mavi, mor, ve kırmızı renkteki bölgeler sırası ile periferal, merkezi ve geçiş bölgeleridir.....21

Şekil 3 Brakiterapide LDR kaynaklarının intraoperatif zamanda prostat içerisine yerleştirilmesini gösteren temsili çizim.....22

Şekil 4 Bilgisayarlı tomografi modalitesinden alınan hasta görüntüsü kontürleme ve görüntü işleme yöntemleri kullanılarak oluşturulan voksellere bölünmüş SpilMan anatomi modeli.....28

Şekil 5 Uzunlukları 1x1x1mm'lik voksellerden oluşan SpilManPRO-01 hesaplama fantomu. Kırmızı renkte gösterilen prostat bezesi kübik bir hacim içerisine yerleştirilerek, çevre dokulardan ayrıştırılmıştır. Prostat dahil fantomun tamamı su materyalinden oluşur.....28

Şekil 6 Tedavi planlamasında kullanılan ticari kaynak modelleri. (a) Imagyn marka IsoStar IS-12501 model, (b) Amersham marka OncoSeed 6711 model, (c) Theragenics marka TheraSeed 200 model. (a) ve (b) 125I radyoizotopu, (c) ise 103Pd radyoizotopu içerir. Kaynak modelleri MGView programında orantılı olarak çizilmiştir.....29

Şekil 7 Kaynak pozisyonlarının ödem çözünmesiyle yapmış oldukları izotropik yer değiştirmenin vektörel gösterimi. Kaynak pozisyonları Vm değerinden (yeşil noktalar) tedavi süreci içerisinde bir T zamanındaki (kırmızı noktalar) konumlarına ulaşır.....30

Şekil 8 125I radyoizotopu aktivite azalımı ile örnek bir ödemli prostat hacmininzamana bağlı olarak azalımı. Ödemli prostat hacmine bağlı olarak tedavinin belirli bir diliminde toplam doz dağılımına etki eden bir faktör olmaktadır.....31

Şekil 9 Voksellerden oluşan bir organ kesitinin zamana bağlı bir fonksiyon kullanılarak hacimsel değişim sağlayan deformasyon modelinin gösterimi. Voksel merkezlerini gösteren noktaların sayısı zamanla değişmeyerek konumlarında yer değiştirme gerçekleşir.....36

Şekil 10 Tedavi süresi boyunca dinamik değişim sağlanan organın aldığı dozun hesaplanmasında kullanılan doz gridleri. Soldan sağa doğru organı oluşturan geometri gridi (Q noktaları), voksellerden oluşan MC doz dağılım gridi P noktaları, ilk günde üst üste çakışık olarak bulunur. En sağdaki grid ise zamanla deformasyon sağlanan organın MC hesaplama gridi kullanılarak interpolasyon ile elde edilen aynı Q noktalarının konum değişimi gösterilmektedir.....39

Şekil 11 Bir ödem çözünmesinde yapılan MC doz dağılım dizisinin (kırmızı noktalar) diğer bir ödem çözünme modeline projekte edilmesi. Farklı ödem parametreleri ile tanımlanan modellerindeki zaman noktalarına bakılmaksızın modeller arası geçiş yapılarak (aynı hacimde olmaları koşulu ile) doz dağılım hesaplaması yapılabilmektedir.....43
Şekil 12 Doz dağılımlarının dinamik ve statik dozimetrik yaklaşım ile elde edilmesinde kullanılan uygulama adımları. Sol: Statik planlamadan elde edilen doz noktalarından DVH hesaplanmasında kullanılan adımlar. Sağ: Zaman değerleri t* ile verilen günlerdeki doz dağılımları ve radyoaktif azalım oranlarının etkitilerek toplam tedavi doz dağılımlarının elde edilmesinde kullanılan adımlar.....45
Şekil 13 Ödem parametreleriyle oluşturulan senaryolarda prostat hacminin tedavi süresi içerisindeki değişimi. Hacim postoperatif zamanda en yüksek değerine ulaştığı kabulü yapılmaktadır (ödem oluşma zamanı 0).....46
Şekil 14 Tedavi planında yerleştirilen ve ödem çözünme süreci içerisinde belirli zamanlardaki radyoaktif kaynakların, prostat merkezi konumuna (-0,3|-16,8|-22,4) olan uzaklıkların, yarıçapı 0,2 cm aralıklarla oluşturulan hayali küreler kullanılarak örneklenmesi.....49
Şekil 15 Radyoaktif kaynak konumlarının belirli tedavi günlerindeki histogramları. Kaynak sayıları yarıçapı 5 cm olan bir kürenin 0,2 cm yarıçaplı alt küreler ile örneklenerek elde edilmektedir. (a) tedavi planlamasında yerleştirilen kaynaklar, (b) ödem hacminin en yüksek olduğu 0. gün, (c) 4 ödem yarı ömrü sonrasındaki kaynak dağılımı, (d) 100. gündeki kaynak sayıları. Ödem yarı ömür ve hacim parametreleri sırası ile 14 gün ve %100'dür.. 49
Şekil 16 125I radyoizotopu için ardışık iki zaman aralığındaki radyoaktivite ağırlık faktörleri. Her bir nokta kendisi ile sonraki bir örnekleme noktasına kadar yapılan toplam bozunma sayısının başlangıç aktivitesine oranı olarak verilmektedir. Tüm örneklemelerde 100. günden sonraki dilim için 0.3101 değeri kullanıldı.....50
Şekil 17 103P radyoizotopu için 100. tedavi gününe kadar ardışık iki zaman değeri arasındaki radyoaktivite ağırlık faktörleri. Her bir nokta kendisi ile sonraki bir örnekleme noktasına kadar yapılan toplam bozunma sayısının başlangıç aktivitesine oranı olarak verilmektedir.....50
Şekil 18 Ödem modeli için oluşturulan senaryolardan elde edilen doz hacim histogramları. Statik planlama preoperatif zamanda tedavi planlaması ile yerleştirilen kaynaklardan elde edilmektedir. S(1-6) senaryoları 0-100. gün arasında dinamik olarak değişen prostat hacmi ve kaynak pozisyonlarının 1 günlük aralıklar ile dinamik modelleme yapılarak elde edilmektedir.....52
Şekil 19 Ödem hacim parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem yarılanma ömrü 14 gün, ödem en yüksek hacmi ise senaryo 1-4 için sırasıyla %30, %50, %70 ve %100'dür.....52
Şekil 20 Ödem yarılanma ömrü parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem bağıl hacim oranı %50 dir.....53
Şekil 21 İki farklı ticari 125I kaynak modelinin su ortamındaki dinamik dozimetri yöntemi ile oluşturulan ödeme bağlı doz dağılım karşılaştırması.Kesikli çizgiler statik dozimetrik veriyi, sürekli çizgiler dinamik dozimetrik

sonuçları vermektedir. Her iki radyoaktif kaynak için ödem yarı ömür ve hacim parametreleri sırası ile 14 gün ve %100'dür.....53
Şekil 22 TheraSeed 200 kaynağı ile ödem modeli için oluşturulan senaryolardan elde edilen doz hacim histogramları. Statik planlama preoperatif zamanda tedavi planlaması ile yerleştirilen kaynaklardan elde edilmektedir. S(1-6) senaryoları 0-100 gün arasında dinamik olarak değişen prostat hacmi ve kaynak pozisyonlarının 1 günlük aralıklar ile dinamik modelleme yapılarak elde edilmektedir.....54
Şekil 23 TheraSeed 200 kaynağında ödem hacim parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem yarılanma ömrü 14 gün, ödem en yüksek hacmi ise senaryo 1-4 için sırasıyla %30, %50, %70 ve %100'dür.....55
Şekil 24 TheraSeed 200 kaynağında ödem yarılanma ömrü parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem bağıl hacim oranı %50 dir.....55
Şekil 25 Dinamik doz hesaplama algoritmasındaki örneklerin belirli T günlerinde, aktivite apırlığı kazandırılan doz dağılımları. OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreleri dikkate alınmaktadır.....56
Şekil 26 Dinamik doz hesaplama algoritmasındaki örneklerin belirli T günlerinde, aktivite apırlığı kazandırılan doz dağılımları. TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreli dikkate alınmaktadır.....57
Şekil 27 Radyasyon aktivite azalım ağırlığı kazandırılarak DQ_w noktaları ile elde edilen zaman örneklerindeki doz hacim histogramlarının 10 günlük aralıklarla gösterilmesi. OncoSeed 6711 kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreleri dikkate alınmaktadır.....58
Şekil 28 Radyasyon aktivite azalım ağırlığı kazandırılarak DQ_w noktaları ile elde edilen zaman örneklerindeki doz hacim histogramlarının 10 günlük aralıklarla gösterilmesi. TheraSeed 200 kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreli dikkate alınmaktadır.....59
Şekil 29 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %30 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 62
Şekil 30 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 62
Şekil 31 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %70 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 63
Şekil 32 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %100 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 63

Şekil 33 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 7 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 64
Şekil 34 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 20 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 64
Şekil 35 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %30 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 66
Şekil 36 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 66
Şekil 37 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %70 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 67
Şekil 38 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %100 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 67
Şekil 39 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 7 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 68
Şekil 40 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 20 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi 68
Şekil 41 OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı ile yapılan tedavide kesilim zamanının oluşturduğu dozimetrik fark oranı.....73
Şekil 42 TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı ile yapılan tedavide kesilim zamanının oluşturduğu dozimetrik fark oranı.....73
Şekil 43 Preoperatif tedavi planlamasında dikkate alınmayan ödem etkisine bağlı olarak yapılan hatanın kontrol çekimine göre oluşturduğu dozimetrik fark (OncoSeed 6711 ticari kaynağı).....75
Şekil 44 Preoperatif tedavi planlamasında dikkate alınmayan ödem etkisine bağlı olarak yapılan hatanın kontrol çekimine göre farkı. TheraSeed 200 ticari kaynağı.....75
Şekil 45 Tedavi kontrolünün yapıldığı zamandaki kaynak ve prostat konumları kullanılarak elde edilen dinamik organ hareketinde statik doz dağılımı ile tedavi öncesi yapılan statik planmaya göre D90 doz metriği değişimi. OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı ile tüm senaryo sonuçları verilmektedir.....77
Şekil 46 Tedavi kontrolünün yapıldığı zamandaki kaynak ve prostat konumları kullanılarak elde edilen dinamik organ hareketinde statik doz dağılımı ile tedavi öncesi yapılan statik planmaya göre D90 doz metriği değişimi.

TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı ile tüm senaryo sonuçları verilmektedir....77
Şekil 47 Ödem etkisi ile hacim değişimi sağlayan iki farklı durumu. Sabit kütle ve sabit yoğunluk durumlarında sırası ile yoğunluk ve hacmin artan hedef hacmine göre değişimi verilmektedir....78
Şekil 48 OncoSeed 6711 brakiterapi tedavi kaynağında hacimsel değişimin gerçekleşmesini sağlayan iki farklı durumun tedavi doz dağılımına etkisi. 79
Şekil 49 TheraSeed 200 brakiterapi tedavi kaynağında hacimsel değişimin gerçekleşmesini sağlayan iki farklı durumun tedavi doz dağılımına etkisi. 80
Şekil 50 Ödem kaynaklı doz farklılığının D50 doz metriği kullanılarak iki farklı ticari kaynak ve 6 senaryo için gösterimi....83
Şekil 51 Zaman Projeksiyon yönteminin farklı ödem azalım parametreleri ile tanımlanan kombinasyonların tek bir ödem çözünüm deseni kullanılarak hesaplanması. Vm: Ödemli prostat hacminin en yüksek değeri, Vo: preoperatif zamandaki prostat hacmi....83
Şekil 52 Zaman projeksiyon yönteminin (ZPY) sabit zaman aralıklı örnekleme senaryoları ile kıyaslanması. Kesikli çizgiler zaman projeksiyon yöntemini aynı renkteki sürekli çizgiler 1 günlük zaman aralıklı örneklemeyi (Z1) ifade etmektedir. İyot kaynağı olarak OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı kullanılmaktadır....84
Şekil 53 TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı kullanılarak zaman projeksiyon yönteminin (ZPY) sabit zaman aralıklı örnekleme senaryoları ile kıyaslanması. Kesikli çizgiler zaman projeksiyon yöntemini aynı renkteki sürekli çizgiler 1 günlük zaman aralıklı örneklemeyi (Z1) ifade etmektedir....85

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1 LDR brakiterapi tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi kaynaklarının içerdiği radyoizotoplar, doz dağılımına etki eden fiziksel özellikler ve uygulama merkezlerince tercih edilen hedef doz aralıkları [15, 16].....14

Tablo 3.1 Düşük doz hızlı brakiterapi tedavi sürecindeki uygulama aşamaları.....33

Tablo 3.2 Dinamik doz dağılım yönteminin gerçekleştirilmesinde kullanılan konum, doz noktaları ve doz dağılım tanımları.....39

Tablo 3.3 Simülasyonu gerçekleştirilen senaryolarda seçilen ödem parametreleri. Vm: prostatın ulaştığı maksimum hacim, Tö1/2: ödem yarı ömrü, YZ: ödem yükselme zamanı.....41

Tablo 3.4 Dinamik ödem davranışının modellenmesinde kullanılan zaman örnekleme değerleri.....41

Tablo 3.5 Radyoaktivite dozunum oranı ağırlık faktörlerinin hesaplandığı zaman örnekleri.....41

Tablo 4.1 OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağında zaman örneklemesinin doz metrikleri üzerinde oluşturduğu farklılık. Değerler 1 günlük zaman örneklemesine göre yüzde rölatif fark olarak verilmektedir.....70

Tablo 4.2 TheraSeed 200 ticari brakiterapi kaynağında zaman örneklemesinin dozimetrik parametreler üzerinde oluşturduğu farklılık. Değerler 1 günlük zaman örneklemesine göre yüzde rölatif fark olarak verilmektedir.....71

Tablo 4.3 Hacimsel azalmanın %0.1 olarak uygulanması ile elde edilen prostat hacimlerine karşı gelen simülasyon numaraları (SC). T0 zamanındaki prostat hacimleri ise SC0_[110-200] tanımlaması kullanılmaktadır.....82

Tablo 4.4 Zaman projeksiyon yönteminin OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı için ödem parametre setlerinde ödemsiz tedavi planlamasına göre D_{90} doz metriğinde oluşan doz dağılım farkları.....86

Tablo 4.5 Zaman projeksiyon yönteminin TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı için ödem parametre setlerinde ödemsiz tedavi planlamasına göre D_{90} doz metriğinde oluşan doz dağılım farkları.....87

TEŞEKKÜR

Bilimsel bilgi ve tecrübelerini her daim esirgemeden paylaşarak yaptığım çalışmalarda yol gösteren, ileri teknoloji ürünler BrachyDose simülasyon yazılımı ile Çoklu Geometri Paketini kullanma olanağı sağlayan Doç. Dr. Gültekin YEĞİN'e, çalışmalarımı yakından takip ederek verdikleri yapıcı eleştirel yorumlar ile farklı bir bakış açısı kazandıran kıymetli jüri üyelerim Prof. Dr. Müslim Murat SAÇ ve Prof. Dr. İsmail MARAŞ'a, anatomik görüntülerdeki terimleri değerlendirerek katkı sağlayan kıymetli hekim Nükleer Tıp Uzmanı Dr. Şebnem Aydın'a, doktora sürecinin başlangıç anından son noktasına kadar bilgi, tecrübe ve arkadaşlığını esirgemeyen aynı çalışma grubu içerisinde yer almaktan onur duyduğum Arş. Gör. Dr. Sibel SARIAYDIN'a, Manisa'da başlayan serüvende her zaman yanımda olarak moral motivasyon ve bilimsel tecrübeler paylaştığımız kadim dostum Dr. Hasan GÜLBİÇİM'e, verdikleri emeğin karşılık bulması bilincinin motivasyonumu arttırdığı, gösterdikleri sonsuz sabır, gayret ve destekleri için çekirdek Aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya, 213E028 numaralı proje ile destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkürlerimi arz ederim.

Bu araştırmada yer alan nümerik hesaplamaların bir kısmı TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) gerçekleştirilmiştir.

Aziz Rasim YUSUF
Manisa, 2020

ÖZET
Doktora Tezi

Brakiterapi Tedavisinde Prostat Ödemi Doz Etkilerinin Monte Carlo Yöntemi İle İncelenmesi

Aziz Rasim YUSUF
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Gültekin YEĞİN

Bu çalışmada, prostat kanseri tedavisi kalıcı kaynak brakiterapi yönteminin klinik uygulamalarında henüz dikkate alınmayan ancak doz dağılımları üzerinde önemli etkisinin olduğu bilinen ödem etkisi incelendi. Ödem nedeniyle prostat hacmindeki değişimin zamana bağlı davranışı izotropik ödem modelinde uygun matematiksel fonksiyonlar kullanılarak tanımlanır. Tedavi planlaması aşamasında, modeli tanımlayan hangi hacim ve zaman parametrelerinin gerçek hastaya uygun olacağı günümüzde önceden bilinememektedir. Ancak kaynakların prostat içerisine yerleştirmesini takip eden tahmini zaman aralıklarında hastadan alınan radyolojik görüntüler incelenerek bu parametre çiftlerinin değerleri bulunabilmektedir. Bu çalışmada, ödeme bağlı prostat hacmi genişlemesi nedeniyle tedavi dozlarında oluşan katkının incelenmesi için dinamik bir doz dağılımı hesaplama yöntemi geliştirildi. Zaman ekseninde alınan örnekler, BrachyDose yazılımı ile hesaplandı. Aktif radyasyon kaynağı ^{125}I veya ^{103}Pd radyoizotopu olan brakiterapi kaynakları için ödem etkisinin dikkate alındığı farklı dinamik prostat modeli senaryoları hazırlandı. Bu senaryolar üzerinde yapılan hesaplamalar, statik prostat modeli ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Buna göre, 14 gün yarı ömürlü ve %50 hacim değişimine sahip bir ödem için D_{90} değerinde ödemin varlığına bağlı olarak, ^{125}I kaynağında %6,3 ve ^{103}Pd kaynağında %22,6'ya varan doz farklılıklarının ortaya çıktığı gözlemlendi. Hacim değişimi ve ödem yarı ömrü parametrelerinin bu farkın oluşmasında önemli katkılarının olduğu ortaya konuldu. Kontrol amaçlı radyolojik görüntü çekimi için statik ve dinamik prostat modellerinde, hacim değerlerinin birbirlerine en yakın olduğu ideal zaman değerleri araştırıldı. Hesaplamalar sonucunda elde edilen verilerin analizi neticesinde, kontrol amaçlı radyolojik görüntü çekimi için ideal zaman aralığı, ^{125}I veya ^{103}Pd kaynakları için sırasıyla 15-20. günler ve 35-40. günler olarak belirlendi. Ayrıca, radyoaktif kaynakların iç yapılarının da dikkate alındığı ve gelecekte tedavi planlama sistemlerinde kullanılması mümkün yeni algoritmalar geliştirildi. Ödeme bağlı hacim değişiminin iki farklı gelişim modeli (yoğunluk sabit model, kütle sabit model) tanımlandı ve tedavi süresi içinde kütle değişiminin dinamik doz hesaplamalarında önemli bir etkisinin olduğu ortaya konuldu. Dinamik modelde, değişken prostat hacmi örneklemesinde doz hesaplama süresini önemli ölçüde kısaltan zaman projeksiyon yöntemi geliştirildi.

Anahtar Kelimeler: brakiterapi, prostat ödemi, model tabanlı doz hesaplama algoritmaları, Monte Carlo

2020, 99 sayfa

ABSTRACT
PhD Thesis

Investigation of the Prostate Edema Dose Effects in Brachytherapy Treatment Using Monte Carlo Method

Aziz Rasim YUSUF
Manisa Celal Bayar University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Physics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Gültekin YEĞİN

In this study prostate cancer treatment method permanent source brachytherapy edema effect, which is known to have a significant effect on dose distributions but not been considered in the clinical applications but, was investigated. The time-dependent behavior of change in prostate volume due to edema is described using appropriate mathematical functions in the isotropic edema model. At the stage of treatment planning, it is not known in advance which volume and time parameters defining the model will be suitable for the real patient. However, the values of these parameter pairs can be found by examining the radiological images taken from the patient in the estimated time intervals following the insertion of the sources into the prostate. In this study, a dynamic dose distribution calculation method was developed to examine the contribution of treatment doses due to edema-induced prostate volume enlargement. Samples taken on the time axis were calculated with BrachyDose software. Different dynamic prostate model scenarios considering edema effect were prepared for brachytherapy sources with active radiation sources of ^{125}I or ^{103}Pd radioisotopes. The calculations made on these scenarios were compared with the static prostate model. Accordingly, for an edema with a half-life of 14 days and a 50% volume change, it was observed that depending on the presence of edema in the value of D90, dose differences up to 6.3% in the ^{125}I source and 22.6% in the ^{103}Pd source were observed. It was revealed that the volume change and edema half-life parameters contributed significantly to this difference. Ideal time values at which volume values are closest to each other were investigated in static and dynamic prostate models for control radiological image capture. As a result of the analysis of the data obtained as a result of the calculations, the ideal time interval for control radiological image capture is 15-20 for ^{125}I or ^{103}Pd sources, respectively. days and 35-40. determined as days. In addition, new algorithms have been developed that take into account the internal structures of radioactive sources and can be used in future treatment planning systems. Two different development models of edema-related volume change (density fixed model, mass fixed model) were defined and it was revealed that mass change over the treatment period had an important effect on dynamic dose calculations. In the dynamic model, the time projection method was developed, which significantly shorten the dose calculation time in variable prostate volume sampling.

Keywords: brachytherapy, prostate edema, model based dose calculation algorithms, Monte Carlo

2020, 99 pages

1 GİRİŞ

İyonizer radyasyonun biyolojik etkilerinin anlaşılması sayesinde sağlık alanında bilhassa kanser tedavisinde kullanılması fikri 1900'lü yılların başına dayanır [1]. Kanser bölgesine yerleştirilen radyasyon kaynağı ile etkin bir tedavi gerçekleşmesi dokunun aldığı radyasyon dozuna bağlıdır. Bu da beraberinde uygulama öncesi gerçekçi bir planlama gerekliliğini önemli kılar.

Prostat kanseri 2019 dünya genelinde erkeklerde görülme sıklığı olarak ikinci sırada yer alan kanser türüyken, kansere bağlı ölüm nedeni olarak 5. sırada yer almıştır [2]. Brakiterapinin prostat kanserinde tedavi yöntemi olarak tercih edilmesi durumunda hedef bölge en yüksek radyasyon dozu alırken, konum itibarı ile prostat çevresinde bulunan sağlıklı dokular mesane, rektum, femur ve pelvis kemikleri gibi radyasyon dozu alma olasılığı bulunan risk altındaki organlar (ing. organs at risk, OAR) mümkün olan en düşük ışınlamaya maruz kalması sağlanmaya çalışılır. Radyasyonun deterministik etkileri belirli bir eşik doz değerine ulaşılması sonrası ortaya çıkar. Örneğin rektum dozunun artması ile proktitis oluşabilmektedir [3]. Ancak hedef bölge civarındaki dokuların korunarak deterministik etki sınırlarının altında kalması radyoaktif kaynaklardan salınan kısa menzilli radyasyon enerjilerinin brakiterapi kaynağı olarak kullanılmasıyla sağlanır.

Bir hesaplama sistemi kullanılarak tedavinin başlamasından önce hastaya özgü bir doz dağılım tahminlemesi yapılarak, kaynak sayısı ile yerleşim yapılacak koordinatlar belirlenir. Yapılan planlamada tedavi süresi boyunca, yerleştirilen kaynak konumlarında ve hasta anatomisinde morfolojik bir değişimin olmadığı pratik bir kabul yapılır. Doz dağılım belirsizliklerine ek olarak özellikle radyoaktif kaynak aktivitesinin sonlanmasına kadar süren düşük doz hızlı (ing. Low Dose Rate, LDR) intraoperatif tedavilerde tümör hacminin küçülmesi, kaynak pozisyonlarındaki değişim, ödem etkisi gibi planlama ile uygulama arasında oluşan farklılığının zaman içindeki davranışı tedavi dozunu, sonuç olarak tedavi başarısını doğrudan etkiler [4, 5]. Bir raporda doz dağılım doğruluğunda oluşacak %5'lik bir farklılığın radyobiyolojik olarak tümor kontrol olasılığında %20'ye varan değişime neden

olduğu gösterilmiştir. Böyle bir sonuç radyoterapi tedavisinde yapılan doz dağılım hesaplamasının önemini ortaya koyar [6].

Raporlanan tedavi ile planlanan doz dağılımları arasında ödeme bağlı değişim farklı çalışmalarda incelenmiştir. Monajemi vd. 40 kişilik hasta grubunda yapılan çalışmada %8.3'lük doz değişimi belirlemişlerdir [7]. Prostat hacmindeki %10'luk bir değişimin doz hacim histogramından elde edilen D_{90} değerini %11.7 arttırdığı belirlenmiştir [8]. Mountiris vd. 2017 yılındaki çalışmasında prostat hacminde %10-20 arasındaki değişimin risk altındaki organ üretranın D_{10} doz metriğinde %4.2-10 arasında bir değişime neden olacağını ortaya koymuşlardır [9]. Bir çalışmada tedavi planlamasındaki doz dağılımı ile tedavide gerçekleşen doz dağılımı arasındaki farkın ^{103}Pd brakiterapi kaynağında ^{125}I brakiterapi kaynağına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [10]. Diğer bir çalışmada da ^{103}Pd veya ^{125}I radyoizotopu içeren brakiterapi kaynaklarında oluşan doz farklılığının sırasıyla %32 ve %15 olduğu belirlenmiş ve önceki çalışmayı destekler niteliktedir [11].

1.1 Tezin Amacı

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarla ödem etkisi dikkate alınarak tedavi dozuna AAPM TG-43 formalizminde değişiklikler yapılarak ulaşılmaya çalışılmıştır [12, 13]. Monte Carlo (MC) hesaplaması yapılarak doz formalizminde modifikasyona gerek kalmadan tedavi dozuna ulaşmak mümkündür. Tek bir çalışmada ise MC yöntemi uygulanarak, 1 günlük aralıklar ile örneklenen dinamik ödem davranış modeli ile yapılmıştır [9]. Fakat örneklemedeki farklılıklar araştırılmamıştır.

Ödem parametrelerine göre oluşan doz dağılım farklılığı bu çalışmada ortaya konulmaktadır. Yapılan tüm çalışmalarda hacimsel değişim ile birlikte yoğunluk değişiminin etkisi bilinmemektedir. Tez kapsamında yapılan çalışmalarda, literatür verilerinde mevcut olan prostat ödem etkisinin detaylı analizi yapılması, bu kapsamda tedavi planlamasıyla tedavide gerçekleşen doz dağılımları arasındaki farklar, farklılığın nedenleri ve ödem modelindeki değişkenlere bağlılığı, ödemin bilgisayar ortamında modellenmesini sağlayan parametreler, tedavi hesaplamasında

kullanılacak yöntemlerin geliştirilmesi, etkinin tedavi planlama prosedürüne entegrasyonunun araştırılması amaçlandı. Böylece geliştirilen yöntemler kullanılarak daha önce araştırılmayan etkilerin incelenmesi ve tedavi doz dağılımında oluşturacağı değişimin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Radyasyon ve Radyoaktivite

Radyasyon genel anlamda belirli bir kaynaktan salınarak enerji taşıyan parçacık ve dalgalar olarak tanımlanır. Radyasyona; oluşma şekli, oluşum bölgesi ve ortaya çıkan formuna göre özel isimler verilmiştir. Örneğin yüklü parçacıkların atom çekirdeğine yakın bölgelerden geçmesi ile frenleme X-ışınları, yörünge elektronlarının enerji seviye geçişlerinden karakteristik X-ışınları oluşur. İki farklı oluşum şekline sahip olsalar da bu ışınlar elektromanyetik formdadır. Fakat enerji yönünden incelenirse karakteristik X-ışınları ayrık değerlerdeyken, frenleme ışınları sürekli bir enerji spektrumuna sahiptir. Bir diğer form ise parçacık radyasyondur. Atom çekirdeğinden doğal veya yapar olarak salındıkları gibi yörünge elektron salınımları da gerçekleşir.

Atom çekirdeği enerji yönünden uyarılmış halden kararlı hale geçmek için, içerisinden iki durum arasındaki enerji farkı kadar bir enerjinin dışarıya bırakılması gerekir. Uyarılmış enerji durumundaki atom çekirdekleri olarak anılan radyoaktif atomlar bozunum modları ile enerji salınımı yapar. Gama radyasyonu gibi elektromanyetik formda veya alfa, iç dönüşüm elektronu, beta, pozitron, elektron yakalama modu sonrası nötrino gibi parçacık formunda salınımlar gerçekleşir. Radyoaktif çekirdeklerin herhangi bir bozunumu sonrasında farklı bir uyarılmış enerji durumuna veya stabil hale geçer. Başlangıçtaki radyoaktif çekirdek sayısı N ile bozunma sabiti λ çarpımı radyoaktivite A değerini verir. Aktivite, birim zamanda gerçekleşen bozunma miktarıdır. Bozunma sabiti λ, birim atom başına birim zaman aralığında bozunma olasılığıdır. Azalımın zamana bağlı davranışı Eşitlik 2.1'de matematiksel olarak üstel bir fonksiyon ile verilir [14]. Radyoaktif atomlar bozunarak kararlı enerji seviyesine geçme eğilimindedir ve bozunum hızının yarıya düşmesi için gerekli süre yarılanma ömrü $t_{1/2}$ olarak tanımlanır. Aktivitenin tek başına bilinmesi bozunan parçacık türü, enerjisi, bozunma modu gibi fiziksel özellikleri tanımlamaz.

$$A(t) = A_o e^{-\lambda t} \tag{2.1}$$

2.2 Radyasyonun Madde İle Etkileşmesi

Radyasyonun türü ve enerjisi ile hedef malzemenin özelliklerine bağlı olarak etkileşim içerisine girmektedir. Etkileşime girilen hedef malzemede, radyasyonun yönelim, enerji, elektrik yükü, uyarılmış enerji durumu gibi fiziksel özelliklerinde değişiklikler meydana geldiği gibi ikincil parçacıklar da oluşabilmektedir. Radyasyonun etkileşim mekanizmaları yıllar içerisinde keşfedilmiştir. Etkileşmelerin mekanik yönden incelenmesi enerji ve momentum korunum kanunları kullanılarak yapılmakta ve kinematik eşitlikler ortaya çıkmaktadır. Hangi etkileşim türünün gerçekleşeceği ise rasgele bir davranış sergiler. Herhangi bir etkileşimin gerçekleşme ihtimali ise etkin yüzey alanı ifadesi olan etkileşim tesir kesiti ile belirlenir. Maddenin iyonizasyon potansiyeli birkaç elektronvolt (eV) enerji mertebesindedir ve bu enerjiye sahip radyasyon etkileştiği maddede iyonizasyona neden olur. Rutin hasta tedavi uygulamalarında radyasyon dozunu etkileyen başlıca foton-madde etkileşim türleri burada verilmektedir.

2.2.1 Koherent Saçılma

Foton, atomik elektronların bütünü ile etkileşerek bir saçılma gerçekleştirir. Enerji aktarımının olmadığı bu etkileşim türünde foton geliş doğrultusundan farklı bir açıda saçılma yapmaktadır. Dozimetrik anlamda enerji aktarımı olmamasına karşın yönelim değişimi foton atenüasyonuna pozitif katkı yapar [15].

2.2.2 İnkoherent Saçılma

Compton saçılması olarak bilinen bu etkileşim türünde gelen foton bağlanma enerjisi olmayan serbest elektronlar ile etkileştiği kabulü yapılır. Etkileşimde bulunan foton, enerjisinin bir miktarını elektronlara kinetik enerji kazandırarak tüketmekte ve geliş doğrultusuna göre bir açı yaparak daha düşük enerjide saçılmaktadır. Saçılma açısına bağlı olarak geriye kalan enerji miktarı Eşitlik 2.2 ile verilmektedir [16]. Compton elektronuna aktarılan kinetik enerji ise etkileşim öncesi ve sonrası foton enerji farkı $\left(T_e = h\cdot\upsilon - h\cdot\upsilon'\right)$ olarak hesaplanır.

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1+\alpha\left(1-\cos\theta\right)} \tag{2.2}$$

2.2.3 Fotoelektrik Etkileşim

Etkileşimin gerçekleşmesi elektronun bağlanma enerjisinden ileri gelen eşik bir değeri (E_b) aşan foton enerjilerinde mümkündür. Bu etkileşim türünde foton enerjisinin tamamını bir yörünge elektronuna aktararak yok olur. Genellikle bağlanma enerjisi yüksek olan *K* enerji seviyesindeki elektronlar ile gerçekleşir. Atomik yörüngesinden ayrılan elektron ise oluştuğu etkileşim türünü betimleyen fotoelektron adını almaktadır. Fotoelektronun sahip olduğu hareket enerji, foton enerjisinin bağlanma enerjisine harcandıktan sonra kalan miktar olarak Eşitlik 2.3 ile hesaplanır [15].

$$T = h\,\nu - E_b \tag{2.3}$$

2.2.4 Çift ve Üçlü Oluşum

Etkileşimin gerçekleşmesi için foton enerjisinin eşik bir değerin üzerinde olma şartını sağlanması ile mümkün olan bir diğer etkileşim türü ise çift oluşumdur. Atom çekirdeğine yakın bir bölgeden geçen foton, kaybolarak elektron ve pozitron çiftine dönüşür. Negatif ve pozitif yüklü parçacıkların toplam durgun kütle enerji 1.02 MeV etkileşim için gerekli olan eşik enerji miktarıdır. Oluşan parçacıkların kinetik enerji toplamları foton enerjisinden eşik enerji çıkarılarak bulunur. Aynı etkileşim türü atomik yörünge elektronu ile de gerçekleşebilir. Bu durumda oluşan elektron-pozitron çiftine ek olarak fotonun etkileştiği yörünge elektronu da kinetik enerji kazanarak atomdan kopar. Üçlü oluşum olarak adlandırılan bu olayın gerçeklemesi için 2.04 MeV'lik eşik foton enerjisi gereklidir. Salınan ve açığa çıkan elektronlar ile pozitron radyasyonları, foton enerjisini eşit şekilde paylaşmasalar da parçacıkların ortalama kinetik enerjileri Eşitlik 2.4 ile bulunur. Eşitlikteki payda 2 ile bölündüğünde çift oluşumdaki elektron-pozitron çiftinin ortalama kinetik enerjisi elde edilir [17].

$$\bar{T} = \frac{h\,\nu - 1.022\,MeV}{3} \tag{2.4}$$

2.2.5 Fotonükleer Bozunma

Atom çekirdeğindeki nükleonların bağlanma enerjisi kadar yüksek enerjiye sahip olan foton, çekirdek ile etkileşim yapabilir. Bu durumda çekirdekten bir proton veya nötron açığa çıkmaktadır. Nispeten yüksek enerjilerde (~10 MeV) gerçekleşen bu etkileşim radyasyondan korunma konusunda öneme sahiptir.

Buraya kadar açıklanan etkileşim türlerinde, olayın gerçekleşmesi akabinde atomik yapıda meydana gelen değişiklikler neticesinde enerji seviyelerinde boşluklar oluşur. Atomik parçacıklarının dizilimde daha düşük seviyede oluşan enerji potansiyeli üst enerjideki parçacıklar tarafından doldurulma eğilimindedir. Dolayısıyla bu boşlukların doldurulması etkileşim sonlansa dahi devam ederek atomik yapı mümkün olan en düşük enerji seviyesine ulaşıncaya kadar ikincil parçacıklar meydana gelir [15].

2.3 Radyasyon Alanlarının Tanımlanması

Kaynaktan salınan radyasyonun dozimetrik anlamda önem arz eden akı, akış hızı, taşıdığı enerji ve spektrumu, açısal yönelim özelliklerinin en genel tanımları burada verilmektedir.

Bir radyasyon alanının özelliklerini tanımlayabilmek amacı ile ***dV*** hacmini kaplayan ve ***dm*** kütlesine sahip sonlu boyutta hayali ***S*** küresi seçilir. Kürenin tüm özellikleri diferansiyel boyuta indirgenerek merkezindeki ***P*** noktasının özelliklerini tanımlamak mümkün olur [14].

P noktasından geçen parçacık sayısı, bir ***Δt*** (t_0-t_n) zaman aralığında, ***S*** küresindeki düzlemsel küre alanını (***da***) herhangi bir yönden keserek geçen parçacık sayısının beklenen değeri (***N)*** ilgili alana bölünmesi ile elde edilir (Eşitlik 2.5). Bu tanım akıştır ve radyasyon tipi, enerjisi gibi bilgileri içermeden sadece tüm yönlerden küre yüzeyini kesen parçacıkların sayısını verir.

$$\Phi = \frac{dN}{da} \tag{2.5}$$

Akışın zaman içindeki değişiminin bilinmesi akı kavramı ile mümkündür. Yine bir zaman aralığında her bir t_i zamanındaki akışın zamanın diferansiyel değeri akıdır (Eşitlik 2.6).

$$\varphi = \frac{d}{dt}\left(\frac{dN}{da}\right) \tag{2.6}$$

Akışın alternatif bir tanımı ise herhangi bir parçacığın herhangi bir V hacmi içerisinde katettiği doğrusal ds yollarının toplamı ilgili hacme bölünerek bulunmasıdır [17]. İlgili hacmin geometrik şeklinden bağımsız olarak bu tanımın geçerli olması özellikle voksellerden oluşan geometrilerde radyasyon taşınımı yapılan simülasyon çalışmalarında pratik bir öneme sahiptir.

Parçacıkların taşıdığı enerji dikkate alındığında enerji akışı S küresini kesen parçacıkların toplam enerjisi olarak tanımlanır (Eşitlik 2.7).

$$\Psi = \frac{dR}{da} \tag{2.7}$$

Enerji akışının zamana bağlı değişiminin bilinmesi enerji akısı kavramı ile mümkündür. Belirli bir zaman aralığında her bir t_i zamanındaki enerji akısı, enerji akışının zamanın diferansiyel değerine eşittir (Eşitlik 2.8).

$$\psi = \frac{d}{dt}\left(\frac{dR}{da}\right) \tag{2.8}$$

Radyasyon alanının parçacık enerji dağılımı ile açısal yönelim dağılımları buraya kadar tanımlanan özelliklerin içerisinde yer almamaktadır. Alanın daha geniş özelliklerinin bilinmesi gerektiği durumlarda parçacık akısı ve enerji akısının açısal olarak veya enerji dağılımının bir fonksiyonu olarak verilmesi diferansiyel akı kavramını tanımlar. Buraya kadar açıklanan kavramlar aynı zamanda diferansiyel olarak da yapılabilmektedir. Örneğin diferansiyel akı fonksiyonu $\varphi'(\theta, \beta, E)$ kutupsal koordinatlarda açısal yönelim ve enerjinin bir fonksiyonudur.

Akı değeri zamanın bir fonksiyonu olarak biliniyor ise herhangi iki zaman dilimi arasında toplanarak ***S*** küresini kesen parçacıkların sayısı bulunabilir (Eşitlik 2.9).

$$\Phi(t_o, t_i) = \int_{t_o}^{t_i} \varphi(t)\, dt \tag{2.9}$$

Eğer zamanın tüm değerlerinde akı sabit ise zaman aralığındaki akış değeri $\Delta t \cdot \varphi$ değerine eşit olur. Aynı tipteki tüm parçacıkların enerjisi sabit bir değer alıyor ise toplam enerji $R = E \cdot N_e$ değerine eşit olacak, enerji akışı ise parçacık akışı ile E enerjisinin çarpımı $(\Psi = E \cdot \Phi)$ olacaktır. Tek enerjili radyasyonun varlığı durumunda enerji akısı ise parçacık akısı, enerji değeri ile çarpılarak $(\psi = E \cdot \varphi)$ bulunur. Burada verilen eşitlikler yardımıyla radyasyon alanı ile ilgili bilinen bir özellik kullanılarak radyasyon alanının diğer özellikleri kolaylıkla elde edilebilir.

2.4 Radyasyon Alanının Madde ile Etkileşimini Tanımlayan Kavramlar

Radyasyon madde ile etkileştiğinde ortama bırakılan enerji yüklü parçacıklar (elektron ve pozitron) ile gerçekleşir. Yüklü parçacıklar maddenin atomları veya molekülleri ile etkileşerek mevcut enerjisini tüketir. Yüksüz parçacıklar ise yaptıkları etkileşimler ile öncelikli olarak yüklü parçacıklar oluşturarak iki aşamada gerçekleşen dolaylı bir iyonizasyona neden olur. Radyasyonun oluşması ve madde ile etkileşimine daha geniş bir çerçeveden bakılacak olunursa salınan, aktarılan veya kazanılan enerji durumlarından herhangi biri ışıma enerjisi olarak tanımlanır. Bu enerji kavramı durgun kütle enerjisini içermez. Radyasyon alanı bir ***P*** noktasında yaptığı etkileşim daha önce tanımlanan hayali bir ***S*** küresindeki özellikler ve ışıma enerjiden faydalanılarak açıklanır [14].

Dolaylı iyonizer radyasyon tipleri olan X-ışınları, γ-ışınları ile nötron için maddedeki yüklü parçacıklara aktarılan kinetik enerji (ing. kinetik energy released in matter, KERMA) değeri ilgili ortama giren ve ortamdan çıkan enerji farkı üzerinden hesaplanır. Transfer edilen enerji Eşitlik 2.10 kullanılarak bulunur.

$$\epsilon_{tr} = \left(R_{gir}\right)_{yüksüz} - \left(R_{çık}^{ışımasız}\right)_{yüksüz} + \Sigma Q \qquad (2.10)$$

Burada ***S*** küresine giren yüksüz parçacıkların ışınlama enerjisi $(R_{gir})_{yüksüz}$, ortamdan ayrılan ve yüklü parçacıklardan kaynaklı olmayan yüksüz parçacıkların ışıma enerjisi $\left(R_{çık}^{ışımasız}\right)_{yüksüz}$, ***Q*** ise maddeden kazanılan (+ değer) veya enerjinin maddeye dönüşümünden (- değer) ileri gelen enerjidir. KERMA ise birim kütle (dm) başına transfer edilen enerjidir.

Kinetik enerji kazanan yüklü parçacıklar enerjilerini iki farklı mekanizma ile tüketir. Diğer atomik elektronlar ile etkileşen elektron, enerjisini atomik enerji seviyeleri arasında geçiş yapacak elektronlara aktarır veya yörünge elektronunu yörüngesinden koparark iyonizasyona neden olur. Enerjisini bu şekilde tüketen elektronlar çarpışma Kerma (K_c) bileşenini oluşturur. Atom çekirdeğinin nükleer etki bölgesi ile Coulomb etkileşmesi yapan elektronlar ise ivmeli hareket yaparak frenleme ışınları (Bremsstrahlung) yayınlar. Pozitronlar ise ortamdaki bir elektron ile birleşerek anhilasyon fotonları ortaya çıkarmaktadır. Elektron ve pozitronların enerjilerini bu şekilde tüketmeleri ışımalı KERMA (K_r) bileşeni olarak nitelendirilir. KERMA (K), çarpışma (K_c) ve ışıma (K_r) bileşenlerinin toplamlarına eşittir.

Soğrulan doz, radyasyon alanının etkileştiği ortama bıraktığı ve ortam içerisinde kalan enerji olmakla birlikte tüm radyasyon tiplerindeki alanlar için geçerli bir tanımdır. Soğrulan doz, ortamda kalan enerjinin kütleye bölünmesi ile bulunur. Ortamda kalan enerji (ϵ) her parçacık tipi ayrıca dikkate alınarak ***S*** küresi içerisine giren ve küre dışına çıkan parçacıkların enerji farkı olarak Eşitlik 2.11'de verilmektedir.

$$\epsilon = \left(R_{gir}\right)_{yüksüz} - \left(R_{çık}\right)_{yüksüz} + \left(R_{gir}\right)_{yüklü} - \left(R_{çık}\right)_{yüklü} + \Sigma Q \quad (2.11)$$

Burada $(R_{gir})_{yüklü/yüksüz}$ ortama giren yüklü veya yüksüz parçacık enerjisini, $(R_{çık})_{yüklü/yüksüz}$ ortamdan çıkan yüklü veya yüksüz parçacık enerjisini tanımlamakta, ***Q*** ise transfer edilen enerjide tanımlandığı gibidir.

2.4.1 Radyasyon Alan Nicelikleri ile Dozimetrik Birimler Arasındaki Bağlantılar

Radyasyon alanlarını tanımlayan nicelikler ile dozimetrik nicelikler arasında bağ kurmaya yarayan eşitlikler mevcuttur. KERMA ile enerji akışı arasında Eşitlik 2.12'de gösterildiği gibi bir eşitlik söz konusudur.

$$K = \int_{E=0}^{E=maks} \Psi(E) \cdot \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{E,Z} dE \qquad (2.12)$$

Burada μ_{tr}/ρ kütle enerji transfer katsayısı (m^2 / kg) olmakla birlikte enerji ve etkileşim ortamına bağlıdır. Çarpışma KERMA ile enerji akışı arasındaki bağıntı ise kütle enerji soğurma katsayısı μ_{en}/ρ ile ilişkilidir ve aşağıdaki gibi verilir.

$$K_c = \int_{E=0}^{E=maks} \Psi(E) \cdot \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{E,Z} dE \qquad (2.13)$$

KERMA tanımı yüksüz parçacıklar tarafından yüklü parçacıklara kinetik olarak kazandırılan enerjiyi tanımlar. Eğer transfer edilen enerjiden (μ_{tr}) ışımalı etkileşim yapan Kerma bileşeni çıkartılırsa, çarpışma KERMA bileşeni bulunur. Olasılıklar toplamı 1 olan KERMA bileşenleri arasında ise Eşitlik 2.14'te görüldüğü gibi soğrulan enerji olasılığı aktarılan enerji olasılığından ışıma yapan bileşen çıkarılarak bulunur.

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} \cdot (1-g) \qquad (2.14)$$

2.4.2 Radyasyon Doz Birimleri Arasındaki İlişkiler

İyonizer radyasyon ve etkileştiği madde ortamında bazı özel koşulların sağlanması durumunda dozimetrik nicelikler olan soğrulan doz (***D***) ve çarpışma Kerma (K_c) arasında eşitlik mümkün olur. Yüksüz parçacıkların oluşturduğu ikincil yüklü parçacıkların menzili ilgilenilen hacmi (v) çevreleyen daha geniş bir hacim (V) içerisinde kalması şartı aranır. Eğer V hacmi homojen yoğunluğa sahip, homojen bir materyal yapısında, v hacmine giren yüksüz parçacık zayıflatması ihmal edilebilecek düzeyde ve yüklü parçacık akışında bir pertürbasyona neden olacak elektrik ve

manyetik alan bulunmuyor ise yüklü parçacık dengesi (ing. Charged Particle Equilibrium, CPE) vardır. Yüklü parçacık dengesinin varlığı durumunda soğrulan doz, çarpışma KERMA'ya eşittir ve Eşitlik 2.15 ile gösterilir [17].

$$D \overset{CPE}{=} K_c \tag{2.15}$$

2.5 Radyasyonun Tıpta Kullanımı

Radyasyonun keşfinden sonra insanoğluna fayda sağlayabileceğinin anlaşılması çok sürmemiştir. Günümüzde tarım, uzay araştırmaları, enerji ve ekoloji gibi çok farklı alanlarda radyasyonun geniş kullanım alanları mevcuttur [18]. Medikal sahada teşhis, tedavi ve sterilizasyon imkanı sağlamaktadır.

Radyasyonun giricilik özelliği ve insan vücudundaki farklı dokuların etkin atom numaraları arasındaki farklılık projeksiyon görüntüleme yöntemlerinde temel oluşturur. Mamografi, bilgisayarlı tomografi, floroskopi, radyografi gibi modalitelerde elde edilen görüntülerdeki kontrast, dokular arasındaki soğurum farklılıklarından ileri gelir. Teknolojinin ilerlemesi ile bilgisayarların daha hızlı işlem yapma kabiliyetleri radyoloji alanının da dijitalleşerek görüntü işleme algoritmalarını sistemlere dahil etmektedir. Teşhis amaçlı Nükleer Tıp uygulamalarında ise bozunum yapan radyoaktif maddenin hastadaki tutulumları dedekte edilir. Farklı projeksiyonlarda alınan görüntüler gelişmiş görüntü işleme algoritmalarından geçirilerek görüntü kontrastı (radyoaktif tutulum farklılıkları kaynaklı) elde edilir. Anatomik ve fizyolojik bilgi, sistemlerden elde edilen görüntünün kalitesine bağlıdır. Fakat aynı teknolojik sistemlerde görüntü kalitesinin artması hastadaki radyasyon dozunun da artmasına neden olur [19].

Kanser tedavisinde cerrahi müdahale, eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulamaları, radyofarmasi enjeksiyonu, kriyoterapi, kemoterapi gibi yöntemler Onkolojik ve Nükleer Tıp uygulamaları ile sağlanır. Kanserin türü, evresi ve bölgesi gibi klinik göstergeler kullanılarak hekim değerlendirmesi ile en uygun tedavi yöntemi seçilmektedir. Bir kaynaktan sağlanan radyasyon, özellikle hastadaki kanser dokusunu ışınlaması ile tedavi gerçekleşir. Tedavi öncesinde hastaya reçete edilen

radyasyon dozu ile terapi uygulamasında aldığı dozun eşit olması istenir. Ancak hedef dışındaki dokular da (ing. Organs At Risk, OARs) istenmeyen şekilde doza maruz kalmaktadır. Tümör kontrol olasılığının etkin bir şekilde elde edilmesi ise sağlıklı dokuların uğrayacağı hasarla optimize edilmektedir. Doz dağılımlarına ihtiyaç durulan optimizasyon süreci tedavi planlama sistemleriyle (TPS) elde edilmektedir. TPS algoritmalarında iyileştirilen hesaplama yöntemlerinin ihtiyaç duyduğu yüksek hesaplama kapasitesi gelişen bilgisayar teknolojisiyle desteklenerek daha gerçekçi doz dağılımları elde edilmektedir [16].

Tıbbi imkanlara daha erişilir hale gelmesi toplumlarda medikal ışınlamaların ortalama kişi başına yıllık efektif doza katkısını arttırmış, doğal radyasyona maruziyet ile tıbbi uygulamalardaki ışınlamaların efektif doz oranları yarı yarıya ulaşmıştır [20]. Radyasyon, sağladığı faydaların yanında stokastik etkileri de barındırıyor olması korunma yöntemlerine olan ihtiyacı doğurur. Tüm ışınlama koşullarında gerekçelendirme ve optimizasyon yöntemleri ile planlamış ışınlamalarda ek olarak hasta dışındaki bireyler için doz sınırlamalarının uygulanması radyasyon korunmasında temel prensipleri oluşturmaktadır [21].

2.6 Düşük Doz Hızlı Brakiterapi Tedavisi

Kapalı kapsül içerisine yerleştirilen radyoaktif kaynakların bozunarak açığa çıkardığı enerjinin tedavide kullanılması brakiterapi tekniği olarak isimlendirilir. Brakiterapi tedavisinin kısa mesafelerde tedavi gerçekleştirmesi, risk altındaki organlara düşük doz vermesi, lokalize doz sağlaması, maling tümörler ve erken evre kanser tedavileri için tercih nedenlerini oluşturur.

Brakiterapi tedavisinde uygulama süreci kesitsel anatomik bilgi alınan görüntüleme modaliteleri kullanılarak tedavinin uygulanacağı bölgenin belirlenmesi ile başlar. Hedef bölgeye belirli marjlar verilerek istenilen doz (reçete edilen doz) değerini sağlayacak radyasyon kaynaklarının sayısı ve konumları tedavi planlama sistemleri (ing. Treatment Planing Systems, TPS) kullanılarak belirlenir [22]. Kullanılacak radyoaktif kaynağın birim zamanda sağladığı doz değeri 0.4-2 Gy/h aralığında olması düşük doz hızlı (ing. Low Dose Rate, LDR), 2-12 Gy/h aralığında

orta doz hızlı (ing, Medium Dose Rate, MDR), 12 Gy/h ve üzeri değerlerde ise yüksek doz hızlı (ing. High Dose Rate, HDR) olarak tanımlanır [15]. Tedavi dozuna ulaşmak için yüksek hızda kısa zaman aralıkları ile hasta ışınlaması yapılacaksa radyoaktif kaynaklar geçici olarak hastaya yerleştirilir ve hedef doza ulaşılınca çıkartılır. Diğer bir seçenek olarak düşük doz hızı ile daha üzün sürede ışınlama yapılmasıdır. Radyasyon kaynakları hastaya kalıcı olarak yerleştirilir ve tedavi radyoaktif bozunma bitene kadar devam eder. LDR kaynaklarının fiziksel özellikleri ile tedavi dozu değerleri Tablo 2.1'de verilmektedir. Belirtilen radyoaktif kaynaklar dışında farklı radyonüklit içeren kapsüllerin geliştirilmesi günümüzde devam etmektedir [23].

Tablo 2.1 LDR brakiterapi tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi kaynaklarının içerdiği radyoizotoplar, doz dağılımına etki eden fiziksel özellikler ve uygulama merkezlerince tercih edilen hedef doz aralıkları [15, 16].

Radyonüklit	**^{125}I**	**^{103}Pd**	**^{131}Cs**
Yarı Ömür (gün)	59,40	16,99	9,69
Ortalama Enerji (keV)	28,37	20,74	30,38
Enerji aralığı (keV)	27,2 – 35,5	20,1 – 497,0	29,5 – 34,0
Bozunum başına foton	1,48	0,77	0,81
Monoterapi Tedavi Dozu (Gy)	140-160	110-125	115
Eksternal tedavi ile birleştirilen tedavi dozu (Gy)	108-110	90-100	80-85

Planlamanın uygulamaya dökülmesi farklı tekniklerin kullanılması ile gerçekleşir. Ultrason probunu ve kaynakların yönelimlerini mekanik olarak kontrol eden dijital sistemler geliştirilmiştir. Böylece çalışanların radyasyon dozu düşürüldüğü gibi kaynaklar planlandıkları pozisyonlara yüksek doğruluk ve etkinlik ile yerleştirilmesi mümkün olmuştur [24]. Son 10 yıldır ise farklı merkezlerde tedavi dozunun kontrol edilmesi amacı ile invivo ölçüm yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bir radyasyon dedektör dizisi hasta içerisine yerleştirilerek yapılan ölçümlerde anlık veya kümülatif doz değerlerine ulaşmak mümkün olur [25].

2.7 Brakiterapi Tedavisinde Doz Dağılım Tahminlemesinde Kullanılan Yaklaşımlar

Radyoaktif kaynakların sağladığı gama ve floresans salınımlar (karakteristik X-ışınları, Auger elektronları, Coster-Kronig elektronları) ile kaynak kapsülünde oluşan Bremsstrahlung ve X-ışınları brakiterapide tedavi sağlayan enerji kaynaklarıdır. Radyoaktif kaynaklardan salınan elektronlar kaynak kapsülü veya aplikatör ile etkileşerek soğrulmakta böylece tedavi dozuna katkısı engellemektedir [15]. Radyoaktif kaynakları çevreleyen kapsülünden geçen foton enerjilerinin, uygulama yapılan bölgede oluşturdukları dağılımın bilinmesi gereklidir. Böylece reçete edilen doza ulaşım için gerekli radyoaktif kaynak sayısı ve yerleştirileceği konumlar elde edildiği gibi, uygulama sonrasında kontrol doz dağılımı hesaplanarak tedavi başarısı değerlendirilir.

Farklı foton enerjilerinin tedavi bölgesinde oluşturacağı doz dağılımlarının hesaplanması tedavi planlama sistemleri (TPS) aracılığı ile gerçekleştirilir. Brakiterapi tekniğinin uygulanmasında ilk kullanılan TPS'lerde nomogramlar aracılığı ile elde hesaplama yapılmaktaydı. İşlem hızı kazanabilmek için de hastanın hiçbir özelliği dikkate alınmadan sadece radyoaktif kaynak yerleşimleri etrafında oluşan doz hızları hesaplanarak tedaviler uygulanmaktaydı. Paris ve Menchaster yöntemleri kullanılan ilk planlama yöntemlerini olmuştur [1].

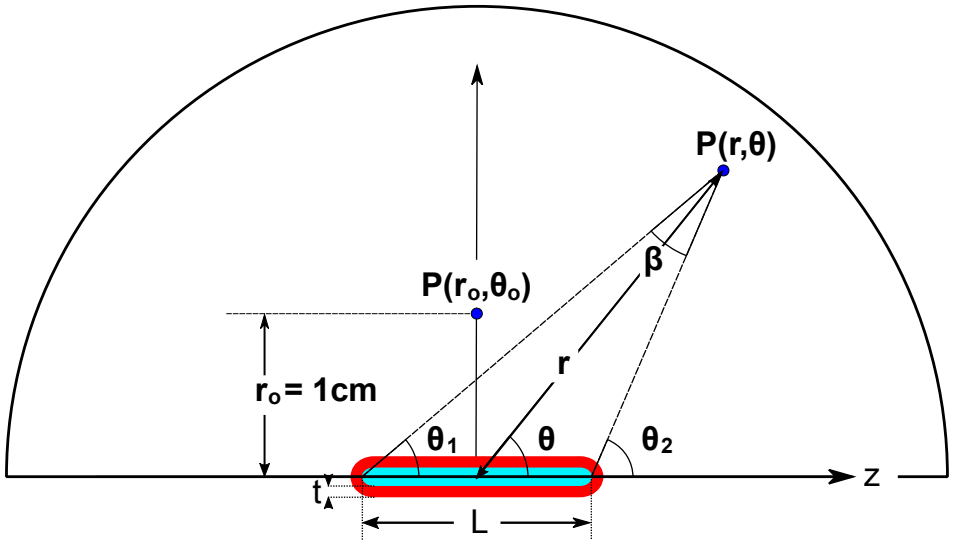
Günümüz brakiterapi tedavisinde dozimetrik sistemler AAPM TG43 formalizmini esas alır. Bu formalizmde öncelikli olarak radyoaktif bir kaynağın su ortamında oluşturduğu doz hızı dağılımları hesaplanır. Radyoizotopun bir nokta olarak kabul edilmesi ile 1-Boyutlu dozimetri formalizmi, radyasyon kaynağın bir düzlemsel uzunluğunun olduğu kabul edilmesi durumunda ise 2-Boyutlu formalizmi olarak adlandırılır [26]. Tek bir kaynağın etrafındaki doz dağılımı su ortamı için Monte Carlo (MC) radyasyon taşınım kodları kullanılarak elde edilir. Tedavi uygulamasında birden fazla kaynağın oluşturduğu dağılım ise tek bir doz noktasına tüm kaynakların sağladığı doz hızı katkıları süperpozisyon tekniği kullanılarak belirlenir. Ticari kaynak modellerinde kaynağın iç yapısı, geometri farklılığı ve kullanılan radyonüklit çeşitliliği, kaynağa özel dozimetri parametrelerinin elde

edilmesini gerekli kılar. Zaman içerisinde yeni kaynak modellerinin ticarileşmesi dolayısı ile kaynağa özel ve güncel olan doz dağılım parametrelerine ihtiyaç duyulur. Güncel, üzerinde mutabık kalınan ve tüm tedavi planlama sistemlerinde kullanılabilecek veri setleri AAPM tarafından önerilmiştir [27, 28].

Sadece su ortamında doz dağılımının tanımlandığı TG43 formalizminin kısıtlamaları mevcuttur. Belirli bir kaynak kapsülünde diğer bir radyoaktif kaynaktan salınan fotonların atenüasyonu, doku materyallerinin su ortamından farklı etkileşim tesir kesitlerine sahip olması başlıca kısıtlamalar arasındadır. Daha gerçekçi dağılımların hesaplanması standartlaşmış veri setlerinin kullanılması yerine radyasyon tanışımı sağlayan grid tabanlı Boltzman çözümleyici, Collaps Cone, süperpozisyon-konvolüsyon ve MC yöntemleri ile mümkün olmaktadır. Henüz standartlaşmış bir yöntem bulunmasa da ticari şirketlerin attığı adımlar model tabanlı doz hesaplama algoritmalarını (ing. Model Based Dose Calculation Algorithm, MBDCA) klinik kullanıma dahil etmiştir [29]. İlgili algoritmaların kullanabileceği ortak veri setleri olan ortam materyal tanımlamaları, voksellere atanacak etkileşim tesir kesitleri ve klinik kullanıma geçmeden önce yapılması gereken devreye alma prosedürleri yayınlanan AAPM TG186 raporunda verilmektedir. Su ortamında yapılan hesaplamalardan daha gerçekçi durumları içeren uygulamalara geçiş süreci başlamış durumdadır [30].

2.8 TG43 Dozimetri Formalizmi

Herhangi bir ticari kaynak modelinin doz dağılımı 30x30x30 cm^3'lük su fantomu içerisinde MC tekniği kullanılarak elde edilir. Silindirik simetrik olarak kutupsal koordinat düzleminde elde edilen dağılım, formalizmde tanımlanan parametreler üzerinden sağlanır. Koordinat merkezine yerleştirilen bir kaynağın çevresi $P(r,\theta)$ noktaları ile kaplanan bir uzay içerisindedir (Şekil 1). Öncelikli olarak her noktadaki doz hızı Eşitlik 2.16 kullanılarak elde edilir. Doz noktalarını tanımlayan parametreler ise ilgili dağılımdan oluşturularak tablolar halinde verilir.



Şekil 1 Su ortamında bulunan brakiterapi kaynağını çevreleyen bölgede doz dağılımını kutupsal koordinatlarla tanımlayan formalizm değişkenleri. Silindirik simetriye sahip olan kaynak (turkuaz) bir kapsül (kırmızı) içerisinde bulunur. Kaynağın aktivite barındıran uzunluğu L, kapsülün kalınlığı t kadardır. Referans $P(r_o,\theta_o)$ noktası z eksenine göre düşey doğrultuda kaynak merkezinden 1 cm uzakta bulunur. Kaynak merkezinden r yarıçapı uzaklığındaki $P(r,\theta)$ noktasına yapılan açı θ, aynı noktaya L uzunluğundaki kaynağın iki uç noktalarının yaptığı açı ise θ_1 ve θ_2'dir. $P(r,\theta)$ noktasından kaynak uç noktalarını gören açı β'dır.

Doz hızının belirlenmesinde kullanılan değişken tanımları;

S_k: Hava Kerma Gücü (μ Gy m^2 h^{-1} = U). Vakum ortamında δ eşik değerinden yüksek enerjideki fotonların kaynak merkezinden d uzaklığında oluşturduğu hava kerma hızının d^2 ile çarpımıdır $\left(S_k = \dot{K}_\delta(d)\cdot d^2\right)$. Havada oluşan saçılma ve atenüasyondan etkilenilmemesi için tanımlama vakum ortamında yapılır. Kapsülde oluşan ve 0.1 cm'den daha uzak bölgelere dozimetrik katkısı olmayan fotonlar formalizme dahil edilmez. Eşik değer olarak δ = 5 keV seçilerek daha üst enerjideki fotonlar formalizme dahil edilir.

Λ: Su ortamındaki doz hızı sabiti (cGy h^{-1} U^{-1}). Referans $P(r_o,\theta_o)$ noktasındaki doz hızının Hava Kerma gücüne oranıdır $\left(\Lambda = \dot{D}(r_o,\theta_o)/S_k\right)$. Radyonüklit ve kaynak geometrisine bağlı olarak değişiklik gösterir.

G_L: Geometri fonksiyonu. Ters kare kanunun etkin bir şekilde kullanılmasını sağlar.

$$G_p(r,\theta) = r^{-2} \quad (\text{nokta kaynak yaklaşımı})$$

$$G_L(r,\theta) = \begin{cases} \dfrac{\beta}{Lr\sin(\theta)}; \theta \neq 0^o \\ \left(r^2 - L^2/4\right)^{-1}; \theta = 0^o \end{cases} \quad (\text{çizgi kaynak yaklaşımı})$$

$g_L(r)$: Radyal doz fonksiyonu. Geometri fonsiyonuna da dahil edilmeyen saçılma ve atenasyondan kaynaklı olarak azalan doz hızını merkezine düşey düzlemde tanımlayan bir fonksiyondur.

$F(r,\theta)$: Anizotropi fonksiyonu. Düşey düzleme yapılan açıya bağlı olarak doz hızı değerindeki farklılaşmanın ifadesidir.

$$\dot{D}(r,\theta)=S_k\cdot\Lambda\cdot\frac{G_L(r,\theta)}{G_L(r_0,\theta_0)}\cdot g_L(r)\cdot F(r,\theta) \qquad (2.16)$$

2.9 Model Tabanlı Doz Hesaplama Algoritmaları

İstatistiksel rastgele örnekleme kullanılarak sayısal problemlere çözüm üretilmesi MC tekniği olarak anılmaktadır. Yöntemin ilk uygulaması Compte de Buffon tarafından 1770 yılında pi sayısının hesaplanması için yaptıkları deneye kadar dayanır. Tekniğin MC ismini alması Ulam ve von Neumann tarafından önerilmekte ve uygulandığı ilk problem ise yüksek enerjili parçacıkların başlattığı nükleer bozunum araştırmalarıdır [31]. Günümüzde finans, mühendislik, risk analizi, ulaşım, üretim alanları gibi çok geniş uygulama alanı yelpazesine sahiptir. Bunun yanında MC tekniğinin radyasyon etkileşim problemlerine çözüm üretecek genel amaçlı radyasyon taşınım kodları zaman içerisinde geliştirilmiştir. Foton ve elektron taşınımı ile başlayan serüvende, günümüzde nötron, ağır iyonlar gibi parçacıkların taşınımı mümkün olmuştur. Medikal fizik alanında yapılan simülasyon çalışmalarında EGS, MCNP, PENELOPE ve GEANT en çok kullanılan kodlar olarak öne çıkar. Her bir taşıma kodunun geliştirilmesi farklı gruplar tarafından devam etmekte ve yeni versiyonlar yayınlanmaya devam etmektedir. Böylece hesaplama hızı ve doğruluğunu arttırıcı yenilikler taşınım kodlarına dahil edilir. Genel amaçlı radyasyon yaşınım kodlarının güncel versiyonları sırası ile EGSnrc [32], MCNP5 [33], Penelope [34], GEANT4'tür [35]. MC radyasyon parçacıklarının üretilmesi ve enerjilerini tüketene kadar yapılan her bir etkileşmenin tek tek takip edilmesi ile gerçekleşir. Parçacık taşınımı her etkileşmede enerjisinin büyük bir kısmını tüketen fotonlar için nispeten hızlı sonuçlanır. Elektronların yaptığı her etkileşimde ise az enerji tüketerek fotonlara göre, rölatif olarak fazlaca etkileşme yapmaları simülasyon süresini arttırır [36].

2.10 BrachyDose Kullanıcı Kodu

Bu tez çalışmasında brakiterapi tedavisinde dozimetrik hesaplamaların gerçekleştirilmesi üzerine özelleştirilmiş "**BrachyDose**" [37] kullanıcı kodunda simülasyonlar gerçekleştirildi. EGSnrc tarafından da kullanılabilen Çoklu Geometri Paketi sayesinde karmaşık geometik modelleri oluşturabilme kabiliyeti, brakiterapi kaynaklarının modellenmesinde kullanılmaktadır [38]. EGSnrc tabanı kullanan kullanıcı kodunda spesifik amaçlar için geliştirilmiş özellikler mevcuttur. Örneğin elektronları taşıması mümkün olması sayesinde minyatür X-ışın tüpü modellenebilir. Bunun yanında çoklu kaynak modunda, üretilen bir radyasyon parçacığının tüm radyoaktif kaynaklarda da tekrar üretilmeden kullanılabiliyor olması simülasyon süresini azaltmaktadır.

BrachyDose kodunda bir hacim içerisinde soğrulan dozun bulunması yüklü parçacık dengesinin kurulması ile gerçekleşir. Nispeten düşük enerjili fotonların etkileşimlerinde oluşturduğu elektron enerjileri kısa mesafede tükenir. Eğer fotonların ilgili hacim içerisinde katettiği doğrusal mesafelerin toplamı bulunur ve enerji örneklemesi yapılarak bir histogram oluşturulursa, parçacıkların enerji akış yoğunluğu bulunur ve soğrulan doz çarpışma Kerma'ya eşit olur. Böylece elektron taşınımı gerçekleştirmeden voksellere bölünmüş geometrideki her vokselde soğrulan doz Eşitlik 2.17 ile elde edilir [39].

$$D_j = K^j_{çarp} = \sum_i E_i \cdot t_i \cdot \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_i / V_j \qquad (2.17)$$

Burada ***j.*** vokselin hacmi V_j içerisinde etkileşim yapan her foton için kütle enerji soğurum katsayısı μ_{en}/ρ, fotonun hacim içerisinde katettiği mesafe t_i olmak üzere $E_i \cdot t_i$ çarpımı enerji akış yoğunluğudur.

2.11 Brakiterapi Tedavisinde Dozimetri Değerlendirme Araçları

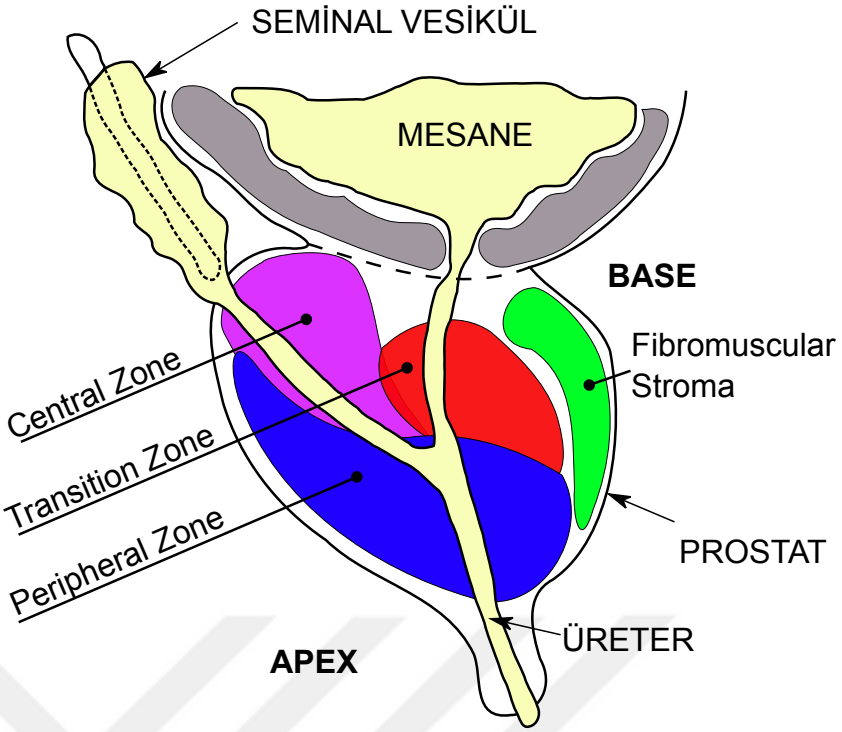
Radyoterapide dozimetrik değerlendirmenin yapılması amacı ile farklı araçlar mevcuttur. İzodoz eğrisi, dozimetrik istatistik ve doz hacim histogramı (ing. dose volume histogram, DVH) doz dağılımının anatomik yapılarla ilinti kurulmasını sağlayan araçlar arasındadır. Bunlar tedavi planlaması, tedavi başarısı, tedavi sonrası

raporlama vb. amaçları için sıklıkla kullanılır. İzodoz eğrisi kesitsel hasta modelindeki bir düzlem üzerinde, doz değerinin eşit olduğu bölgeleri saran kapalı ilmeklerden oluşur. Anatomik bilgi de içerdiği için homojen ve homojen olmayan doz bölgeleri, sıcak veya soğuk (dozun yüksek veya düşük olması) bölgeler rahatlıkla 3-Boyutlu veya transvers, sagital, koronal kesitler alınarak 2-Boyutlu görseller olarak gösterilebilir.

Doz dağılımının her kesitte incelenmesini gerektiren ve zaman alıcı izodoz eğrileri yöntemin aksine tüm dağılımın bir bütün olarak gösterilmesi ise doz hacim histogramı (ing. Dose Volume Histogram, DVH) ile sağlanır. DVH diferansiyel ve kümülatif olarak iki farklı şekilde kullanılır. Voksellerdeki doz değerleri belirli bir doz örnekleme aralığı kullanılarak frekans dağılım fonksiyonu bulunur. Doz değerinin her biri bir hacim ile ifade edilmekte ve absisi doz, ordinatı hacim (rölatif ve mutlak) olan iki boyutlu bir eğri üzerinde gösterilir. İdeal durumda tedavi dozunun olduğu değerde keskin bir pik şeklindedir. Kümülatif DVH ise belirli bir doz değeri üzerinde olan hacim gibi sayısal bilgiler sağlar. İdeal durumda hedeflenen doz değerine kadar %100 hacimde devam eden ve ani olarak sıfıra inen bir fonksiyon şeklini alır. Brakiterapi tedavisinde ise kaynaktan salınan enerjilerde ortalama serbest yol kısadır ve ani olarak inmesi beklenen DVH eğrisine eğim kazandırır. Doz istatistikleri ise doz dağılımındaki en yüksek (D_{max}), en düşük (D_{min}), ortalama (D_{mean}), belirli bir hacmin aldığı en yüksek doz (D_{2cc}), gibi kantitatif değerlerdir.

2.12 Prostat Kanseri ve Tedavisi

Erkek üreme sisteminde yer alan prostat, semen sıvısı sağlayarak sperm ile birleşmesi akabinde üreterden dışarı atılmasını sağlayan bir bezedir. Kaslı ve gözenekli bir yapıya sahip olmakla birlikte ortalama olarak 30 gr ağırlığındadır. Anatomik konum itibarı ile rektum, mesane ve penis arasında bulunur. Bir soğanın katmanları gibi iç içe geçmiş bölgelerden oluşan bezenin yapısı Şekil 2'de verilmektedir.

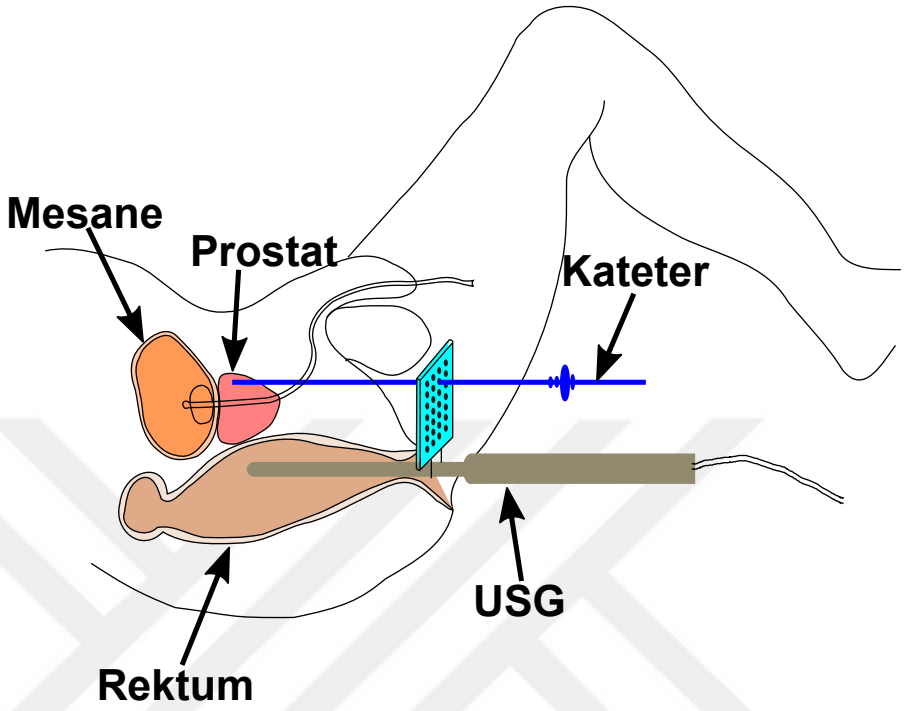


Şekil 2 Sagital kesiti alınan prostat bezesinin iç yapısı. Mavi, mor, ve kırmızı renkteki bölgeler sırası ile periferal, merkezi ve geçiş bölgeleridir.

Prostat kanseri dünya genelinde erkekler arasında görülen ikinci sıradaki kanser türüdür. Etnik kökene de bağlı olarak 60 yaş üstünde görülme sıklığı ve prostat kanserine bağlı ölüm nedenlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Erken evrelerde belirti göstermeden (asimptomatik) ilerlemekte ve prostat tarafından sağlanan protein olan PSA (ing. Prostate Specific Antigen) değerinin 4 ng / mL ve üzeri değerde olması durumunda şüphe oluşturur. Kesin tanı ise biyopsi yapılması olarak gösterilmektedir [40]. Kişide gelişen kanserin evresi, konumu vb. faktörlere bağlı olarak geniş tedavi seçenekleri mevcuttur. Prostatın kalıcı olarak alınması (prostatektomi), sistemik terapi veya radyoterapi en genel seçeneklerdir. Radyoterapinin bir çeşidi olan brakiterapi tedavisinde kalıcı radyoaktif kaynak uygulaması (LDR) veya zaman aralıklı olarak yüksek hızda ışınlama yapılması (HDR) seçenekleri mevcuttur.

Düşük doz hızlı radyoaktif kaynakların hedefi ışınlayacak şekilde interstitiel olarak yerleştirilmeleri perineal bölgeden gerçekleştirilir. İğne aparatlarının içerisinde sıralı olarak bulunan LDR brakiterapi kaynakları standart bir şablon

üzerindeki kılavuz delikler kullanılarak girişimsel uygulamayla yerleştirilir. Rektal ultrason probu ile eş zamanlı olarak kaynak konumları görüntülenen uygulamada, radyasyon kaynakları planlanan konumlara bırakılır (Şekil 3).



Şekil 3 Brakiterapide LDR kaynaklarının intraoperatif zamanda prostat içerisine yerleştirilmesini gösteren temsili çizim.

2.13 Kalıcı Kaynak Brakiterapisinde Bireysel Doz Değişkenliği

Brakiterapi uygulamalarında doz dağılımını etkileyen kontrol edilebilir veya edilemez olan etkiler mevcuttur. Oluşma zamanlarına göre tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonraki süreçlerde meydana gelen bu etkiler burada verilmektedir.

Hedef bölgenin hacimi görüntüleme modaliteleri kullanılarak belirlenir. Tedavi planlamasında kaynak sayısını doğrudan etkileyen modaliteye bağlı hacimsel değişimlerin olduğu gösterilmiştir [41]. Prostat görüntülemesinde bilgisayarlı tomografi (BT) modalitesinin manyetik rezonans (MR) modalitesine göre prostatın apex ve base bölge sınırlarını daha büyük, süperior bölgenin ise daha küçük kontürlenmesine neden olur. Kullanılan görüntüleme sisteminin BT veya ultrasonografi (USG) ile prostat hacminin oluştuğu kontürlemedeki farklılıktan

dolayı D_{90} metriğinde %15'lik daha düşük değer elde edildiği bilinmektedir [4]. Zira MR, BT ve USG modalitelerinde hedef hacim sınırlarındaki farklılığa bağlı doz tahminleme etkileri AAPM TG137 raporunda ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur [42]. Diğer bir etki ise TG43 formalizminde dikkate alınmayan radyoaktif kaynaklar arası atenüasyon kaynaklıdır. Çoklu radyoaktif kaynak yerleşimlerinde metalik kapsüllerin kendisi dışındaki kaynaklardan sağlanan fotonlarla etkileşmeleri neticesinde dozimetrik olarak %12'ye varan azalmalar oluşur [43]. Tedavi planlama sistemlerinin model tabanlı olması durumunda bu etki de dozimetrik hesaplamaya dahil edilmiş olacaktır. Tedavi kaynaklarının yerleşimi sonrası doku içerisinde rasgele hareket ettikleri bilinen bir durumdur ve hedef dokudan uzaklaşabilirler. Eğer radyoaktif kaynak, dolaşım sistemine erişirse, akciğer gibi hedef dışı riskli organlara kadar ulaşması mümkün olur. Hedef bölge prostat bezesi ise üretraya ulaşan bir kaynak vücut dışına atılacaktır. Bu etki hedefteki doz hızındaki azalma nedeni ile tedavi dozuna ulaşılmasını engelleyerek aynı zamanda hedef dışı organların ışınlanmasına neden olur. Kaynaklar arasına vücutta çözünebilen bir malzeme yerleştirilmesi ile etkiyi azaltan teknikler çözüm olarak gelişmiştir [44]. Diğer bir etki ise hedef bölgede ortaya çıkan şişme yani ödem etkisidir. Ödemin zaman davranışını tanımlayan parametrelerin elde edilmesinde de görüntüleme modalitelerine bağlı etkiler mevcuttur. Prostat bezinde oluşan şişliğin doz dağılımında oluşturduğu etkilerin incelendiği bu çalışmada prostat bezi ödem etkisi detaylı olarak verilmektedir.

2.13.1 Prostat Bezi Ödem Etkisi

Brakiterapi yaygın olarak salgı bezi olan prostatın tedavisinde kullanılır [45]. Girişimsel olarak yapılan bu uygulama pratiğinde kateterlerdeki sürtünme kuvvetinin azaltılması ve radyoaktif kaynak pozisyonlama doğruluğun arttırılması amacı ile döndürerek ilerletilir [46]. Sondajlamaya benzer bu hareket ve kateterin prostat dokusunu kesmesi biyolojik hasara neden olur. Hasarın giderilmesi amacı ile vücut sıvıları gözenekli ve esnek olan prostat bezesini doldurarak hacmini arttırır ve ödem etkisi oluşur.

Ödeme bağlı olarak prostatın hacmi ani olarak artar ve akabinde zaman içerisinde azalan bir davranış sergiler. Hacmin artması yanı sıra hedef içerisine yerleştirilen kalıcı brakiterapi kaynaklarında konum değişimi meydana gelir. Yapılan klinik çalışmalar zamana yayılmış olan ödem davranışının doğrusal veya üstel fonksiyonlar ile ifade edilebilen çözünme modellerini ortaya koymuştur [7, 47]. Bunların yanında prostat dokusunun esneklik katsayısının (young modulu) kullanıldığı fiziksel modeller geliştirilmiştir [9]. Yaygın kabul gören izotropik olarak zamanla üstel azalım yapan ödem modeli en yüksek hacimden başlayarak ödem çözünme davranışını tanımlar. Burada iki önemli fonksiyonel parametre; dokunun en yüksek hacim değeri (V_m) ve ödem yarılanma ömrü ($\lambda_ö$) ödem etkisinin matematiksel tasvirinde kullanılır. Prostat hacminin zamana bağlı davranışı Eşitlik 2.18'de verildiği gibidir [47]. Burada prostatın ödemsiz hacmi V_o , Δ ise Eşitlik 2.19 ile belirlenen hacimsel değişim oranıdır. Prostat içindeki dokuların herhangi bir t zamanındaki rölatif konumu ise Eşitlik 2.20'de verilmektedir [12].

$$V(t) = V_o\left(1 + \Delta\, e^{-\lambda_ö t}\right) \tag{2.18}$$

$$\Delta = \frac{V_m - V_o}{V_o} \tag{2.19}$$

$$\vec{r}(t) = \vec{r}_o\left(1 + \Delta\, e^{-\lambda_ö t}\right)^{1/3} \quad ; \quad \vec{r}_o = |\vec{r}_d - \vec{r}_p| \qquad r(\vec{t}) = |\vec{r}_d(t) - \vec{r}_p| \tag{2.20}$$

Waterman vd. ampirik formülünde kullanılan parametreler hastadan hastaya değişiklik göstermekle birlikte henüz etki gerçekleşmeden önce sayısal değerleri tahmin edilememişlerdir [2]. Hacmin en yüksek değerine ulaştığı süre (yükselme süresi) modele dahil edilmemekte prostat hacminin başlangıç (V_o) hacmine geri dönmesi ise asimptotik fonksiyon özelliğinden dolayı zamanın sonsuz değerinde gerçekleşmektedir. Ödem parametrelerinin önceden kestirilmesi hastaya özgü gleason skoru, PSA, tümör evresi gibi parametrelerle ilişkisi araştırılmış ancak kesin bulgulara rastlanmadığı gibi ödemin kılavuz iğneler dışında radyasyonun biyolojik etkilerine (akut yüksek doz) bağlı olabileceğine dair bulguları mevcuttur. Prostat

dışında ödem oluşumu omur iliği, beyin ve meme uygulamalarında karşılaşılan bir etkidir [48].

Yapılan çalışmalarda prostat ödem etkisinin ortalama olarak bittiği kabul edilen 30. günde ve tedavi planlaması doz dağılım metrikleri dikkate alındığında ödem parametrelerine bağlı olarak yüksek tedavi dozu tahminlemesi gerçekleşir [45, 49, 50]. Chen vd. yaptığı araştırmada ödem karakteristiği ve kullanılan radyasyon kaynağına bağlı olarak hücrelerin sağ kalımları arasında bir ilişki belirlemişlerdir. Ödem parametrelerindeki sayısal değerler (yarı ömür ve ödemli prostatın en yüksek hacmi) arttıkça kanserli hücrelerin sağ kalımlar artmakta, radyasyon enerjisi ve kaynak yarı ömrü arttıkça azaldığı belirtilmektedir [13].

3 MATERYAL VE YÖNTEMLER

Çalışmanın yapılmasında kullanılan teknolojik altyapı, geliştirilen bilgisayar algoritmaları ile önerilen dinamik doz dağılım yönteminde uygulama aşamaları ve sonuç değerlendirme araçları bu kısımda verilmektedir.

3.1 Voksellere Bölünmüş 3-Boyutlu Hasta Fantomunun Modellenmesi

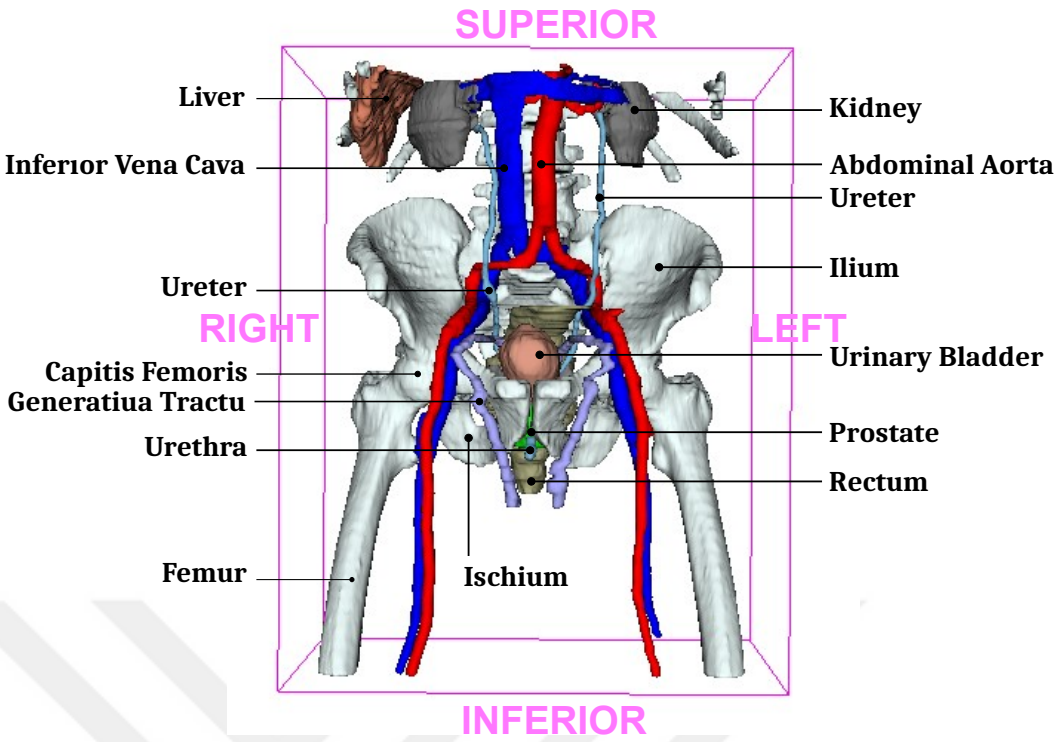
Dijital hasta görüntüsünden anatomik bölge sınırlarının belirlenmesi ile organ ve dokular çevresinden ayrıştırılmalıdır. Bu amaçla, Mansa Celal Bayar Üniversitesi Medikal Fizik Araştırma Grubu (RADMEF) üyesi araştırmacılar tarafından 213E028 numaralı TÜBİTAK 1003 projede kapsamında geliştirilen 3-Boyutlu anatomik hasta görüntülerinin MC simülasyonu girdi dosyası haline getirilmesi prosedürü kullanılmaktadır [51]. Sanal hasta modelinin **`BrachyDose`** tarafından MC simülasyonu koşturulması ancak **`.phant`** uzantısına sahip olması ile mümkündür. Elde edilen vokselize hasta modelinin uygun formata dönüştürülmesi, model oluşturma prosedürünün geliştirilmesinde proje yürütücüsünün de katkıları vardır.

Modelin oluşturulması sırasında tıbbi alanda yaygın olarak kullanılan (ing. Digital Imaning and Communications in Medicine, DICOM) formattaki bir dizi hastanın BT görüntüsü, görüntü kalitesi metrikleri (kenar keskinliği, gürültü ve yumuşak doku kontrastı) dikkate alınarak belirlendi. Yapılan görsel değerlendirme ile prostat bezesinin çevre dokulardan ayırt edilmesi en mümkün olan görüntü seçildi. Modeli oluşturulacak doku görüntüleri aksiyel, koronal ve sagital düzlemlerden daraltılarak ilgi alanı belirlendi. Görüntü işleme teknikleri sırasıyla, ilgi alanı belirlenmesi, ilgili organ veya yapıyı çevreleyen bölgeden segmentasyonu, nesne şekline bağlı işlemler (morphology) ve görüntü yerleştirme (registration) uygulandı. Görüntü işleme teknikleri yazılımlarla otomatik olarak gerçekleştirilse de gerekli görülen yerlerde modellerin kullanıcı müdahalesi yoluyla düzeltilmesi yapıldı. Kemiğin nesne kontrastı yüksek olduğu için çevre dokulardan ayrımı keskin sınırlarla belirlendi. Ancak yumuşak dokuların nesne kontrastı kemiğe göre düşüktür. Böyle yapılar arasındaki ayrım zorlaşsa da yine aynı projenin bir çıktısı olan **`"SpilMan"`** vokselize erkek hasta modeli Şekil 4'te verilmektedir [52]. Hasta vücut görüntüsünün Abdomen ve Pelvis bölgesi ile sınırlı olmasına rağmen ilgilenilen doku

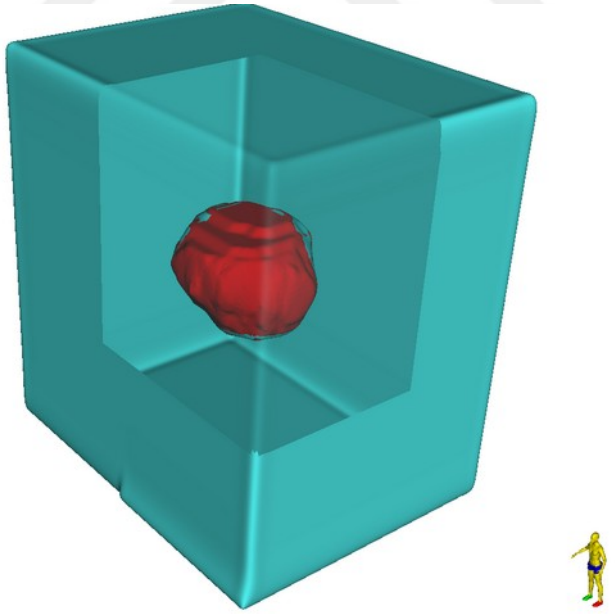
olan prostat bezesini içermesi ödem etkisinin incelenmesinde yeterli anatomik bilgi sağlamaktadır.

Fantom modellerinin oluşturulmasında, genel özellikleri arasında DICOM görüntülerinin işlenmesi, segmentasyon, ilave yazılım modülü ekleme opsiyonu sayesinde radyoterapi tedavi planlaması yapma, **`python`** programlama dilinde aktif komut çalıştırma konsolu da bulunan, açık kaynak kodlu bir yazılım olan 3DSlicer kullanıldı [53, 54, 55, 56]. Bu çalışmadaki hesaplamalarda kullanılmak üzere voksellere bölünmüş bir geometri ile tanımlanan prostat bezesinin bilgisayar ortamında modellenmesi 3DSlicer yazılımı ile gerçekleştirildi. **`SpilMan`** prostat modeli bir şablon olarak kullanılarak tüm anatomiden ayrıştırılmış prostat modeli ayrı bir fantom ortamına yerleştirildi. İçerisinde prostat modeli bulunan ve prostat ile fantomunun tümü su materyaline sahip olan, kübik vokselleri 1x1x1 cm^3 boyutlarında örnekleme ile kesimlenen tasarımın tümüne **`"SpilManPRO-01"`** ismi verildi. Oluşturulan prostat modeli 70,2 cm^3 hacminde aksiyel, sagital ve koronal kesitlerdeki merkezi koordinatları sırası ile (-0.33,-16.80,-22.40) cm konumundadır.

Dijital hasta modelindeki prostat dokusu, ödemsiz başlangıç hali olarak kabul edilerek tedavi planlamasında kullanılan prostatın 3 boyutlu görünüşü Şekil 5'te verilmektedir. Voksellere bölünen model kullanılarak tedavi planlamasında 59 LDR brakiterapi kaynağının yerleştirileceği konumlar belirlendi. Ödem etkisinin sanal olarak oluşturulmasında zamanın belirli değerlerinde sadece prostat boyutları değiştirildi. Bu çalışmada **`SpilManPRO-01`** modeli içerisine yerleştirilen brakiterapi kaynaklarının oluşturduğu doz dağılımları MC simülasyon hesaplamalarında kullanıldı.



Şekil 4 Bilgisayarlı tomografi modalitesinden alınan hasta görüntüsü kontürleme ve görüntü işleme yöntemleri kullanılarak oluşturulan voksellere bölünmüş **`SpilMan`** anatomi modeli.

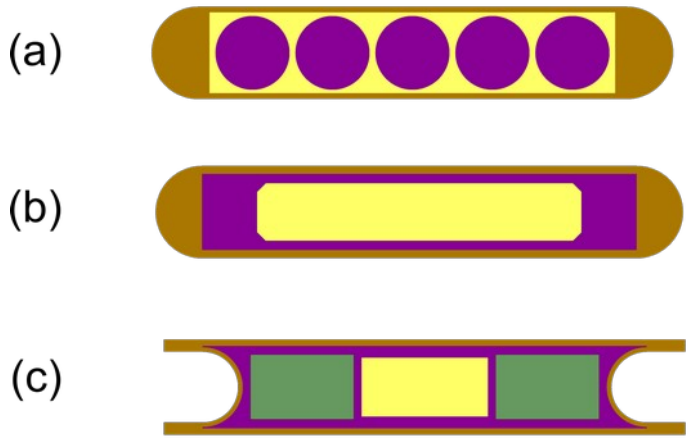


Şekil 5 Uzunlukları 1x1x1mm'lik voksellerden oluşan **`SpilManPRO-01`** hesaplama fantomu. Kırmızı renkte gösterilen prostat bezesi kübik bir hacim içerisine yerleştirilerek, çevre dokulardan ayrıştırılmıştır. Prostat dahil fantomun tamamı su materyalinden oluşur.

3.2 Bu Çalışmada Kullanılan LDR Brakiterapi Kaynakları

İçerisinde kaynak aktivitesini barındıran milimetrik boyutlardaki silindirik kapsüller LDR brakiterapi kaynaklarıdır. Kaynaklar radyoizotop içermesi yanı sıra, görüntüleme modalitesince ekilen bölgedeki yönelimlerinin belirlenmesini sağlayan işaretçiler (marker) barındırır. İç yapıyı saran brakiterapi kaynak kapsülü salınan düşük enerjili fotonlar ve beta radyasyonunu durdurma kabiliyetindedir. LDR brakiterapi kaynaklarında radyasyon kaynağının sürüldüğü yüzeyler, marker ve silindirik yapının boyutları gibi başlıca fiziksel özellikleri bakımından ticari olarak farklı tasarımlara sahiptir. Şekil 6'da bu çalışmada kullanılan ^{103}Pd kaynağı ve iki adet ^{125}I kaynağının kesit görüntüleri verilmektedir.

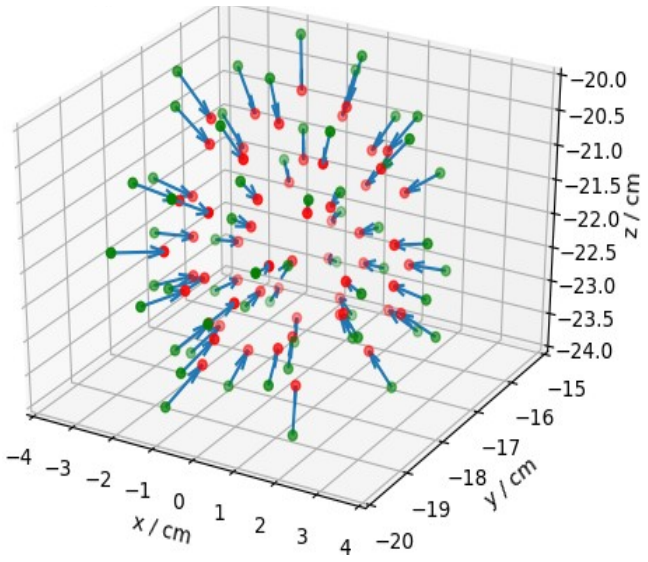
^{125}I radyoizotopu elektron yakalama bozunum modu ile ^{125}Te kararlı izotopunun uyarılmış enerji düzeyine bozunur. Akabinde 35.49 keV enerjide gama bozunumu yaparak kararlı hale geçer. Atomik enerji seviyelerindeki boşluklar ise K ve L yörünge geçişleri ile doldurulmakta ve karakteristik X-ışınları açığa çıkmaktadır. ^{103}Pd radyoizotopu da elektron yakalama yaparak ^{103}Rh uyarılmış durumuna, akabinde gama ve X-ışınları salınımı ile kararlı hale geçer [57].



Şekil 6 Tedavi planlamasında kullanılan ticari kaynak modelleri. (a) Imagyn marka IsoStar IS-12501 model, (b) Amersham marka OncoSeed 6711 model, (c) Theragenics marka TheraSeed 200 model. (a) ve (b) ^{125}I radyoizotopu, (c) ise ^{103}Pd radyoizotopu içerir. Kaynak modelleri MGView programında orantılı olarak çizilmiştir.

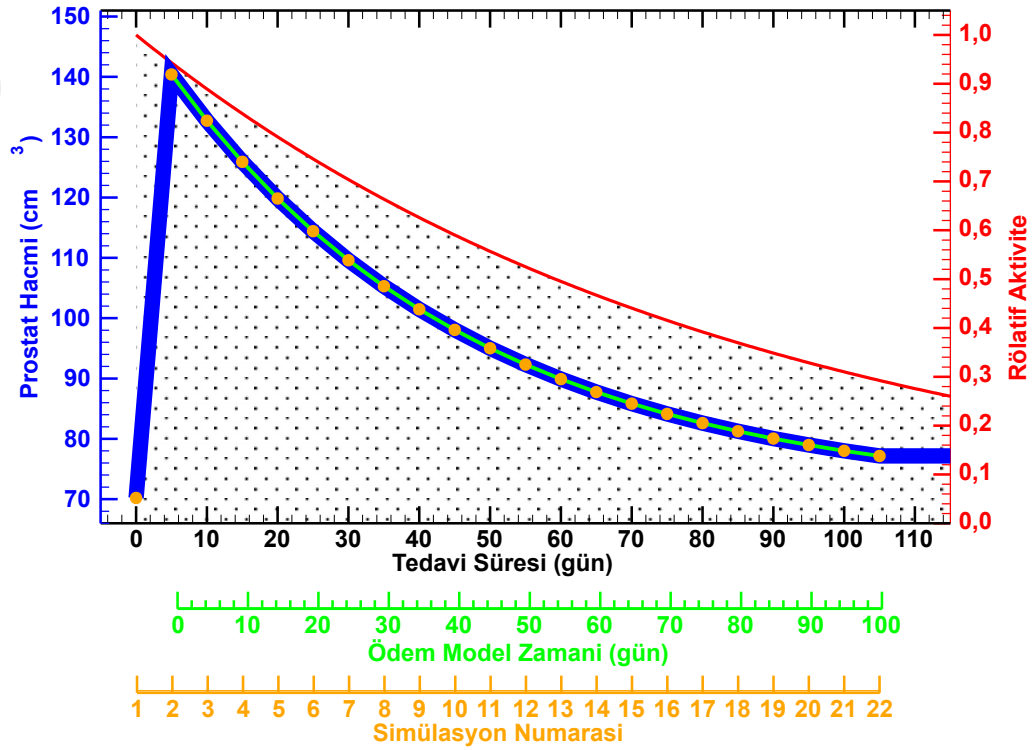
3.3 Ödem Etkisindeki Prostatın Hacim Değişim Modeli

Bu çalışmada prostat ödeminin zaman içindeki davranışının tanımlanmasında Waterman vd.nin önerdiği ampirik formülasyonu seçildi [58]. LDR brakiterapi kaynakları yerleştirilmesinden belirli bir süre sonra uygulama yapılan bölge şişerek hacmi en yüksek değerine ulaşır. Bu süre literatürde yaygın olarak 1 gün olduğu kabul edilse de bazı çalışmalar bu sürenin 4 saat ile 5 güne aralığında olduğu göstermiştir [59]. Ödemli bölgenin en yüksek hacim değerinden tekrar başlangıç hacmine ulaşması zaman alır. Ödem çözünmesi olarak isimlendirilen bu zaman aralığındaki hacimsel azalma, dokunun her noktasının öteleme hareketi yapması ile gerçekleşir. Prostat başlangıç hacmi (V_o) ödemin oluşması ile ani olarak en yüksek hacim değerine ulaşır (V_m). Ödem etkisi ile tepe değerindeki hacim zamana bağlı bir fonksiyon ile üstel olarak azalmaktadır ($V(t)$). Modelin **`SpilManPRO-01`** fantomuna uyarlanmasında prostatın geometrik merkezi, ödemleşen prostat ve kaynak konularının yer değiştirme miktarlarının hesaplamasında orjin olarak kabul edildi. Böylece tedavi planlamasında belirlenen kaynak pozisyonları ödeme bağlı olarak prostat merkezine göre yaptığı izotropik yer değiştirme zamana bağlı olarak hesaplandı. Kaynak pozisyonlarının hacmin en yüksek olduğu durumdan tedavi planlamasındaki konumlarına hareketi vektörel olarak Şekil 7'de gösterilmektedir.



Şekil 7 Kaynak pozisyonlarının ödem çözünmesiyle yapmış oldukları izotropik yer değiştirmenin vektörel gösterimi. Kaynak pozisyonları V_m değerinden (yeşil noktalar) tedavi süreci içerisinde bir T zamanındaki (kırmızı noktalar) konumlarına ulaşır.

İzotropik ödem modelinin uygulanmasında prostat hacminin başlangıç değeri, ödemli prostatın en yüksek hacim değeri ve ödemin yarılanma ömrü parametrelerinin belirlenmesi yeterlidir. Klinik pratikte bu parametreler kaynak yerleşiminden sonra belirli zaman aralıkları ile alınan hasta görüntüleri kullanılarak elde edilmektedir. Yapılan deneysel klinik çalışmalarda ödem parametrelerinin ödem oluşmadan önce tahmin edilerek tedavi planlamasına dahil edilmesi araştırılmış, ancak PSA değeri, kaynak sayısı veya kaynak iğnesinin prostatı delme sayısı gibi gösterge oluşturabilecek parametreler elde edilememiştir [8]. Ödem parametrelerini ilk olarak belirleyen Waterman vd. 10 hasta üzerinden yaptığı çalışmada 4 - 25 gün arasında değişen ortalama 9.3 günlük ödem yarı ömrü elde etmişlerdir [47]. Daha geniş hasta grubunda yapılan bir çalışmada ortalama ödem yarı ömrünü 3 - 170 gün aralığında ortalama 30 gün, ödem büyüklüğünü de 1.15 - 2.48 aralığında ortalama olarak 1.58 olarak elde edilmiştir [59]. Ödem parametreleri ile oluşturulan ödemleşmiş bir prostatın zamana bağlı hacim değişimi, ^{125}I radyoaktif kaynak aktivitesinin rölatif azalımı ile birlikte Şekil 8'de verilmektedir.



Şekil 8 ^{125}I radyoizotopu aktivite azalımı ile örnek bir ödemli prostat hacminin $(\lambda_{ö}=14\,gün, V_m=\%100, yükselme\,zamanı=5\,gün)$ zamana bağlı olarak azalımı. Ödemli prostat hacmine bağlı olarak tedavinin belirli bir diliminde toplam doz dağılımına etki eden bir faktör olmaktadır.

3.4 Prostat Brakiterapisinin Uygulama Adımları

Tedavisi hedeflenen bölge öncelikli olarak dijital ortamda konturlandı. Klasik yaklaşım ile hedef bölgenin alması istenilen toplam doz değeri ve doz dağılım metrikleri göz önünde bulundurularak birkaç farklı tedavi planından biri, brakiterapi kaynak ekimi gerçekleştirmek üzere seçilerek tedavi planlaması sonlandırıldı. Böylece LDR brakiterapi kaynaklarının hasta anatomisindeki konumları uygulama öncesinde dozimetrik hedefler gözetilerek belirlendi. Burada kaynak pozisyonları tüm tedavi boyunca ekildikleri konumlardan hareket etmediği varsayıldı. Yapılan bu tedavi planlaması statik planlama olarak isimlendirilir. Ancak yapılan çalışmalar göstermektedir ki radyoaktivite ihtiva eden brakiterapi kaynakları zamanla hareket edebilmektedir [60]. Ayrıca tedavisi gerçekleştirilen doku/organın kendisinin de yoğunluk, hacim, morfolojik yapı gibi dozimetrik olarak farklılık yaratacak birtakım fiziksel değişikliklere uğramaktadır. Statik planlamaya dahil edilmeyen etkiler de dahil edilerek, hedef bölgenin katı bir yapısının olmadığı ve zaman içinde değişebildiği yönteme ise dinamik doz hesaplaması ismi verildi. Dinamik hesaplamada hedef bölgenin hareketleri, fiziksel değişiklikleri ve kaynak hareketleri de dikkate alınmaktadır. Tedavi kontrolü doz hesaplamasında olduğu gibi tedavi süreci içerisinde herhangi bir zamanda, organ ve kaynak konumları ödem modelinden hesaplanması ve doz dağılımının tüm tedavideki değerini temsil eden doz dağılımına ise dinamik hareket-statik doz hesaplaması ismi verildi.

Dinamik doz hesaplamasında başlangıç noktası statik planlama ile belirlenen kaynak sayısı ve hedef konumları ile aynıdır. Hareketlilik ise tedavinin tümü belirli zaman aralıklarına (Δt) bölünerek sağlanır. Her bir zaman dilimindeki kaynak pozisyonları ve prostat konumu tanımlanan ödem modeli kullanılarak hesaplanmaktadır. Akabinde her bir zaman değeri için MC simülasyonu gerçekleştirilir. Hedef dokunun tedavi boyunca aldığı toplam doz ve tedavi metrikleri ise tüm simülasyon sonuç dosyalarının bir araya getirilmesinde kullanılan dinamik dozimetri yöntemi ile sağlanır. Burada kullanılan yöntem ve modeller ile geliştirilen yazılımlar açıklanmaktadır.

Brakiterapi tedavi uygulanmasında dozimetrik olarak farklılık oluşturabilecek kritik dönüm noktaları mevcuttur. Tedavideki zaman takviminden bağımsız olarak kronolojik sıralama içerisinde gerçekleşen olaylar, araştırmanın yapılacağı etki veya etkilere bağlı olarak tedavi öncesinde tanımlanmaları gereklidir. Brakiterapide dozimetrik öneme sahip süreçler Tablo 3.1'de verilmektedir.

Tablo 3.1 Düşük doz hızlı brakiterapi tedavi sürecindeki uygulama aşamaları.

Süreç Tanımı	**Tanım**
A	Kaynakların hastaya uygulanmadan önceki preoperatif durumlardır. Klinik operasyonun hemen başlangıcındaki ana kadar tanımlanır.
B	Klinik operasyon sürecini tanımlar. Operasyonun başlangıcı ve bitimine kadar olan intraoperatif süreçleri içerir.
C	Kaynak ekiminin hemen bitimi ve sonrasında hedef hacimde değişiklik yaratacak etkilerin başlangıç noktasıdır. Klinik operasyon bitiminden itibaren tedavinin bitimine kadar tanımlanan postoperatif süreçtir.

Kronolojik olayların sıralaması ***A***, ***B*** ve **C** kısaltmaları ile belirlendi. Preoperatif ***A*** durumu dozimetrik olarak bakıldığında bir başlangıç noktası oluşturur. Buradaki zaman zarfında hedef dokunun başlangıç hacmi, ekim öncesi tedavi planlamaları, kaynak sayısının bulunması gibi işlemler yapılmaktadır. İntraoperatif ***B*** sürecinde klinik operasyon yapılarak kaynakların yerleştirilmesi planlamaya bağlı olarak gerçekleştirilir. Kaynakların yerleştirilmesi sırasında yapılan konumlama hatası (ing. seed displacement error), kalsifikasyon oluşması ve benzeri etkiler ***B*** adımında oluşur. Bu etkiler neticesinde hedefin hacmi, kaynak konumu, materyal yapısı değişerek doz dağılımına etki eden fiziksel farklılıklar oluşur. Neticede ***A*** ve ***B*** durumları arasında doz dağılım farklılığı oluşur. Postoperatif sürecin başlangıç noktası ise ***C*** kısaltması ile tanımlanmıştır. Herhangi bir süreç içerisinde özel etkilerin tanımlanması süreç kısaltmasının yanına eklenen bir numara ile tanımlanır. Örneğin kalsifikasyon oluşumu ***B1*** olayı, kaynak yerleşimi hatası ***B2*** olayı, kaynağın hareketiyle hedef hacimden çıkarak yerini terk etmesi (ing. seed migration) ***C1*** olayı gibi süreçler içerisinde gerçekleşen olaylar kronolojik sıraya göre tanımlanabilir.

Olayların gerçekleşme süreleri göz önüne alındığında ise zaman eksenine ihtiyaç vardır. Kaynakların yerleştirilmeye başlandığı zaman, referans alınarak T_0 (0. gün) kısaltması, klinik uygulama öncesi süreç ise T_{00} kısaltması ile tanımlandı. Ameliyat sonrasındaki gün ise 1. Gün (T_1) olarak tanımlanarak tedavi süresi kaynak aktivitesine bağlı olduğu için sonsuza kadar uzanır (T_∞). Olayların başlangıç ve bitiş durumları ile tedavi zaman süreci kullanılarak MC hesaplamaları sistematik bir kronoloji temelinde oluşturuldu.

Tanımlanan zamanlar ve olayların prostat ödem etkisine uygulanmasında ise kronolojik sıraya göre ilerleyişi burada açıklanmaktadır. T_{00} zamanında ***A*** olaylar silsilesi gerçekleşir. Hedef prostat hacmi bir görüntüleme modalitesinden belirlenerek tedavi planlaması ve tedavi doz dağılımları belirlenir. ***B*** olayı ile T_0 anında düşük doz hızlı kaynaklar perineal bölgeden operatif olarak prostat içerisine yerleştirilir. Operasyonun olduğu gün 0. gün (T_0) olarak anılmaktadır. Operasyon sırasında ise planlamadaki kaynak konumlarının doğruluğu, doz dağılımına olan etkisi intraoperatif zamanda rektal ultrason probundan alınan eş zamanlı görüntüler ile kontrol edilmektedir. Rektal ultrason probundan kaynaklı olarak prostat şeklinde ***A*** ve ***B*** durumları arasında bir değişiklik olabilmektedir fakat buradaki uygulamada etkisi ihmal edilmektedir. Yine ***B*** zamanında risk altındaki organları özellikle rektum duvarını korumak adına spacer denilen biyolojik olarak çözünebilen malzeme yerleşimi yapılabilmektedir [61]. Ancak bu çalışmada yapılan hesaplamalarda böyle bir malzeme dikkate alınmadı. Uygulama sonrası T_0 zamanında ***C*** olayı gerçekleşerek planlanan kaynak konumları ile uygulanan konumlar arasındaki sapmaların belirlenmesi için hastaya kontrol görüntülemesi yapılır. Intaopertif zamandaki prostat hasarından kaynaklı ödem ***C*** olayından itibaren gerçekleşmeye başlar.

Ödem etkisine bağlı olarak prostat hacminin en yüksek olduğu durum ***C1*** durumudur. Olayların gerçekleşmesine zaman ekseninde bakıldığında T_0 zamanında ***A*** durumunun sonu, ***B*** durumu, ***C*** durumunun başlangıcı aynı günde gerçekleşebilmektedir. ***C1*** durumu ise ödemin yükselme zamanına göre aynı gün veya sonraki bir ***T*** zamanında gerçekleşebilmektedir. Bazı çalışmalar ödem oluşma

zamanı ***C*** durumunun başlamasından itibaren 4 saat içerisinde gerçekleştiğini göstermektedir ki bu süre birkaç günü de bulabilmektedir. Dolayısıyla olayların gerçekleşmesi ile tedavi takvimindeki süreler hasta bazında farklılık göstermektedir. Klinik uygulama ekiminin yapılması akabinde (preoperatif zamanda) kontrol amaçlı yaklaşık 30. günde (T_{30}) hedefin görüntülemesi klinik pratikte yer alır.

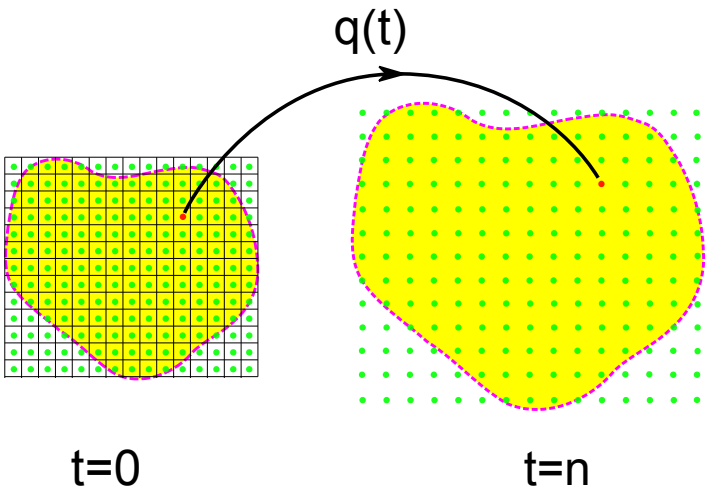
Uygulama esnasında kaynakların tek tek yerleştirilmesi, kaynak taşıyan iğnelerin yerleştirilmesi gibi dinamik bir süreç yaşanır. Burada dozimetrik olarak çok fazla etken mevcut olmasına rağmen uygulama süresinin tüm tedavi süresine oranla az olması nedeni ile yapılan çalışmada dinamik değişimler göz ardı edilerek ilgili etkilerin doz dağılım değişimlerden izole edilmiş sadece prostat ödemi incelenmiştir.

3.4.1 Esnek Fantom Modeli

Hedef hacim olan prostat, BT modalitesinden örneklenerek voksellerden oluşan geometride temsil edilmektedir. Vokseller konum uzayında belli bir hacme sahiptir ve merkezi noktaları ile temsil edilebilirler. Katı cisimler yer değiştirdiğinde, cismi oluşturan voksellerin merkezi noktaları etrafındaki sınırlar da hareket etmesine rağmen voksel boyutları hareketlilik öncesi başlangıç durumu ile aynı boyuttadır. Fakat sünek malzemelerin hareketliliği göz önüne alınırsa voksellerin merkezi noktasının hareketine bağlı olarak vokseli oluşturan sınırlarda da deformasyon oluşacaktır. Deforme olan bir vokselin geometrik olarak şeklinin değişmesi ile kübik yapıyı oluşturan düzlemsel çizgiler ovalleşerek yay şeklini almaya başlayacaktır. MC simülasyonunda gerçekleşen radyasyon taşınımı ile her geometrik birim hacim içerisinde depo edilen enerji elde edilir. MC simülasyonu sırasında her etkileşim olayı gerçekleşmeden önce takip edilen parçacığın geometrik yüzeyleri geçmesi kontrol edilir. Geometrik yüzeyin tanımlandığı fonsiyon derecesi arttıkça kesişim kontrolü için gerekli olan matematiksel işlem süresinin artmakta bu durum da toplam simülasyonun süresini muazzam derecede arttırmaktadır. Diğer taraftan prostat bezesi süngerimsi bir yapıdadır ve ödemleşme ile beze içerisindeki boşluklar doldurularak sünek deformasyon gerçekleştirmektedir.

Hem simülasyon süresinin aynı kalması hem de esnek deformasyon özelliklerinin doz dağılımına etkisinin incelenebilmesi için Şekil 9'da verilen alternatif deformasyon modeli geliştirilerek bu çalışmada kullanıldı. Esnek prostat hasta modeli bir matris şeklinde ifade edilen ve her voksel, prostatın birim hacmini temsil eden merkezi noktalar kümesinden oluşur. Ödem gibi deformasyona neden olan bir etki ile bu noktalarının konumları zamanın bir fonksiyonu olarak değiştirilerek, hedefteki geometrik deformasyon sağlanır.

Voksellerden oluşan prostat bezesinin merkez noktası 3 düzlemde de prostat hacminin en yüksek olduğu değerler seçilerek belirlendi. Başlangıçtaki ortalama yoğunluk sabit kalacak şekilde ödem etkisi ile hacmi artan prostatın, kütlesinin de artması beklenir. Biyolojik hasar akabinde beze içinde artan sıvılar prostatın gözenekli yapısında birikir. Artan kütleye ödemi oluşturan sıvı içindeki yoğun maddelerin neden olduğu kabul edildi. Dozimetrik hesaplamalarda prostatı oluşturan voksel merkezlerinin belirli zaman aralıklarındaki (Δt) konumları takip edildi. Voksellerden oluşan modelde ödem etkisine bağlı deformasyonların zamanla değişiminin takibi voksel merkezi koordinatlarının izotropik ödem modeli kullanılarak sağlandı. Anatomik model konturları içerisindeki voksellerin her biri katı cisim olarak hareket edebilen hacimlerdir.



Şekil 9 Voksellerden oluşan bir organ kesitinin zamana bağlı bir fonksiyon kullanılarak hacimsel değişim sağlayan deformasyon modelinin gösterimi. Voksel merkezlerini gösteren noktaların sayısı zamanla değişmeyerek konumlarında yer değiştirme gerçekleşir.

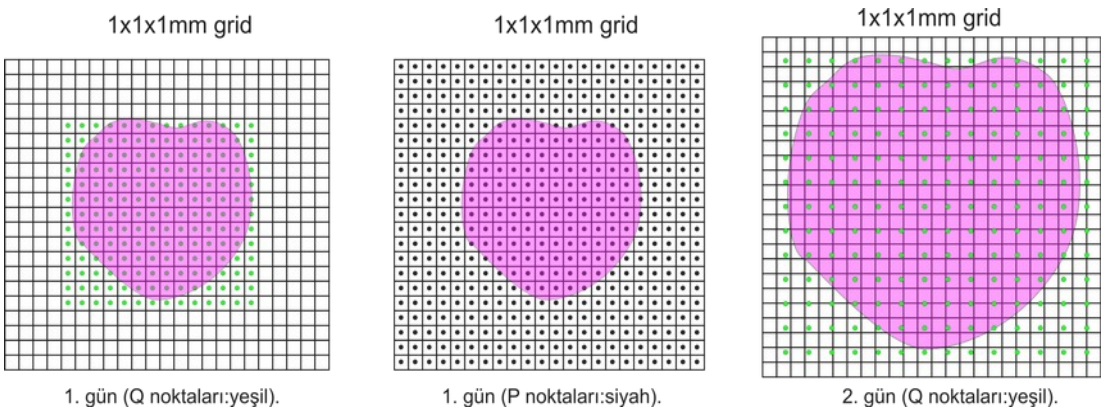
3.4.2 Dinamik Prostat Hacmi İçin 4 Boyutlu Doz Dağılım Hesaplamaları

MC simülasyonu sonulu büyüklükleri olan birim elemanların bir araya geldiği 3-Boyutlu bir matris gridi içerisinde koşturulur ancak radyasyon dozu noktasal bir niceliktir. Durum böyle olunca simülasyon boyunca soğrulan enerjinin belirli bir hacme sahip voksel merkezinde bir doz noktası olduğu kabul edilmesi radyasyon dozimetrisi açısından doğrudur. Zira voksel sınırları içerisindeki hacimde depolanan enerji tek bir sayısal değer ile ifade edilmektedir. Simülasyon gridini oluşturan her bir vokselin materyal yapısı ise değiştirilebilmektedir. Yan yana olan voksellerin aynı materyal yapısı seçilmesi ile farklı şekil, büyüklük ve kütledeki nesneler tanımlanabilir. Sadece anatomik nesneleri oluşturan geometri gridi de yine bir matris ile temsil edilir. Nesne matrisi içerisindeki voksellerin her biri farklı konumlara vektörel olarak hareket edebilir. Tedavi boyunca hedef organın hareketliliği de nesne matrisindeki voksellerin vektörel değişimi ile sağlanır. Yöntem olarak, hareket kazandırılmak istenen nesne öncelikli olarak başlangıç konumunda iken bir simülasyon gerçekleştirilir (T_{00}). Akabinde farklı bir zamandaki durumu oluşturmak üzere nesne gridinde ve brakiterapi kaynak pozisyonları ile birlikte vektörel değişiklik yapılarak yeni bir simülasyon gerçekleştirilir. Nesnelerdeki değişim hareket modeline (örneğin izotropik ödem modeli) bağlı olarak yapılır. Bu döngü ayrık zaman örneklemesi ile tekrar eden bir *"değiştir-simüle et"* algoritması kullanılarak sürdürülür.

Simülasyon gridi ile geometri gridini oluşturan voksel merkezlerinin ayrımı, tanımlanan ***P*** ve ***Q*** noktaları ile sağlanır. Simülasyonun koşturulduğu doz gridindeki voksel merkezleri ***P*** noktalarıdır. Preoperatif ve postoperatif süreç içerisinde alınan her zaman örneği konumlarında bir değişiklik gerçekleşmez, ***SpilManPRO-01*** fantomu içerisindeki her voksel, voksel merkezi olan bir ***P(x, y, z)*** değeri ile tanımlanmıştır. Bir ***T*** zamanında yapılan MC simülasyonu ile elde edilen doz gridindeki doz noktaları ise $DP_T(x, y, z)$ ile tanımlanarak ***(x, y, z)*** konumunda bulunan ***P*** noktasının ***T*** tedavi zamanındaki doz noktasını ifade eder. Hedef bölge olan prostatı oluşturan anatomik geometri gridi ise ***Q(x, y, z)*** noktaları ile tanımlanır. Ödem etkisindeki prostatın hareket kazandırılması izotropik ödem modelinin ***Q*** nokta koordinatlarına uygulanmasıyla sağlanır. Böylece dinamik ve esneyebilen bir prostat

geometrisi elde edilir. Prostatın almış olduğu doz da ***Q*** noktasal dozların toplamıdır. Her ***T*** zaman değerinde koordinatları bilinen fakat belirli bir geometrik şekli olmayan ***Q*** noktalarındaki doz değerleri ise ***T*** zamanıdaki simülasyon gridini tanımlayan DP_T doz değerleri interpole edilerek bulunur. Doz gridine benzer bir tanımlama da prostat gridi için tanımlanarak ***T*** tedavi zamanında ***(x, y, z)*** konumunda bulunan ***Q*** noktasının doz değeri $DQ_T(x, y, z)$ olarak ifade edilir. Örneğin 15. gündeki 9. ***Q*** noktasının doz değeri $DQ_{T15}(x_9, y_9, z_9)$ şeklinde yazılır. Preoperatif zaman diliminde $Q_{T00}(x, y, z)$ noktaları herhangi bir görüntüleme modalitesi kullanılarak elde edilen voksellere bölünmüş hasta anatomisini temsil etmektedir. $Q_{T0}(x, y, z)$ noktalar kümesi ise ödemin etkisi ile prostat hacminin en yüksek değerine ulaştığı koordinatları tanımlar. Tanımlanan noktaların, prostat ödem modelinde uygulanarak zaman içerisinde evrilmesi geometri ve dozimetri gridleri üzerinde gösterimi Şekil 10'da görsel olarak verilmektedir. Tedavi planlamasının yapıldığı preoperatif durumda ***P*** ve ***Q*** noktaları üst üste çakışık olarak aynı koordinatlarda bulunur. Yapılan konum ve doz tanımlarında bir kargaşa oluşmaması için sadece ***T00*** zamanına özel olarak, doz gridinde bulunan voksel merkezi doz noktaları ***DR*** olarak isimlendirildi.

Hedef organ, kaynak pozisyonları ve doz dağılımlarının hesaplamanma yöntemine göre bir dizi kısaltmalar tanımlandı. Anlık yapılan ve tüm tedavi doz dağılımını temsil etmesi nedeni ile statik doz hesaplaması, zaman ekseninde alınan doz dağılım örneklerinin bir araya getirilerek tek bir dosyada toplanan dinamik doz hesaplaması ve hesaplamanın yapıldığı andaki nesne (hedef ve brakiterapi kaynakları) konumları eğer tedavi öncesi (preoperatif) ile aynı ise statik hedef, eğer nesne konumları izotropik ödem modeli ile değiştirilmiş ise dinamik hedef olarak terimlendirildi. Dinamik hedef-dinamik doz hesaplamasında, zamanda alınan örnekler dinamik hedef-statik doz dağılımları olarak hesaplanır. Akabinde ardışık örnek aralığında (Δt) gerçekleşen radyoaktif azalım miktarı ***wr*** ilgili aralıktaki doz dağılımlarına etkitilerek tek bir dinamik doz dağılım dosyası DQ_w içerisinde toplanır. Elde edilen tedavi doz dağılımının ne şekilde yapıldığını anlatan statik hedef-statik plan, dinamik hedef-statik plan, dinamik hedef-dinamik plan doz dağılımları bu çalışmada kullanılan 3 tür hesaplama yöntemini oluşturur. Yapılan tanımlamalar özet olarak Tablo 3.2'de verilmektedir.



Şekil 10 Tedavi süresi boyunca dinamik değişim sağlanan organın aldığı dozun hesaplanmasında kullanılan doz gridleri. Soldan sağa doğru organı oluşturan geometri gridi (Q noktaları), voksellerden oluşan MC doz dağılım gridi ***P*** noktaları, ilk günde üst üste çakışık olarak bulunur. En sağdaki grid ise zamanla deformasyon sağlanan organın MC hesaplama gridi kullanılarak interpolasyon ile elde edilen aynı ***Q*** noktalarının konum değişimi gösterilmektedir.

Tablo 3.2 Dinamik doz dağılım yönteminin gerçekleştirilmesinde kullanılan konum, doz noktaları ve doz dağılım tanımları.

Kısaltma	Tanım
P(x,y,z)	Simülasyonun koşturulduğu matrisi oluşturan voksel merkezlerinin 3 boyutlu konumları
Q(x,y,z)	Hareket edebilen anatomik yapılar matrisini oluşturan voksel merkezlerinin 3 boyutlu konumları. Herhangi bir ***T*** zamanındaki değeri, kendisini çevreleyen aynı kesit üzerindeki 4 adet ***P*** noktasındaki doz değerleri interpole edilerek hesaplanmaktadır
R(x,y,z)	Sadece preoperatif zaman diliminde tanımlanmış olan voksel merkez koordinatları
DP_T	***T*** gününde fantom içerisindeki tüm voksellerin doz dağılım değerleri
DQ_T	Dinamik olarak hareket eden hedef doku ve kaynak pozisyonlarının prostat içerisinde ***T*** gününde elde edilen statik doz dağılımı
DR	Tedavi planlamasında gerçekleştirilen prostattaki doz dağılımı
DQ_w	Dinamik ödem modeli ile radyasyon ağırlığı kazandırılmış prostat içerisindeki dinamik doz dağılımı

3.4.3 LDR Kaynağında Kullanılan Radyoizotopun Yarı Ömrüne Bağlı Olarak Tedavi Süresince Aktivitesindeki Azalmanın Hesaplanan Doz Değerleri Üzerindeki Katkısının Matematiksel Gösterimi

Hedef dokuya ekilen LDR brakiterapi kaynakları radyoaktif bozunum yoluyla gama ışını yayınlamakta ve tedavi süresi kaynağın radyoaktif yarı ömrüne bağlı olmaktadır. Aktiviteye bağlı olarak zaman içerisindeki doz hızı da azalmaktadır. Sonuç olarak hedef bölge ve kaynak hareketinin belirli bir zaman geçtikten sonra doku içerisinde bulunan noktalardaki soğrulan doz değerleri üzerinde anlamlı bir dozimetrik değişim meydana getirmediği bir ana kadar uzanan, çok sayıda simülasyon sonuç dosyası oluşturulur. Düşük doz hızlı LDR brakiterapisinde tedavinin tamamı, hedef doku içine intraoperatif olarak yerleştirilen kaynakların radyoaktivitesi tükenene kadar devam eder.

Tedavi planlamasında kullanılan her bir kaynağın (N_i) başlangıçtaki kaynakların aktivite toplamlarının 1 olduğu ($A0 = \sum N_i \times Ai = 1$) kabulü yapılır. Böylece tedavi süresi boyunca toplam bozunum sayısı (δT) kaynak ekiminden ($t_i = 0$) sonsuza ($t_s = \infty$) uzanan bir integral toplam olarak ifade edilebilir (Eşitlik 3 .1). Bu eşitlikte aktivite bozunumu başına salınan fotonların uygulanması gerekir. Ancak **`BrachyDose`**'un simülasyonda kullandığı kaynağa spesifik radyonüklit spektrumları foton oluşturma sırasında kullanılır. Foton başına bozunma kümülatif olarak sağlanmakta olduğundan dolayı tekrardan bu eşitlikte yer almasına gerek kalmaz. Dinamik MC doz hesaplama formalizmindeki iki ayrık zaman dilimi ($[t_i,t_s]$) arasındaki bozunum sayısı (δ_i) radyoaktivite azalım integral sınırlarında başlangıç ve bitiş zaman değerleri Eşitlik 3.2 uygulanarak bulunur. Tüm tedavi doz dağılımı, belirli zaman aralıklarındaki doz dağılımını temsil eden Q değerlerine bozunum oranı faktörü (w_r) uygulanarak tek bir doz dosyasına toplanması ile gerçekleştirilir.

$$A_0 \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} dt = \delta_T \tag{3.1}$$

$$w_i = \frac{1}{A_0} \cdot \frac{\delta_i}{\delta_T} \tag{3.2}$$

3.5 Doz Dağılımı Hesaplamalarında Kullanılan Prostat Ödem Senaryoları

Ödem etkisine bağlı dozimetrik etkilerinin incelenmesi senaryolar üzerinden gerçekleştirilmektedir. Ödem parametrelerindeki sayısal değerler bir senaryo olarak tanımlanır. Senaryo içerisinde kullanılan prostat modellerindeki künye isimleri ile ödem parametreleri Tablo 3.3'te verilmektedir. Senaryolara ait simülasyonların yapıldığı spesifik zaman değerleri ise Tablo 3.4'te verilmektedir. Farklı kaynak modelleri ve radyonüklit çeşitleriyle yapılan hesaplamalarda aynı ödem künyesi kullanılır. Radyonüklit aktivitesindeki azalmanın zaman örneklemesine uygulanması ise Tablo 3.5'te verilen günlerde hesaplanan aktivite ağırlık faktörleri (w_r) ile sağlanır. Ödemin zaman örneklemesi ile aktivite ağırlık faktörleri aynı zaman aralıklarında uygulanır.

Tablo 3.3 Simülasyonu gerçekleştirilen senaryolarda seçilen ödem parametreleri. V_m: prostatın ulaştığı maksimum hacim, $T^{ö}_{1/2}$: ödem yarı ömrü, YZ: ödem yükselme zamanı

Senaryo	V_m (%)	$T^{ö}_{1/2}$ (gün)	YZ
S1	30	14	0
S2	50	14	0
S3	70	14	0
S4	100	14	0
S5	50	7	0
S6	50	20	0

Tablo 3.4 Dinamik ödem davranışının modellenmesinde kullanılan zaman örnekleme değerleri

Z1	Z2	Z3	Z4
0-100. günler arasında 1günlük örnekleme	0-100. günler arasında 2 günlük örnekleme	0-100. günler arasında 5 günlük örnekleme	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100

Tablo 3.5 Radyoaktivite dozunum oranı ağırlık faktörlerinin hesaplandığı zaman örnekleri

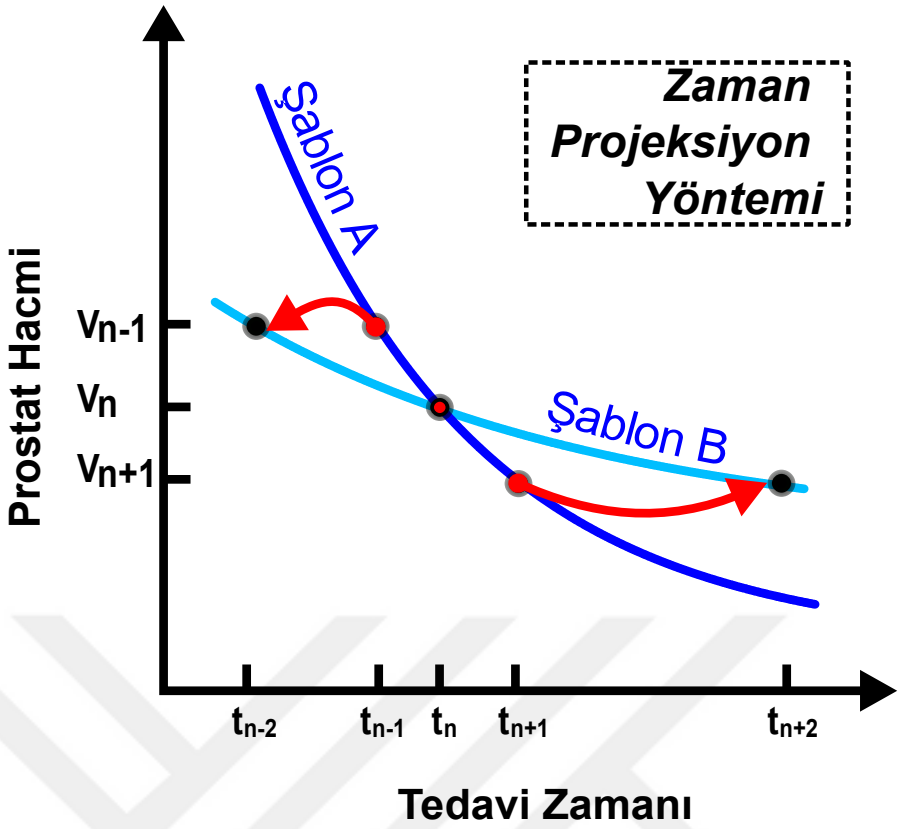
WR-1	WR-2	WR-3	WR-4
0-100. günler arasında 1 günlük örnekleme	0-100. günler arasında 2 günlük örnekleme	0-100. günler arasında 5 günlük örnekleme	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100

3.6 Ödemin Dinamik Hareket Modeline Bağlı Olarak Doz Dağılımlarının Elde Edilebilmesi Amacı İle Geliştirilen Zaman Projeksiyon Yöntemi

Tanımlanan ödem senaryolarında dozimetrik değişime olan katkılar ödem çözünme modeli ve aktivite azalımdan ileri gelir. Bir ödem çözünmesi modelinde kaynak konumları ve prostat noktaları zamana bağlı birer fonksiyon olarak tanımlıdır. Farklı senaryolardaki konum vektörlerinin çakıştığı durumlar mevcuttur fakat farklı zamanlarda gerçekleşir. Eğer tek bir ödem modelinde simülasyon gerçekleştirilirse farklı bir senaryodaki doz dağılımları bulunabilir. Önemli olan farklı senaryolardaki kaynak ve hedef bölgeyi tanımlayan aynı konum vektörlerine sahip zaman değerlerini bulmaktır. Bunun için konum-zaman eşitliğinin iki farklı senaryo için eşitlenmesi yeterlidir. Böylece tek bir senaryo seçilerek farklı zamanlarda gerçekleştirilen simülasyon dosyaları farklı bir senaryo için simülasyon gerçekleştirmeden hesaplanması sağlanır. Literatürde mevcut olmayan bu yöntem çalışma kapsamında geliştirilerek zaman projeksiyon ismi verildi (Şekil 11).

3.7 Ödem Etkisindeki Prostat Hacminin Zamana Bağlı Olarak Değişiminin Doz Dağılımı Hesaplamalarında Dikkate Alınması için Kullanılan Algoritma ve Yazılımlar

Hedef bölge hareketliliğinin dozimetrik etkisinin incelenmesi 3 aşamada gerçekleştirilir. Öncelikli olarak vokseller ile temsil edilen dijital ortamdaki hasta modeli oluşturulmalıdır. Kaynak yerleşiminden kaynak aktivitesi bitene kadar geçen tedavi sürecindeki doku hareketliliği spesifik zamanlardaki voksellerin yer değiştirme vektörleri dinamik değişim modelinden yararlanarak sağlanır. Yapılan çalışmada Waterman'ın izotropik ödem modeli kullanıldı. Hareket eden hedef organ ve dokuların çevresindeki bölgelerin değişimi de aynı model kullanılarak sağlandı. Hacim değişimi ile birlikte düşük doz hızlarındaki LDR brakiterapi kaynakları da hareket kazanmaktadır. Aynı dinamik değişim modeli kullanılarak kaynakların pozisyonları da örneklenmektedir. Öncelikli olarak hazırlanan belirli zamanlardaki geometri gridleri ve kaynak yerleşimleri kullanılarak bir dizi simülasyon gerçekleştirildi. Doz gridi üzerinden interpolasyon yapılarak elde edilen noktasal doz değerleri tek bir dosyada toplanarak doz dağılımı elde edildi. Yöntemin uygulanmasına kullanılan adımlar bir algoritma olarak Şekil 12'de verildiği gibidir.

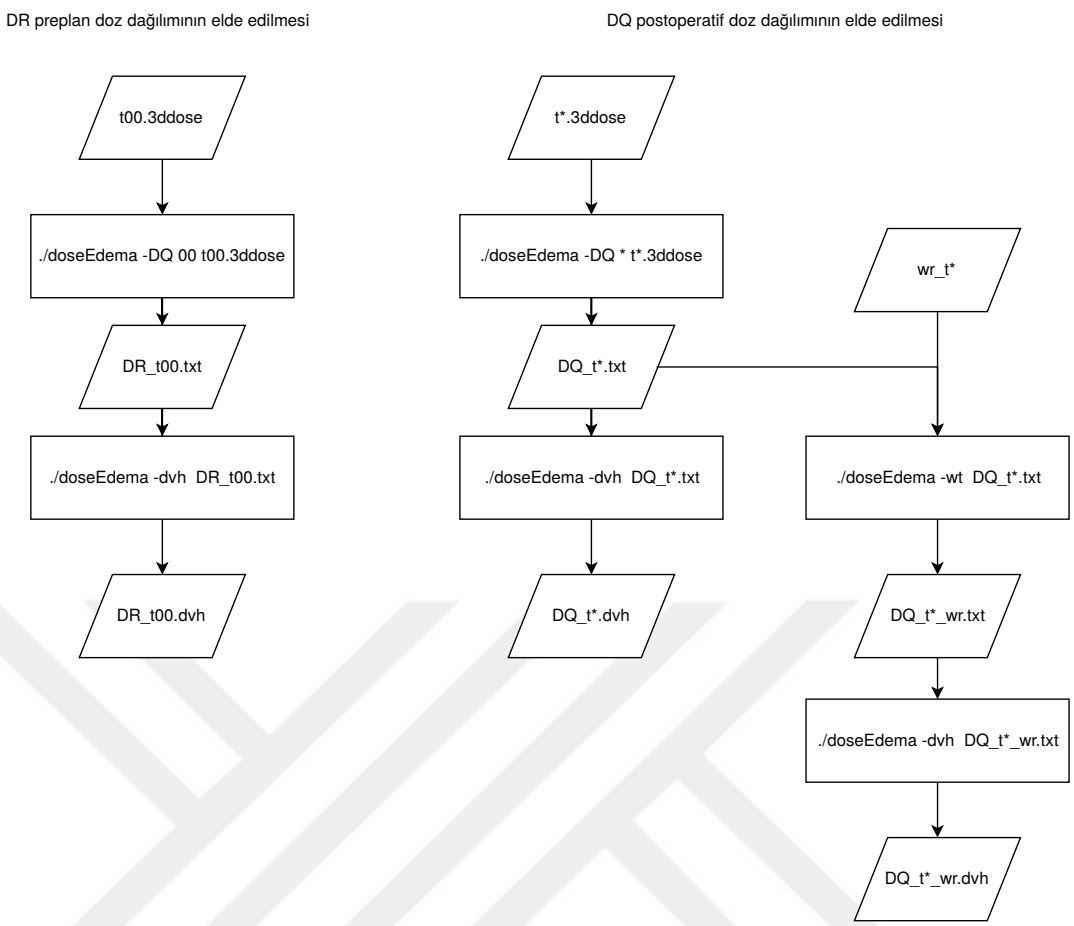


Şekil 11 Bir ödem çözünmesinde yapılan MC doz dağılım dizisinin (kırmızı noktalar) diğer bir ödem çözünme modeline projekte edilmesi. Farklı ödem parametreleri ile tanımlanan modellerindeki zaman noktalarına bakılmaksızın modeller arası geçiş yapılarak (aynı hacimde olmaları koşulu ile) doz dağılım hesaplaması yapılabilmektedir.

Tüm geometrik değişimler, kaynak dizilimindeki değişimler, materyaldeki yoğunluk farklılıklarının oluşturulması ve dozimetrik toplamların elde edilmesi amacı ile Python tabanlı modül ve fonksiyonlar oluşturuldu. İlgili kodlar "**brachyPack**" ve "**doseEdema**" olarak isimlendirilen modüller içerisine birleştirildi. Doz hacim hesaplamaları, geometri gridinin **.egsphant** dosyasından okunması, tedavi planlamasındaki kaynak pozisyonlarının okunması, radyoaktivite azalım oranının bulunması işlemlerinin her biri için spesifik paketler **brachyPack** modülüne eklendi. **doseEdema** paketinde ise doz dağılımlarının okunması, ***Q*** ve ***P*** noktalarının elde edilmesi, radyasyon azalım oranlarının uygulanması ve toplam tedavi dozunun bulunması işlemlerinin sağlandığı yazılım fonksiyonları oluşturuldu. Bu modül bir sınıf yapısına sahip olmakla birlikte farklı iş paketlerinde kullanılan özelleşmiş betiklerin temelini oluşturmaktadır.

3.8 Brakiterapi Doz Hesaplamaları İçin Kullanılan BrachyDose Kodu Girdi Parametreleri

Tedavinin her bir ***t*** zaman örneklemesinde kaynak pozisyonları oluşturulan paket program ile hesaplandı. Simülasyon dosyaları tüm senaryolardaki her ***t*** zamanı için 10^{10} parçacık kullanılarak gerçekleştirildi. PCUT ve ECUT değerleri sırası ile 0.001 MeV ve 0.01 MeV olarak seçildi. Reighley, fotoelektrik, Compton, etkileşmeleri gerçekleştirildi. Yüklü parçacık dengesi (CPE) koşulları sağlandığı kabulü yapılarak elektron takibi yapılmadı, sadece foton etkileşimleri gerçekleştirildi. Taşınım gerçekleştirildiği ortam materyali olarak 0.998 g/cm^3 yoğunluğa sahip su kullanıldı [26]. Etkileşme tesir kesitleri XCOM veri tabanından kullanıldı. Kütle enerji transfer katsayıları (μ_{en}/ρ), **"g"** kullanıcı kodu kullanılarak elde edildi ve simülasyonlarda kullanıldı. Yoğunluk değişiminin doz dağılımları üzerinde oluşturduğu etkilerin incelenmesinde gerekli olan etkileşme tesir kesitleri su materyali için **pegs4.exe** kullanıcı kodu kullanılarak her bir zaman örneğinde elde edildi. **BrachyDose** kodunun materyale özgü olarak kullandığı **.pegs4dat** uzantılı dosyalar her yoğunluk değeri için oluşturularak tek bir dosya içerisinde birleştirildi.

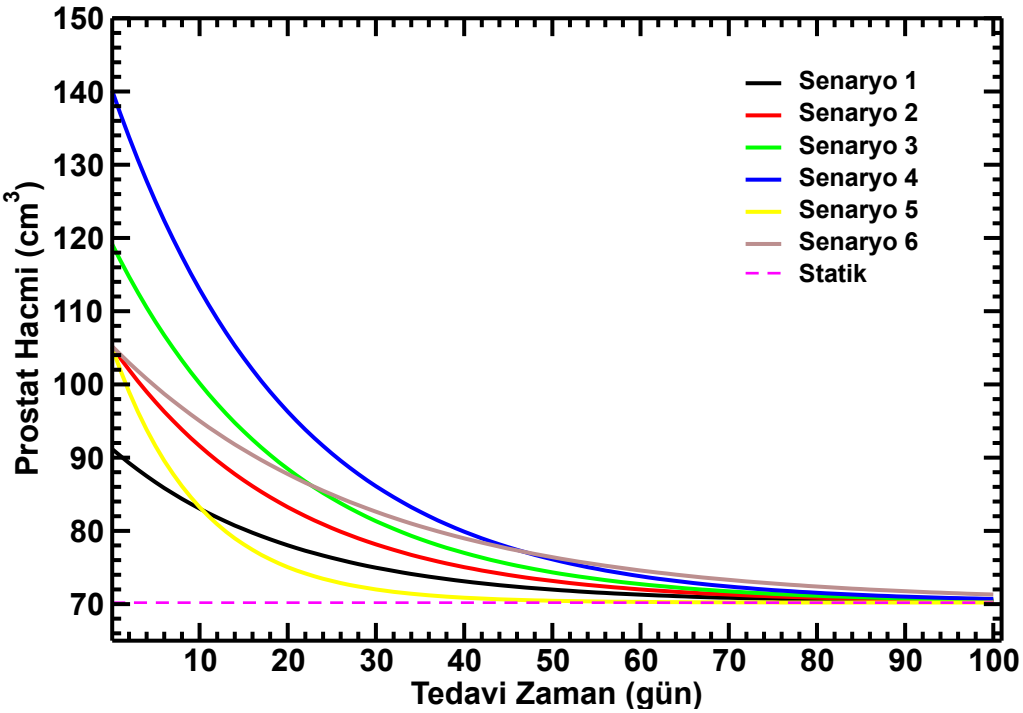


Şekil 12 Doz dağılımlarının dinamik ve statik dozimetrik yaklaşım ile elde edilmesinde kullanılan uygulama adımları. *Sol*: Statik planlamadan elde edilen doz noktalarından DVH hesaplanmasında kullanılan adımlar. *Sağ*: Zaman değerleri t* ile verilen günlerdeki doz dağılımları ve radyoaktif azalım oranlarının etkitilerek toplam tedavi doz dağılımlarının elde edilmesinde kullanılan adımlar.

4 ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1 Oluşturulan Ödem Senaryolarında Prostat Hacminin Tedavi Süresince Değişimi

Ödem etkisinin çözünme parametreleri, radyoaktif bozunum, kaynak pozisyonlarının değişimi, dinamik hesaplamada örnekleme zaman aralığı ve alınacak olan son zaman örneğinden ileri gelen doz dağılım farklılıkları oluşturulan senaryolar ile incelenmektedir. Ödem parametreleri olan yarılanma ömrü (gün) ve ödem hacim oranı oluşturulan senaryolarda etkin olan 2 parametredir. Şekil 13'de tedavinin başlangıç zamanından itibaren 100. güne kadar örnekleme parametrelerine bağlı olarak prostat hacminin değişimi verilmektedir. Modellenen hastanın prostat 70,2 cm^3 değerindeki hacmi, ödemin olmadığı başlangıç değerini vermektedir. Tüm senaryolarda 100. tedavi gününden sonra prostat hacmi 6. senaryodaki en yüksek değerin (71,3 cm^3) altında kalmaktadır. Ödem yarılanma ömrü 14 gün olan 1, 2, 3 ve 4. senaryolarda prostat haciminin başlangıç değeri sırası ile 91,3, 105,3, 119,3, 140,4 cm^3 değerindedir. Ödem hacim oranı %50 olan 2, 5 ve 6. senaryolarında prostat hacmi başlangıç zamanında aynıdır.



Şekil 13 Ödem parametreleriyle oluşturulan senaryolarda prostat hacminin tedavi süresi içerisindeki değişimi. Hacim postoperatif zamanda en yüksek değerine ulaştığı kabulü yapılmaktadır (ödem oluşma zamanı 0).

4.2 Prostat İçerisine Ekilen LDR Brakiterapi Kaynaklarının Tedavi Süresince Ödeme Bağlı Yerdeğiştirmelerinin Belirlenmesi

Ödem etkisi prostat hacmindeki ani artma ile birlikte, prostat içerisine yerleştirilen kaynak pozisyonlarının da zamana bağlı olarak değişmesine neden olur. Preoperatif hasta görüntüsü üzerinden yapılan tedavi planlamasında prostat içerisine yerleştirilecek kaynakların sayısı ve konumları belirlenmektedir. Kesitsel anatomik görüntüler kullanılarak yapılan tedavi planlamasında elde edilen 59 adet brakiterapi kaynağı ve prostat içindeki konumları belirlendi. Yerleştirilen kaynak pozisyonları incelendiğinde prostat merkezi noktasına en yakın olan 27. kaynak, prostat merkezine en uzak kaynağın 39 numaralı kaynak olduğu belirlendi (Şekil 14, Şekil 15). Kaynakların prostat orijinine olan ortalama uzaklıkları 2,03 cm, en uzak ve en yakın kaynak uzaklıkları ise sırasıyla 2,85 cm, 0,28 cm olduğu hesaplandı. En yüksek ödem hacmindeki durumda prostat merkezine en uzaktaki kaynağın yer değiştirme miktarı da en fazla olacaktır. Bunun tersi de doğrudur.

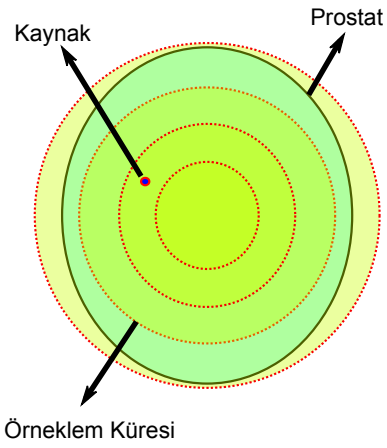
Tedavi planlamasında belirlenen kaynak pozisyonları ödemin etkisi ile birlikte başlangıç konumlarından ani olarak en uzak noktaya ilerlemektedir. En yüksek yer değiştirme prostat merkezine en uzak olan 39. kaynak için 5,51 mm en az değişimin ise merkeze en yakın olan 27. kaynak için 0,56 mm olduğu hesaplandı. Diğer kaynakların yer değiştirmeleri ise orijine olan uzaklığa bağlı olarak 27 ve 39. kaynaklar arasında kalmaktadır. Tedavinin 41. gününden itibaren kaynak yer değişmeleri 0,5 mm altında, 100. günde kaynakların yer değiştirme miktarı 12,17 μm ile 1,23 μm arasında değişmektedir.

4.3 Prostat İçerisine Yerleştirilen LDR Brakiterapi Kaynaklarının Tedavi Süresince Aktivitesindeki Azalmanın Hesaplanan Doz Değerlerine Katkısının Belirlenmesi

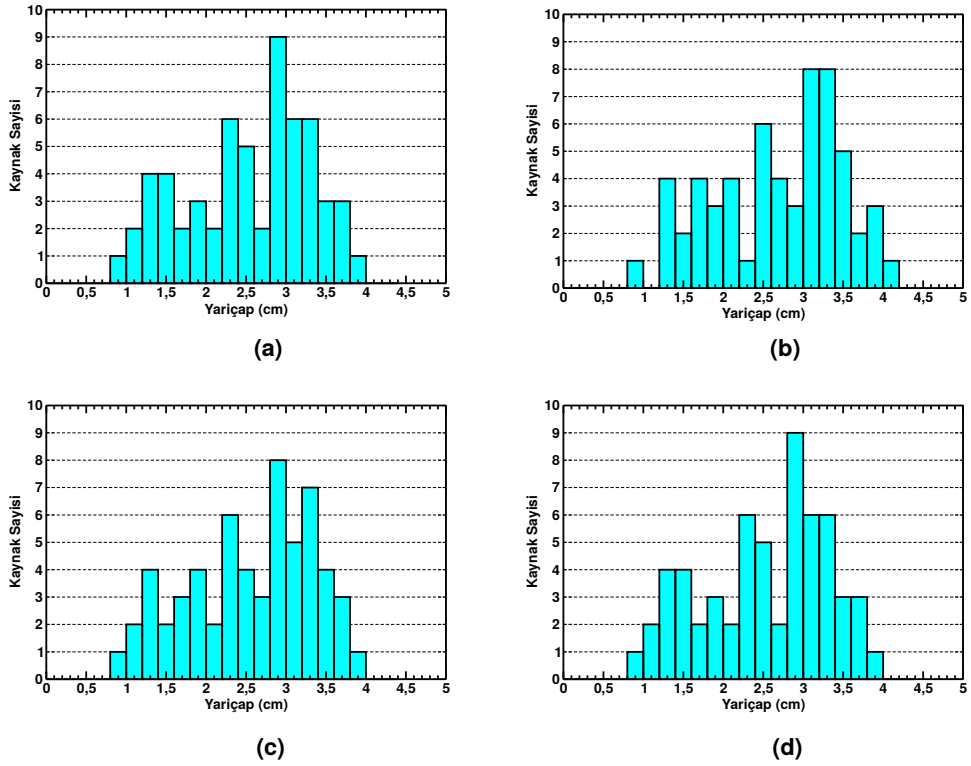
Toplam tedavi dozu, tüm tedavi sürecinin örneklendiği ardışık zaman dilimlerinde gerçekleşen hacimsel değişim ve radyoaktivite azalımının tek bir doz dosyasında birleştirilmesi ile bulunur. Eşit aralıklı zaman örneklemesi ve düzensiz aralıklar ile örneklenen tedavi sürecinde radyoaktivite azalımı ağırlık faktörünün (w_r) doz dosyasına çarpan olarak etkitilerek gerçekleştirilir. Başlangıç değerine normalize

edilen kaynak aktivitesinin zaman örnekleri arasındaki rölatif çarpanlar ^{125}I ve ^{103}Pd radyoizotopları için sırası ile Şekil 16 ve Şekil 17'de verilmektedir. Radyoaktif yarı ömrünün etkisi ile zaman içerisinde üstel olarak azalan bir eğri şeklini alan w_r değerleri 100. tedavi gününe kadar verilmektedir. Daha önce de açıklandığı gibi hedef bölge hacminin 100. günden sonra katı bir cisim olarak kalarak ödemden etkilenmeden sabit bir hacim değerinde tedavinin devam ettiği kabulü yapılmıştır. ^{125}I kaynağının yarılanma ömrü göz önüne alındığında dinamik doz hesaplama yönteminin son değerine (100.gün) kadar 1.7 yarı ömür geçer. ^{103}Pd kaynağında ise rölatif olarak kısa yarılanma ömrü neticesinde 100. güne kadar başlangıç aktivitesinin 5.9 yarı ömür geçmiş olacaktır. Bu durum aktivite azalım katsayılarının arasındaki numerik farkları açıklayarak iki farklı kaynaktaki toplam tedavi süreleri arasında bir fark oluşturacağı gösterir. Aktivite sonsuz zaman değerinde sıfırlansa da etkin tedavi süreleri daha kısa olduğu değerlendirilmektedir.

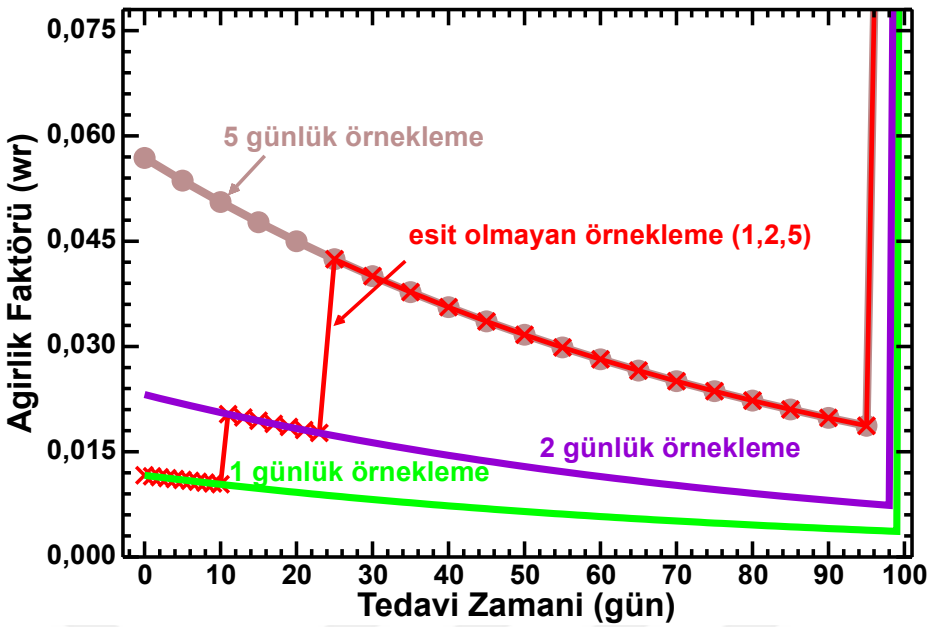
Sabit örneklemede zaman aralıkları sırası ile 1, 2 ve 5 gün, hibrit örneklemede ise 11. güne kadar 1 gün, 25. güne kadar 2 gün ve 100. güne kadar 5 gün örnekleme aralıkları olan değerler seçilmiştir. Son zaman örneği 100. günde tüm örneklemer için w_r değerleri ^{125}I ve ^{103}Pd için sırası ile 0.310 ve 0.016'dır. Sabit aralıklı örneklemelerde ardışık iki zaman aralığında aktivite değişimi oranları sabit kalır. Örnekleme aralığı 1 gün olan durumda ^{125}I kaynağı için bu değer %1,16, 2 ve 5 gün için sırası ile %2,31 ve %5,69 değerindedir. Z4'te ise örnekleme aralığının değiştiği 13. gün ve 25. günlerde önceki göre oranla sırası ile %96.5 ve %140 olan ani yükselmeler olmakla birlikte diğer zamanlardaki değişim oranları sabit örneklemedeki gibidir. Önceki güne göre yüzde değişim oranı olarak verilen değerler ^{103}Pd kaynağında ise Z1, Z2 ve Z3 örneklemeleri için sırası ile %4, %7,8, %18,5, Z4 örneklemesinde ani değişimin olduğu günlerde %88,1 ve %117 olarak hesaplanmaktadır.



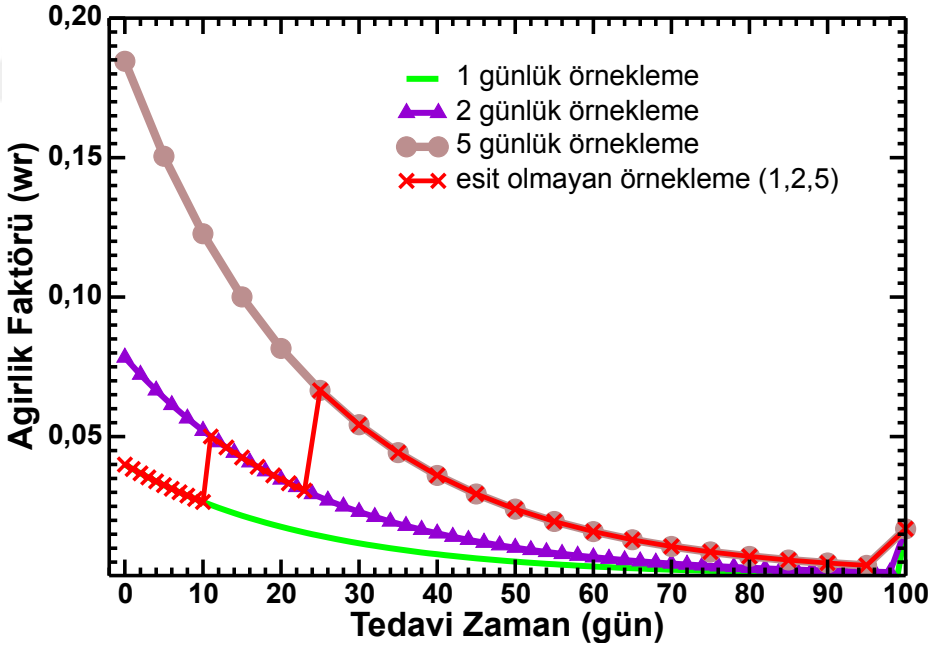
Şekil 14 Tedavi planında yerleştirilen ve ödem çözünme süreci içerisinde belirli zamanlardaki radyoaktif kaynakların, prostat merkezi konumuna (-0,3|-16,8|-22,4) olan uzaklıkların, yarıçapı 0,2 cm aralıklarla oluşturulan hayali küreler kullanılarak örneklenmesi.



Şekil 15 Radyoaktif kaynak konumlarının belirli tedavi günlerindeki histogramları. Kaynak sayıları yarıçapı 5 cm olan bir kürenin 0,2 cm yarıçaplı alt küreler ile örneklenerek elde edilmektedir. (a) tedavi planlamasında yerleştirilen kaynaklar, (b) ödem hacminin en yüksek olduğu 0. gün, (c) 4 ödem yarı ömrü sonrasındaki kaynak dağılımı, (d) 100. gündeki kaynak sayıları. Ödem yarı ömür ve hacim parametreleri sırası ile 14 gün ve %100'dür.



Şekil 16 ^{125}I radyoizotopu için ardışık iki zaman aralığındaki radyoaktivite ağırlık faktörleri. Her bir nokta kendisi ile sonraki bir örnekleme noktasına kadar yapılan toplam bozunma sayısının başlangıç aktivitesine oranı olarak verilmektedir. Tüm örneklemelerde 100. günden sonraki dilim için 0.3101 değeri kullanıldı.



Şekil 17 ^{103}P radyoizotopu için 100. tedavi gününe kadar ardışık iki zaman değeri arasındaki radyoaktivite ağırlık faktörleri. Her bir nokta kendisi ile sonraki bir örnekleme noktasına kadar yapılan toplam bozunma sayısının başlangıç aktivitesine oranı olarak verilmektedir.

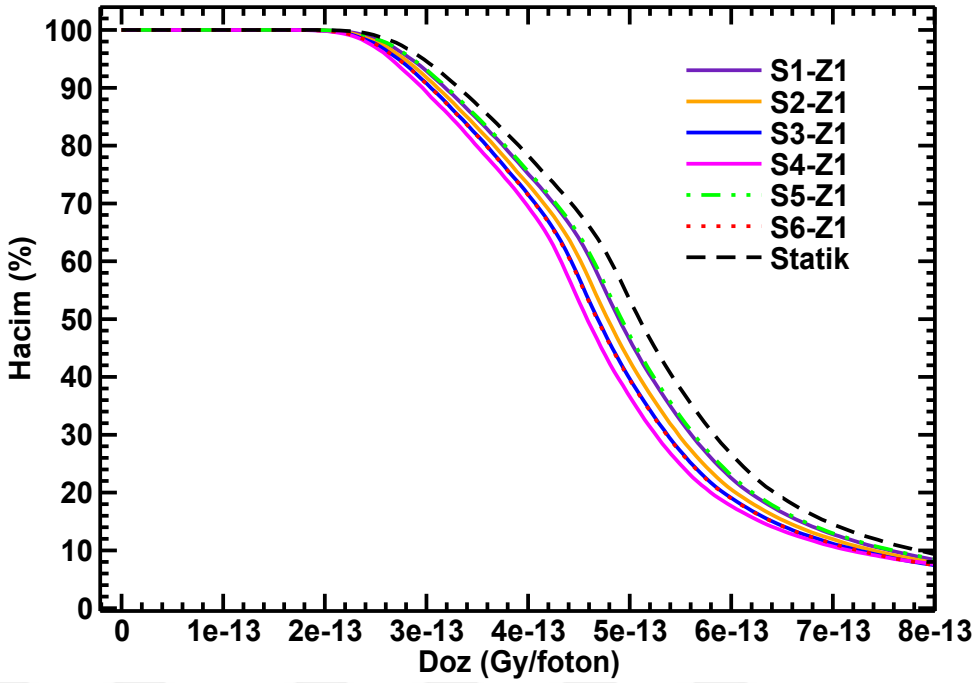
4.4 Ödem Parametrelerinin Hesaplanan Doz Dağılımları Üzerindeki Etkisi

4.4.1 ^{125}I Radyoaktif İzotopunu Kullanan LDR Brakiterapi Kaynak Modelleri İçin Farklı Senaryolarda Elde Edilen Doz Dağılımlarının Analizi

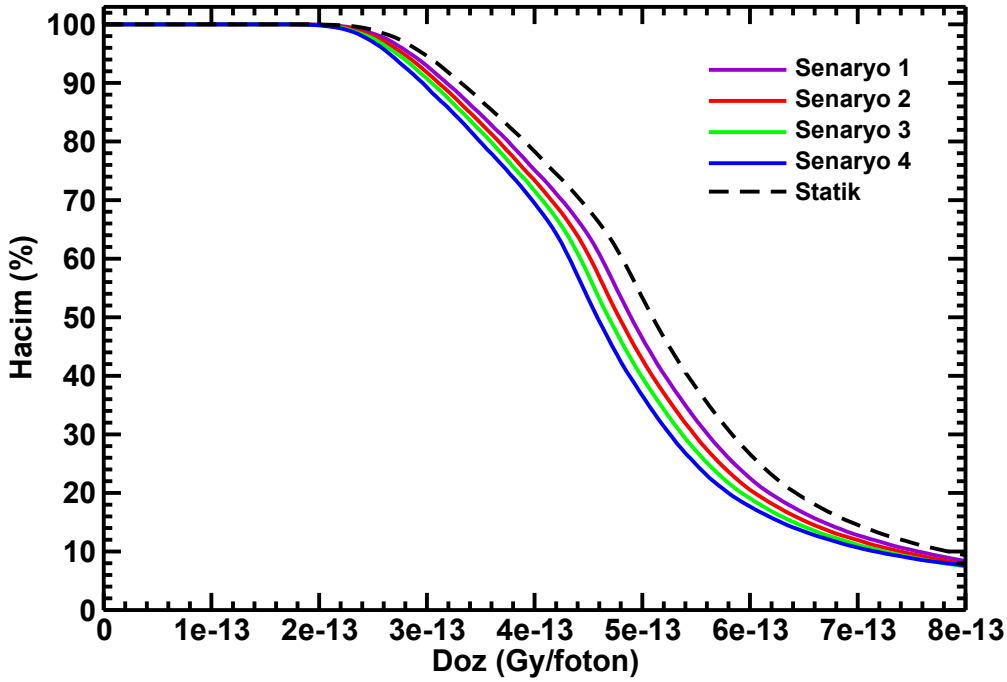
Ödemin zaman davranış modelinde yarı ömür ve hacimsel bağıl değişim oranı etkin olan iki parametredir. İlgili parametrelerin tedavi doz dağılımında yarattıkları değişimin incelenmesi oluşturulan senaryolar üzerinden gerçekleştirilmektedir. Geleneksel statik dozimetrik yöntem ve önerilen dinamik dozimetri yönteminde elde edilen doz dağılımları ^{125}I radyoizotopu için Şekil 18'de verilmektedir. Ödem parametrelerinin farklı olmasına rağmen senaryo 3 ve 6 ile senaryo 1 ve 5 benzer doz dağılımı vermektedir.

Ödem yarı ömrü sabit tutularak (14 gün) ödem bağıl hacim oran parametresinin etkisi Şekil 19'de verilmektedir. Doz hacim histogramındaki statik dozimetri D_{90} değerine göre rölatif bağıl değişim 1, 2, 3 ve 4. senaryolar için sırası ile %3,9, %6,3, %8,15 ve %12,3'tür. Artan bağıl hacim oranı değeri ile statik planlama dozuna göre fark artmaktadır. Ödem yarı ömrünün dozimetrik etkisi ise ödem bağıl hacim oranı parametresinin aynı olduğu (%50) senaryolarda karşılaştırılmaktadır. D_{90} değerlerinde 7, 14 ve 20 günlük yarı ömür değerlerinde %3, %6,3 ve %7,8 fark oluşmaktadır (Şekil 20). Benzer şekilde artan ödem yarı ömrü ile statik planlamaya göre dozimetrik fark artmaktadır.

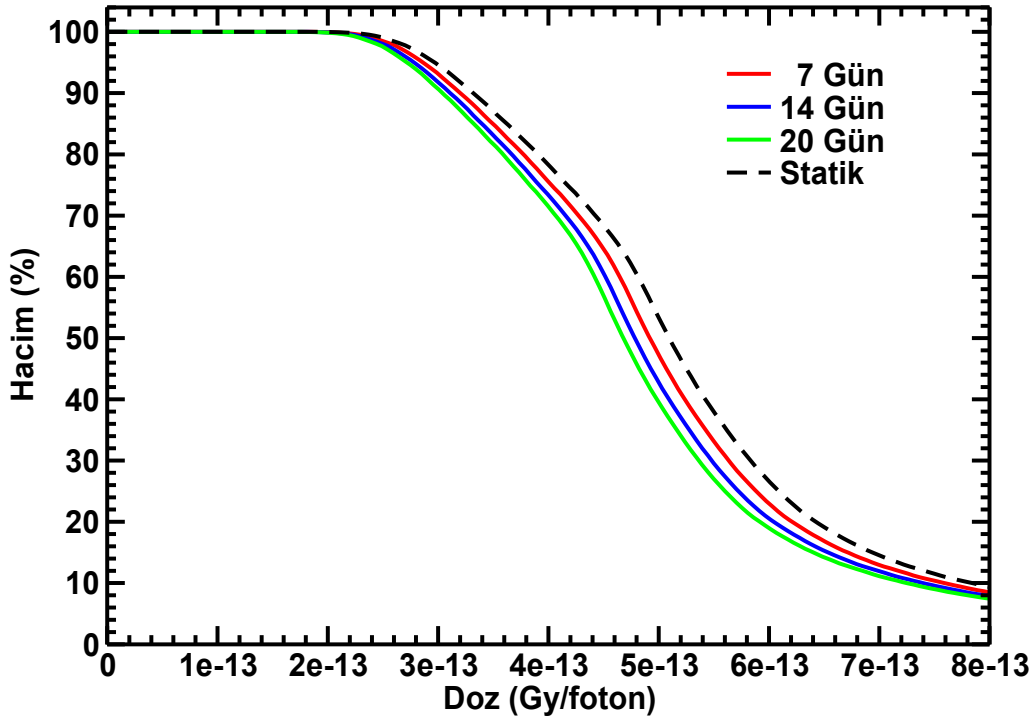
Dozimetrik farklığın parametrik değişimi yanında aynı radyoizotop kullanan farklı geometrik yapıdaki kaynakların kullanılması durumunda ise 4. senaryoda isoStar ve OncoSeed kaynakların için Şekil 21'de verilmektedir. Her iki kaynakta da statik planlamaya göre D_{90} değerinde %10,82'lik rölatif bağıl değişim gözlemlenmektedir. Ticari kaynakların yapısal farklılığı doz dağılımını etkilemektedir. Statik ve dinamik dozimetrik tedavi dozları arasında fark oluşsa da kaynak modeline göre aynı ödem çözünmesinin gerçekleşmesi durumunda aynı oransal değişimin gözlenmesi önemli bir sonuçtur. Ancak tüm ticari kaynaklarda da benzer bir yorumun yapılması için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.



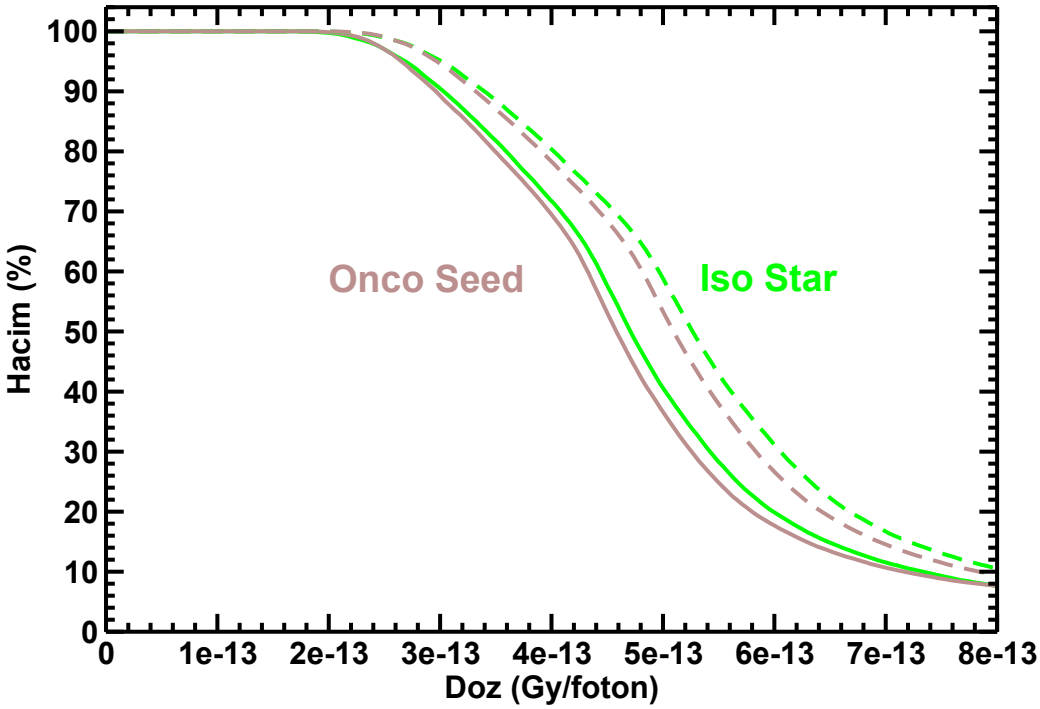
Şekil 18 Ödem modeli için oluşturulan senaryolardan elde edilen doz hacim histogramları. Statik planlama preoperatif zamanda tedavi planlaması ile yerleştirilen kaynaklardan elde edilmektedir. S(1-6) senaryoları 0-100. gün arasında dinamik olarak değişen prostat hacmi ve kaynak pozisyonlarının 1 günlük aralıklar ile dinamik modelleme yapılarak elde edilmektedir.



Şekil 19 Ödem hacim parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem yarılanma ömrü 14 gün, ödem en yüksek hacmi ise senaryo 1-4 için sırasıyla %30, %50, %70 ve %100'dür.



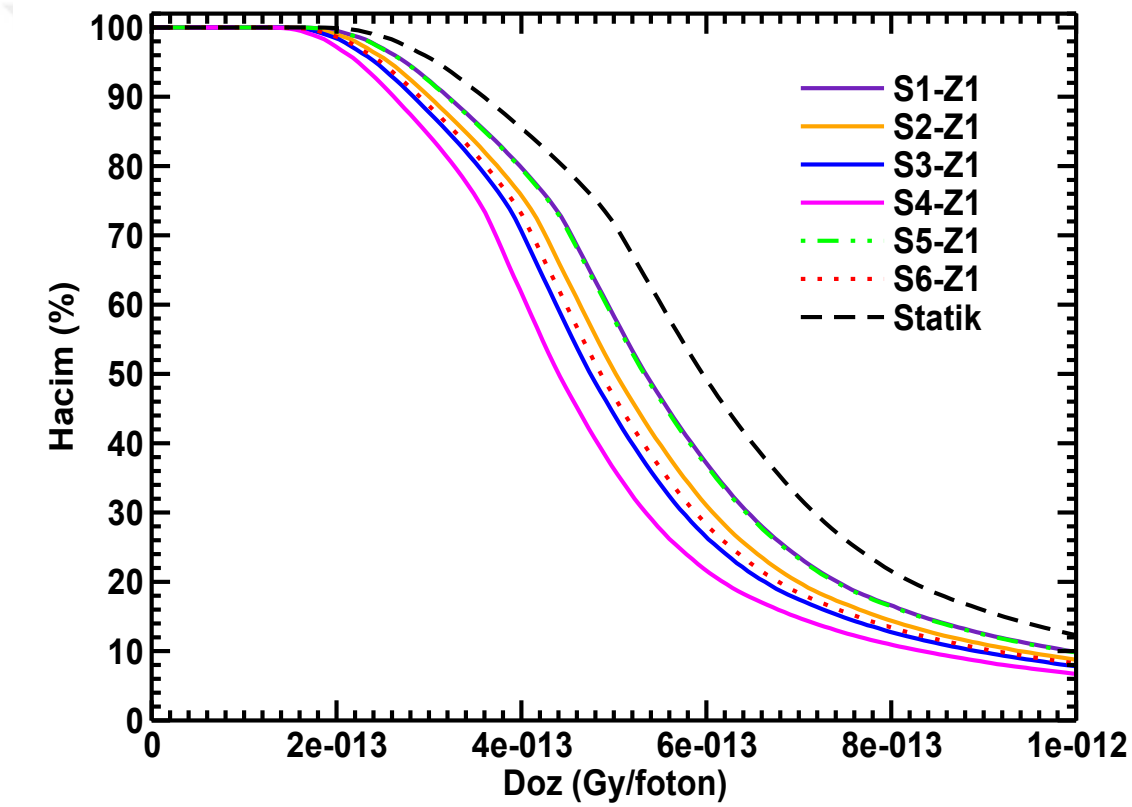
Şekil 20 Ödem yarılanma ömrü parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem bağıl hacim oranı %50 dir.



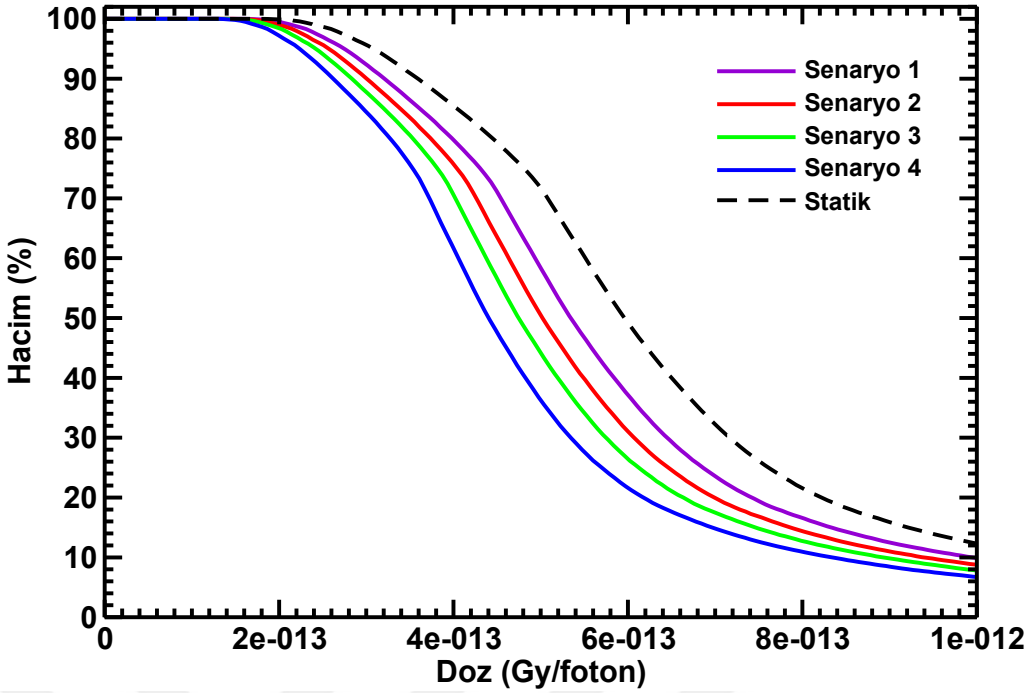
Şekil 21 İki farklı ticari ^{125}I kaynak modelinin su ortamındaki dinamik dozimetri yöntemi ile oluşturulan ödeme bağlı doz dağılım karşılaştırması.Kesikli çizgiler statik dozimetrik veriyi, sürekli çizgiler dinamik dozimetrik sonuçları vermektedir. Her iki radyoaktif kaynak için ödem yarı ömür ve hacim parametreleri sırası ile 14 gün ve %100'dür.

4.4.2 ^{103}Pd Radyoaktif İzotopunu Kullanan LDR Brakiterapi Kaynak Modeli İçin Farklı Senaryolarda Elde Edilen Doz Dağılımlarının Analizi

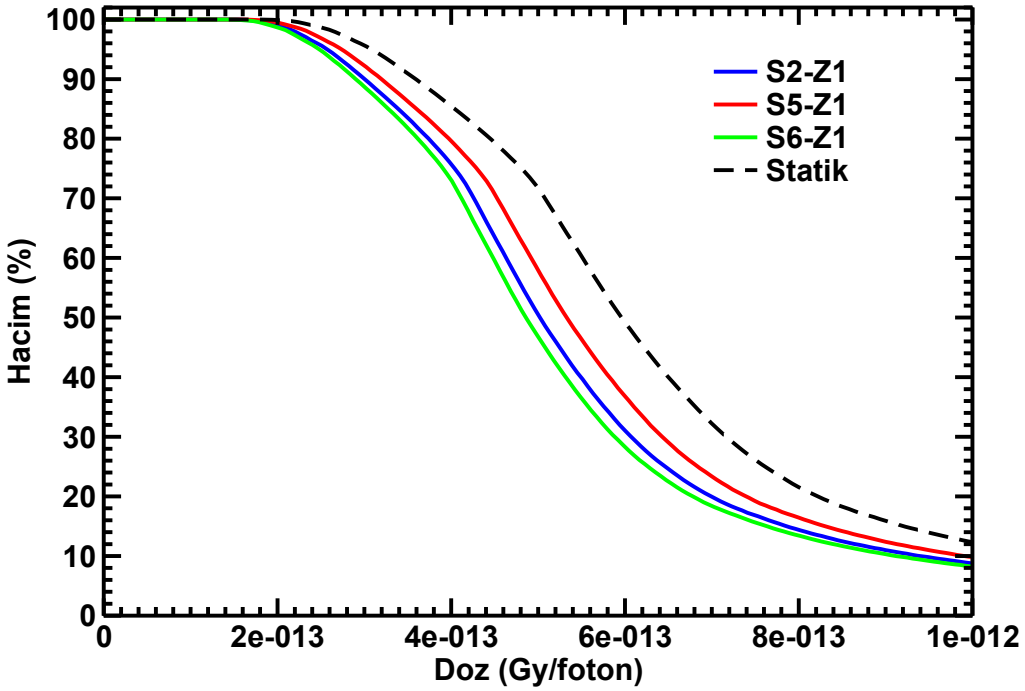
Tedavi planlamasındaki kaynak konumları aynı kalacak şekilde ^{103}Pd kaynağı yerleştirilen senaryolarda elde edilen doz dağılım sonuçları Şekil 22'de verilmektedir. Statik doz hesaplamasına oranla dinamik dozimetrik yöntemde elde edilen D_{90} doz metriğindeki farklar senaryo 1-6 için sırası ile %10,9, %22,6, %22,2, %27,0, %11,1 ve %19,2'dir. Ödem rölatif hacim değişiminin ve ödem yarılanma ömrünün artması ile statik doz dağılımından olan sapma da artmaktadır. Parametrik değişimlerin doz etkileri Şekil 23 ve Şekil 24'te verilmektedir.



Şekil 22 TheraSeed 200 kaynağı ile ödem modeli için oluşturulan senaryolardan elde edilen doz hacim histogramları. Statik planlama preoperatif zamanda tedavi planlaması ile yerleştirilen kaynaklardan elde edilmektedir. S(1-6) senaryoları 0-100 gün arasında dinamik olarak değişen prostat hacmi ve kaynak pozisyonlarının 1 günlük aralıklar ile dinamik modelleme yapılarak elde edilmektedir.



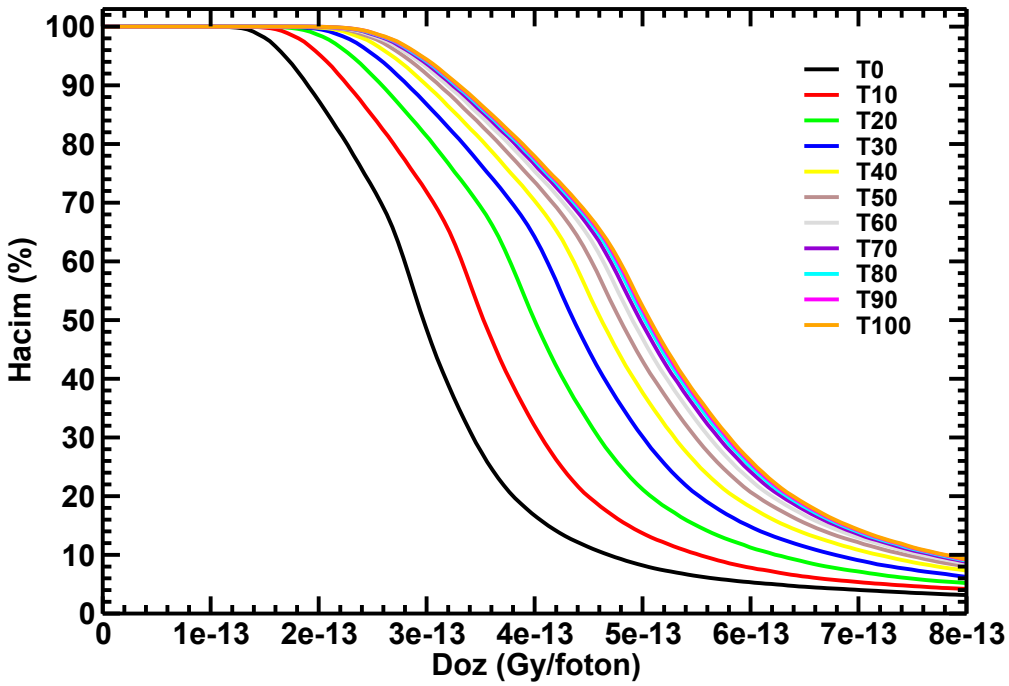
Şekil 23 TheraSeed 200 kaynağında ödem hacim parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem yarılanma ömrü 14 gün, ödem en yüksek hacmi ise senaryo 1-4 için sırasıyla %30, %50, %70 ve %100'dür.



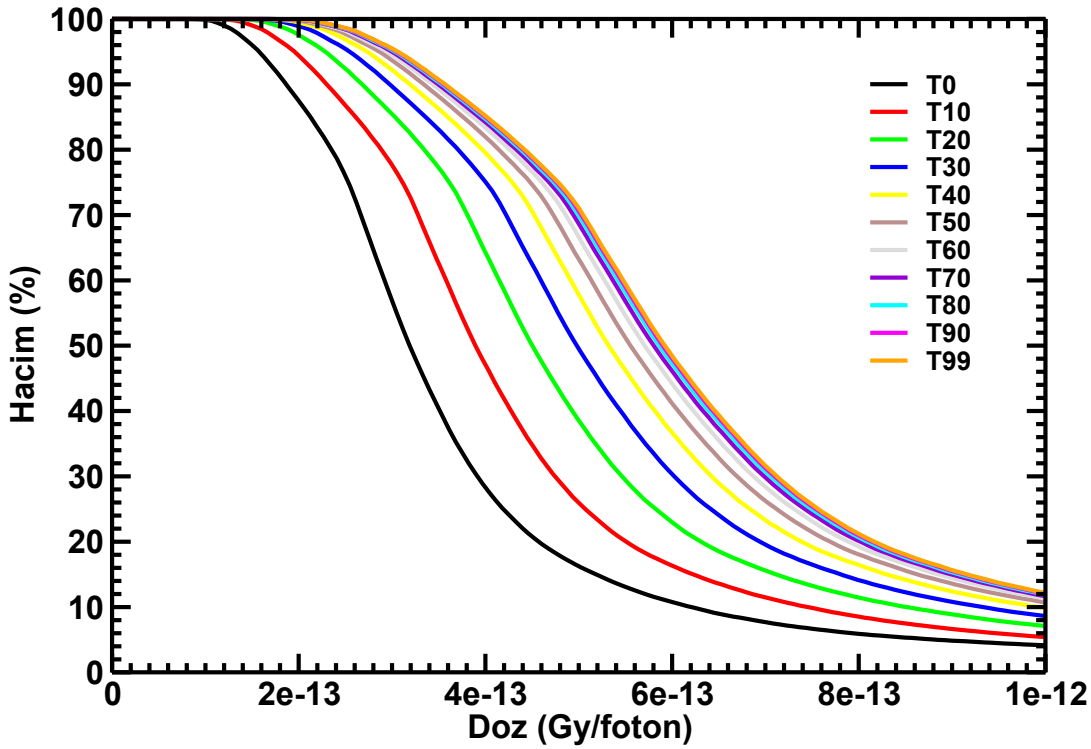
Şekil 24 TheraSeed 200 kaynağında ödem yarılanma ömrü parametresinin doz hacim histogramına etkisi. Karşılaştırılan tüm senaryolarda ödem bağıl hacim oranı %50 dir.

4.5 Ödem Etkisindeki Prostat Hacminin Günlük Değişimine Bağlı Olarak Tedavi Planlaması Doz Dağılımlarına Gelen Katkılar

Hacim ve kaynak pozisyonlarındaki değişim, örneklenen zaman değerleriyle oluşturulan doz dağılımı, statik planlamaya göre fark oluşturmaktadır. Dinamik hareket kazandırılan hedef hacminin statik doz dağılımı ile hesaplanması ara bir durum oluşturmaktadır. Tedavi planlamasında elde edilen doz dağılımı ile örnek aralığında sadece yapısal hareketlerin statik planlamaya olan negatif etkisi oluşmaktadır. Klinik uygulamada pratik bir öneme sahip olan ara durumda dozun elde edileceği gün önem arz eder. Tedavi sonrasında genellikle 30. günde hastaya kontrol çekimi yapılarak görüntülerdeki kaynak pozisyonları ve hedef hacim tekrar konturlanarak doz dağılımı elde edilmektedir. Uygulanan toplam doz olarak raporlanan bu doz dağılımı tedavi başarısının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Tedavi başarısının değerlendirildiği uygulama sonrasındaki zamana bağlı olarak dozimetrik değişim OncoSeed 6711 kaynağı için Şekil 25'te, TheraSeed 200 kaynağı için ise Şekil 26'da verilmektedir.



Şekil 25 Dinamik doz hesaplama algoritmasındaki örneklerin belirli T günlerinde, aktivite apırlığı kazandırılan doz dağılımları. OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreleri dikkate alınmaktadır.

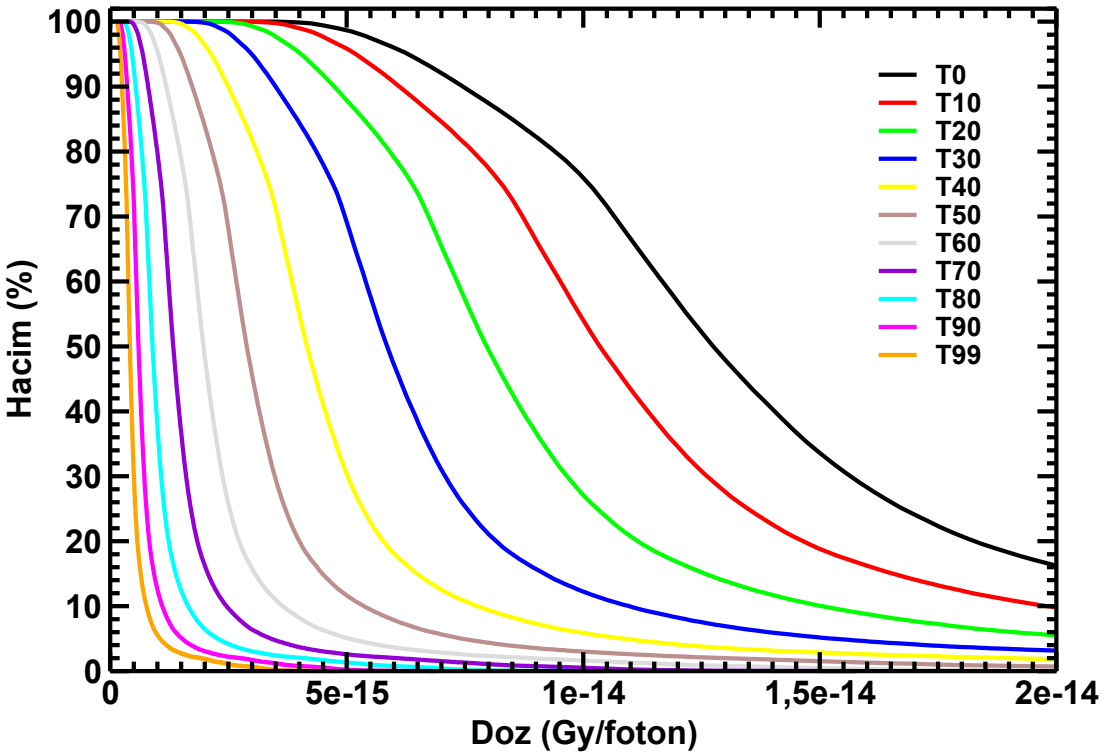


Şekil 26 Dinamik doz hesaplama algoritmasındaki örneklerin belirli T günlerinde, aktivite apırlığı kazandırılan doz dağılımları. TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreli dikkate alınmaktadır.

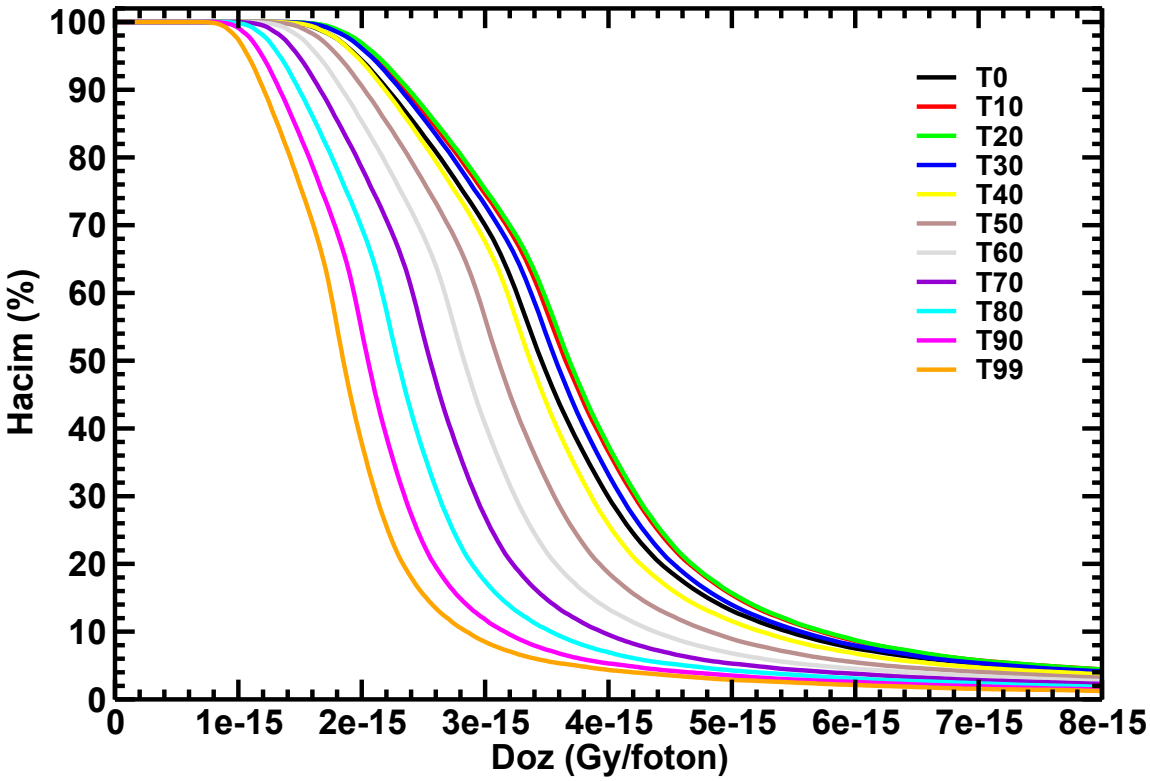
4.6 Ödem Etkisindeki Prostat Hacminde Günlük Değişimine Bağlı Olarak Tüm Tedavi Boyunca Gelen Katkıların Analizi

Kaynak yerleşimi sonrası hem radyoaktif azalma hem de hedef hacm ile kaynak pozisyonları değişerek, tedavinin tümünde hedefe uygulanan doz dağılımına etki eder. Ödem etkisi ile radyoaktif azalmadan ileri gelen her örnekleme zamanı toplam doza farklı oranda katkı sağlamaktadır. Tedavi kaynağı olarak OncoSeed 6711'in kullanılması ile ödem sürecinin simülasyon örneklerinde aktivite azalım katkısı da eklenerek elde edilen doz dağılımları Şekil 27'de, TheraSeed 200 kaynağı ile elde edilen doz dağılımları Şekil 28'de verilmektedir. Son örnekleme olan 100. günden (T_{100}) sonra ödem etkisi artık simüle edilmemekte ve geriye kalan tedavi boyunca prostat hacminin 100. gündeki ile aynı kaldığı varsayılmaktadır. Aktivite azalımı ise son örnekten sonsuza uzanan bozunum integrali toplamının, toplam bozunuma oranı olduğu ve yüksek değerler olduğu için grafiklerde yer verilmemiştir.

İyot kaynağında prostat hacminin en yüksek durumda olduğu ilk örnek günü (T_0) kaynak pozisyonlarının merkezden en uzak olduğu durumdur. Tedavi dozunda örnek katkıları dikkate alındığında T_{20} (20.gün) en yüksek katkıyı sağlamakta, daha sonraki ve önceki zamanlara ilerlendiğinde örneklemelerin doz dağılım katlıları azalmaktadır. Paladyum kaynağında ise en yüksek örnek katkısı ilk örnekleme zamanından (T_0) gelmekte, ^{103}Pd kaynağına benzer bir pik ile karşılaşılmamaktadır. Zaman içerisinde azalan ödem ile radyoaktif yarı ömrüne bağlı olarak toplam tedavi dozuna örnekler arasındaki katkı miktarı değişmektedir.



Şekil 27 Radyasyon aktivite azalım ağırlığı kazandırılarak DQ_w noktaları ile elde edilen zaman örneklerindeki doz hacim histogramlarının 10 günlük aralıklarla gösterilmesi. OncoSeed 6711 kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreleri dikkate alınmaktadır.



Şekil 28 Radyasyon aktivite azalım ağırlığı kazandırılarak DQ_w noktaları ile elde edilen zaman örneklerindeki doz hacim histogramlarının 10 günlük aralıklarla gösterilmesi. TheraSeed 200 kaynağı ile ödem hacmi %100 ve 14 gün yarı ömür parametreli dikkate alınmaktadır.

4.7 Dinamik Dozimetrik Yöntemde Örnekleme Parametrelerinin Doz Dağılımına Etkisi

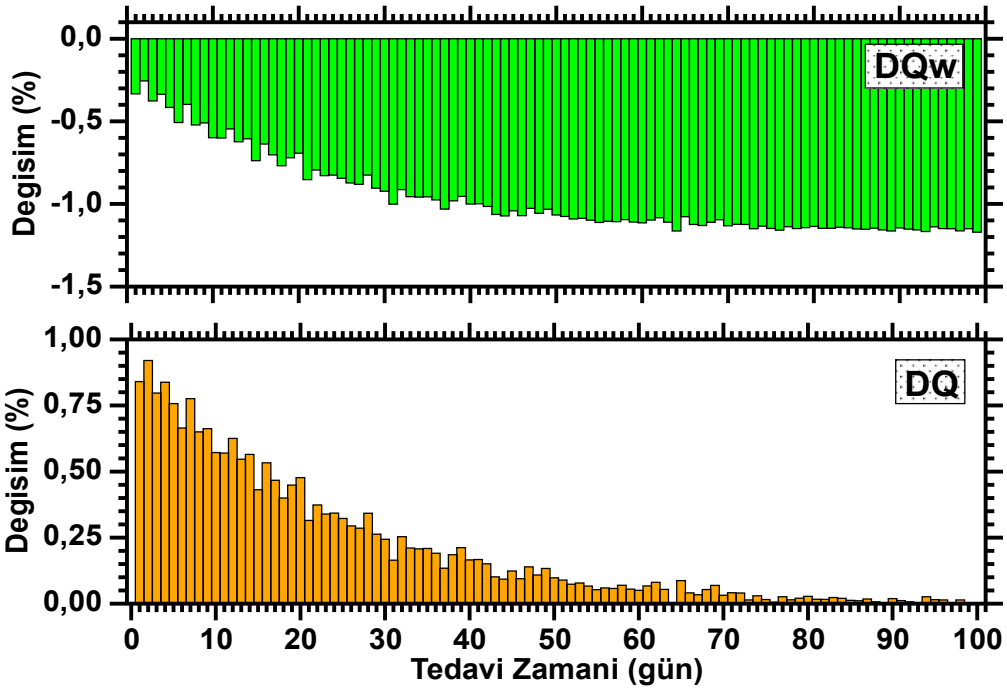
Dozimetrik olarak fark oluşturan ardışık zaman değerlerindeki örnekleme aralıkları toplam tedavi dozunda değişime neden olmaktadır. Her bir zaman örneğindeki dozimetrik değişimler, kaynak pozisyonlarının tedavi planlamasına göre yer değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Kaynaklar arasındaki mesafenin artması doz dağılımını etkilemekte, mesafelerin azalması ile birlikte doz dağılımındaki değişimler azalmaktadır. Herhangi bir LDR kaynağının voksellerden oluşan bir prostat doku noktasında bırakacağı enerji mesafenin artması ile ters kare kanununa göre azalmakta, ilgili ikili arasındaki malzeme kalınlığının fazlalaşması ile de dokuya ulaşan fotonlarda azalma atenüasyon arttığı için azalmaktadır. Hem radyoaktif azalma hem de hedef hacmi ile kaynak pozisyonları değişmektedir. Dolayısıyla her örnekleme zamanı toplam doza farklı oranda katkı sağlamaktadır. Ardışık iki zaman değerindeki dozimetrik değişim ilgili zaman değerlerinde D_{90} metriklerinin rölatif

oranı ile hesaplanmaktadır. Örneğin 50. günde doz oranı değeri $(D_{90}(T_{50})/D_{90}(T_{49})-1) \times 100$ ifadesi kullanılarak hesaplanmaktadır. Prostat hacminin en yüksek olduğu ilk günde (0. gün, T_0) oran değeri bulunmamaktadır. Son örnekleme zamanındaki (T_{100}) değer ise geriye kalan tüm zamandaki dozimetrik değişimi gösterdiği ve oran grafiklerinde ani bir pik olarak gözüktüğü için grafiklerden çıkartılmıştır. Tüm senaryolar için (Senaryo 1-6) 1 günlük zaman örneklemesi ile elde edilen rölatif dozimetrik değişimler DQ ve Dq_w doz dağılımlarında hesaplanmaktadır. Doku ve kaynak konum hareketliliğinin doz dağılımında oluşturduğu değişim DQ doz dağılımları üzerinden, aktivite azalımının ardışık zaman değerlerinde oluşturduğu değişim ise DQ_w dağılımındaki değişiminde belirginleşmektedir.

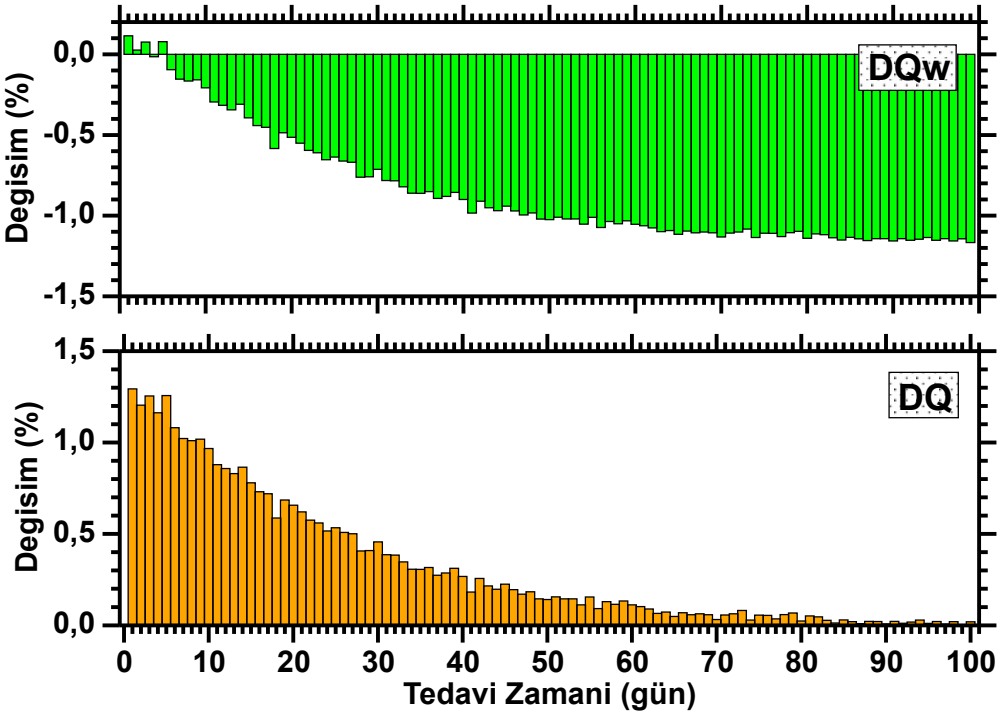
OncoSeed 6711 kaynağı ile her senaryo durumu için elde edilen sonuçlar Şekil 29 - Şekil 34 arasında verilmektedir. Zaman örneklemesi 1'er günlük aralıklar ile verilen senaryolarda D_{90} doz metriğinin önceki güne göre oluşan yüzde bağıl oranları ilk 6 gün içerisinde en yüksek değişime sahiptir. Senaryolar (S1-S6) için elde edilen en yüksek değişimler sırası ile %0,92, %1,29, %1,67, %2,91, %2,52 ve %0,91'dir. İlk 4 senaryo dikkate alındığında prostat hacminin ulaştığı en yüksek değer arttıkça zaman örneklemesinin sabit olmasından kaynaklı olarak dozimetrik değişim oranları da artmaktadır. Senaryo 5-2-6 sıralaması dikkate alındığında ödem yarı ömrü arttıkça doz oranlarında azalma gözlemlenmektedir. Bunun nedeni artan yarı ömür ile ardışık zaman örneklerinde prostatın hacimsel değişimin az olması, düşük ödem yarı ömürlerinde ise ani olarak yüksek değişimlerin olmasıdır. Doz oranı değerinin %0.1'in altına indiği zaman değerleri tüm senaryolar için sırası ile 50.gün, 56.gün, 70.gün, 78.gün, 41.gün ve 85.gün olarak bulunmaktadır. Belirlenen günlerden 100. güne kadar ki zaman örneklerinde yapılan simülasyonların toplam tedavi dozunu belirgin bir şekilde etkileyecek değişim oluşmamaktadır.

Toplam tedavi dozuna ulaşmada ardışık zaman dilimlerinde alınan örneklerin aktivite azalımının da etkitilmesi ile DQ_w değerleri elde edilmektedir. Ardışık zamanlardaki aktivite düzeltmeli dozimetrik değişimler tüm senaryolar için (Senaryo1-6) Şekil 29-Şekil 34 arasında verilmektedir. Ardışık zaman dilimlerindeki

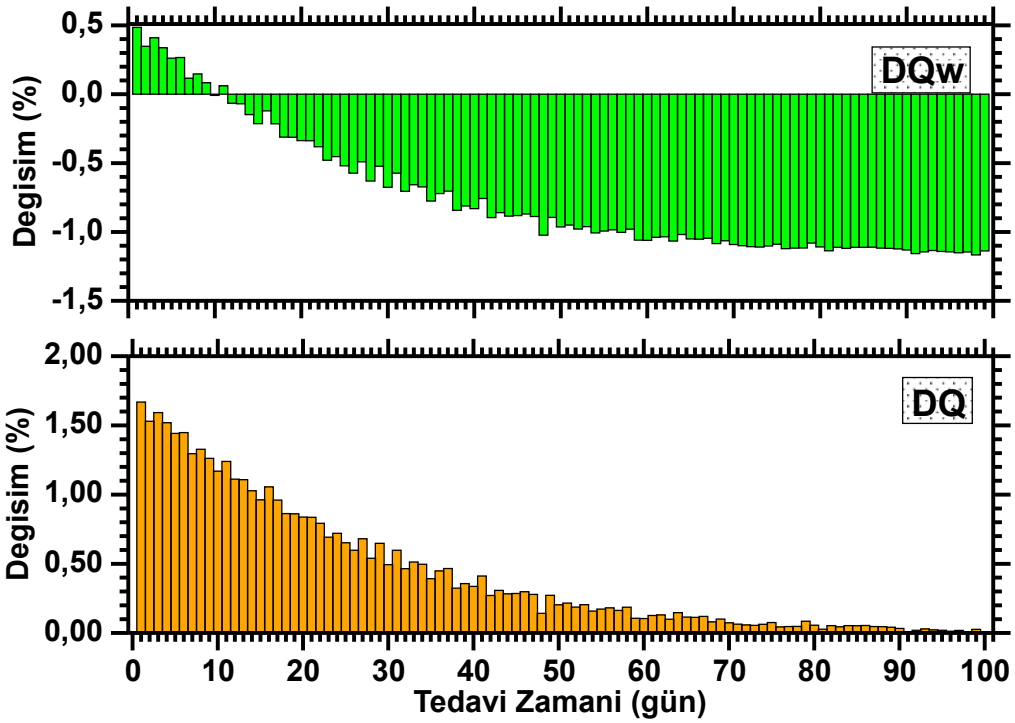
her örnek için sadece dozimetrik değişimlerin verildiği değerler ile aktivitedeki bağıl değişimin toplamına eşittir. Aktivitenin Z1 (1'er gün) örneklemesinde ardışık zamanlardaki bağıl değişimi %1,16'dir. DQ doz dağılımlarında aktivite oranının üzerinde elde edilen değerler DQ_w oran grafiğinde düşey eksende pozitif değerler, aktivite oranının altında olan değerler ise düşey eksende negatif değerler oluşturmaktadır. Senaryo 2-3-4-5 DQ_w bağıl doz oranı değişimlerinde negatiften pozitife bir geçişin sırası ile 6.gün, 10.gün, 22.gün ve 11.gün'lerde gerçekleşmektedir. Zaman örneklemesinin eşit aralıklar ile yapılması fakat dozimetrik değişim oranlarının aynı miktarda olmamasından dolayı böyle bir geçiş söz konusudur. İlk örneklemenin yapıldığı (0.gün) ile belirtilen zaman dilimleri arasında ödeme bağlı dozimetrik değişim aktivite değişim oranından yüksek olmaktadır. Senaryo 5'te DQ_w oran grafiğinde negatiften pozitife bir geçiş, ardından 44. günden itibaren oran değerlerinde bir doyuma ulaşıldığı görülmektedir. Senaryo 1 için ilgili zaman değerleri 89.gün, diğer senaryolarda ise doyuma ulaşmamaktadır. Senaryo 1 ve Senaryo 5 için doyuma ulaşılan zamandaki prostat hacimleri sırası ile 70,46 cm^3 ve 70,65 cm^3 değerinde, preoperatif zamandaki 70,2 cm^3 değerine asimptotik hacimsel değişim fonksiyonundan dolayı ulaşmaz. Rölatif değişim oranının doyuma ulaştığı değerin %-1.16 değeri olduğu göz önüne alınırsa ilgili günden sonra ödemin etkisini yitirdiği ve sadece aktivite azalımına bağlı olarak örnekler arasında değişimin olduğu görülmektedir.



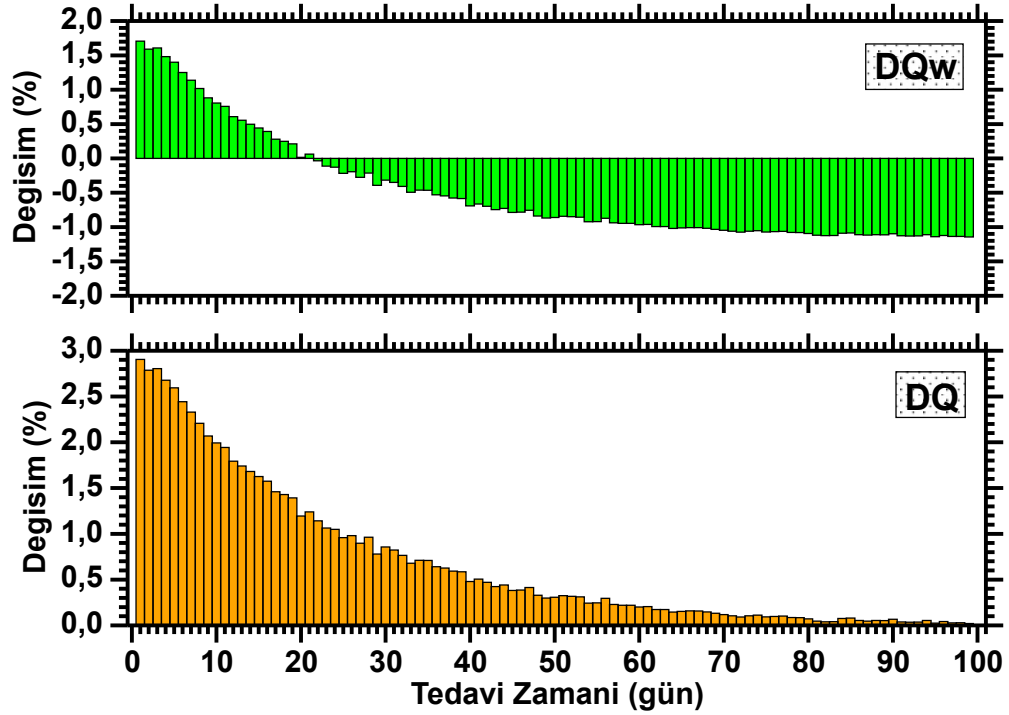
Şekil 29 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %30 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



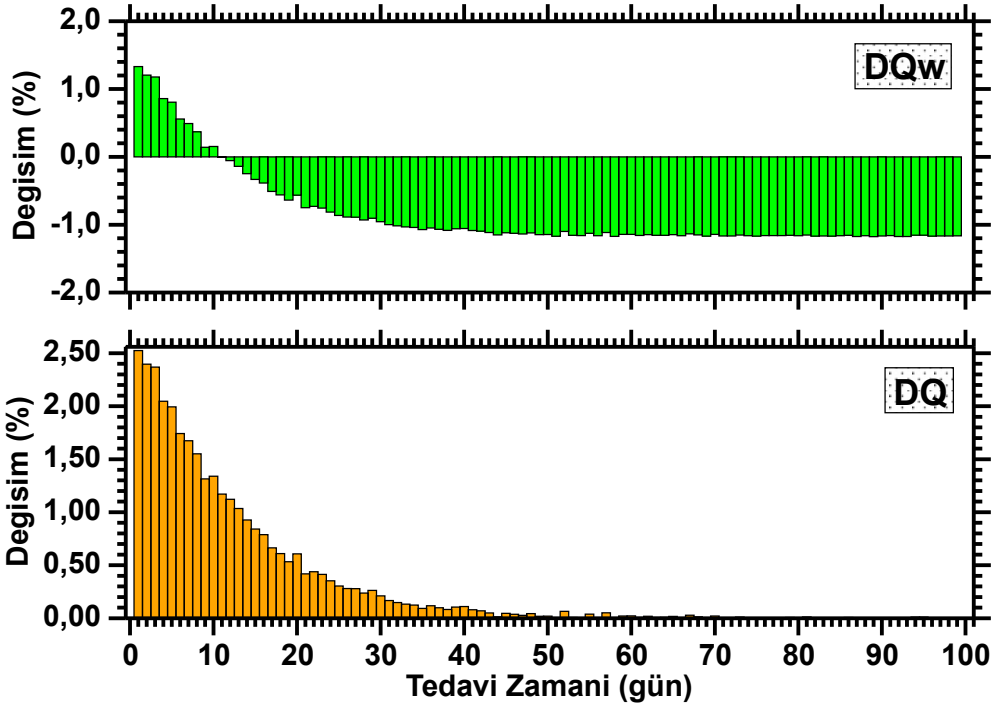
Şekil 30 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



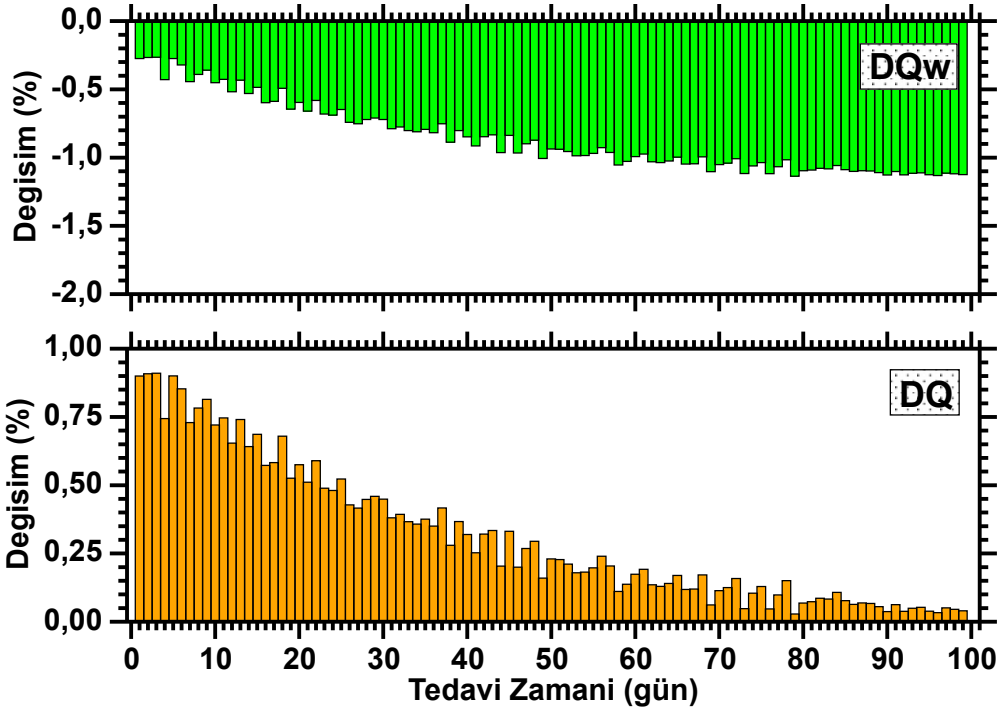
Şekil 31 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %70 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



Şekil 32 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %100 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



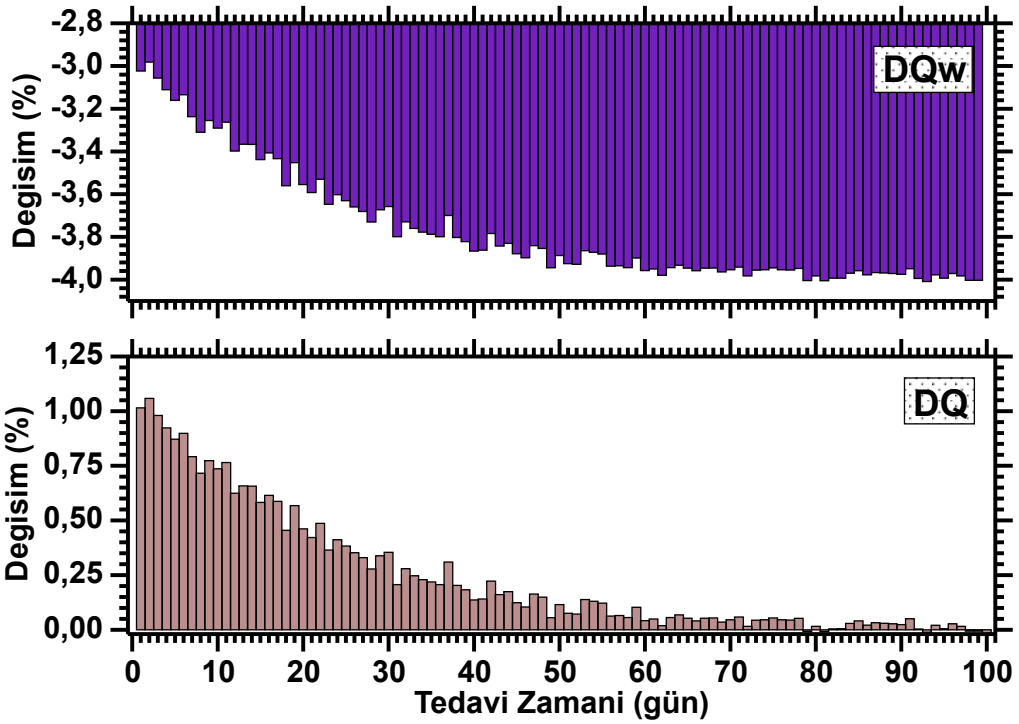
Şekil 33 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 7 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



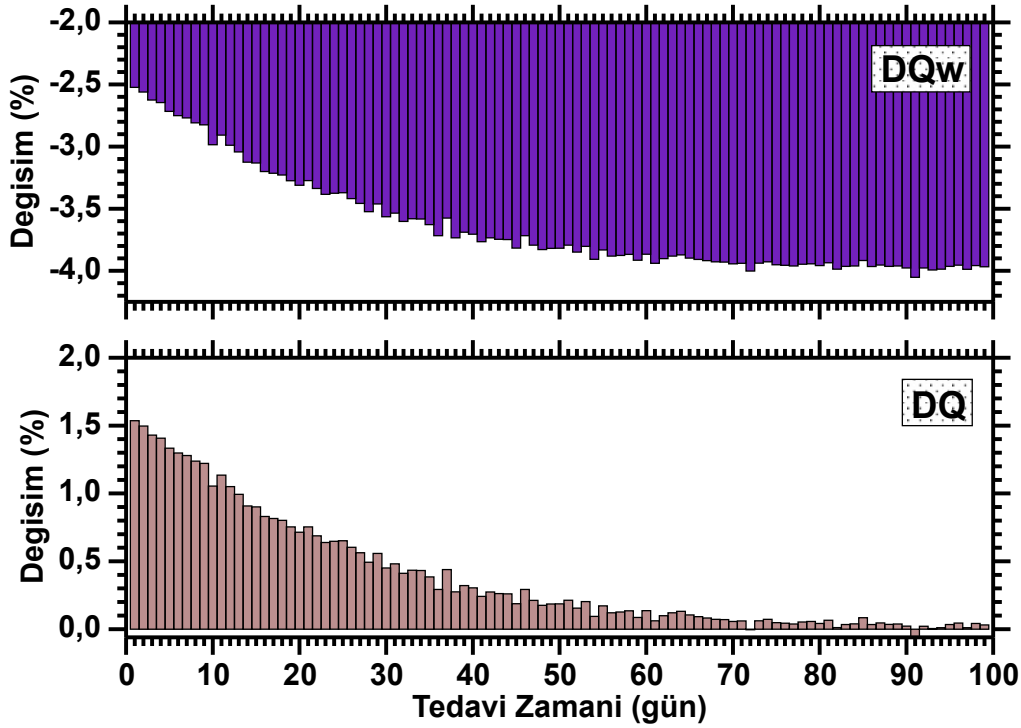
Şekil 34 OncoSeed 6711 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 20 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi

^{103}Pd radyoizotopu içeren TheraSeed 200 ticari kaynağı kullanılarak her senaryo durumu için elde edilen sonuçlar Şekil 35 - Şekil 40 arasında verilmektedir. Zaman örneklemesi 1'er günlük aralıklar ile verilen senaryolarda D_{90} doz metriğinin önceki güne göre oluşan yüzde bağıl değişim oranları ilk 7 gün içerisinde en yüksek değere sahiptir. Senaryo 6 da 4. ve 7. günlerde görünen pikler, istatistiki dalgalanmalardan kaynaklandığı değerlendirilmektedir. Tüm oran grafiklerinin doğrusal ara değerleme (interpolasyon) ile hesaplanan doz dağılım metriği D_{90} üzerinden verilmesi de belirsizliği arttırarak verideki gürültü miktarına pozitif katkı yapmaktadır. Senaryolar (S1-S6) için elde edilen en yüksek değişimler sırası ile %1,05, %1,54, %1,91, %2,35, %3,02, %1,31'dir. Doz oranı değerinin %0.1'in altına indiği zaman değerleri tüm senaryolar için sırası ile 59. gün, 65. gün, 70. gün, 80. gün, 37. gün, 79. gün olduğu görülmektedir. Belirlenen günlerden 100. güne kadar yapılan zaman örneklerinde simülasyonların toplam tedavi dozunu belirgin bir şekilde etkileyecek değişim oluşmamaktadır. İlk 4 senaryo dikkate alındığında prostat hacminin ulaştığı en yüksek değer arttıkça zaman örneklemesinin sabit olmasından kaynaklı olarak dozimetrik değişim oranları da artmaktadır. Senaryo 5-2-6 sıralaması dikkate alındığında ödem yarı ömrü arttıkça doz oranlarında azalma görülmektedir.

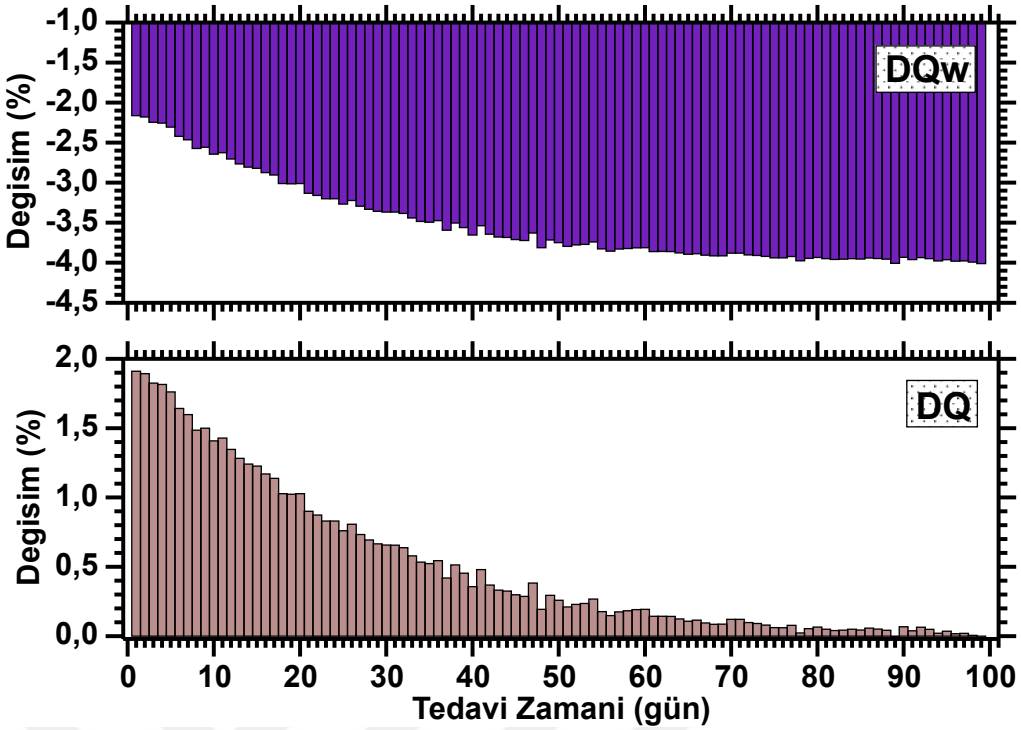
Zaman örneklerinin toplam tedavi dozuna katkısı, aktivite azalımının doz dağılımlarına etkitilmesi ile elde edilmektedir. Yine Şekil 35 - Şekil 40 arasında DQ_w değerlerinin zaman örnekleme değişimleri tüm senaryolar için verilmektedir. Aktivitenin Z1 (1er gün) örneklemesinde ardışık zamanlardaki bağıl değişimi ^{103}Pd kaynağı için %4'tür. TheraSeed 200 kaynağı için OncoSeed 6711 kaynağında olduğu gibi bağıl değişim oranlarında negatiften pozitife bir geçiş gözlenmemektedir. Bu kaynaktaki senaryolarda ^{103}Pd'ün radyoaktif yarı ömründen dolayı baskın olan değişim dozimetrik değişim değil radyoaktif azalımdır. Prostat ödeminin dozimetrik etkisini yitirdiği günün bulunmasında DQ_w yüzde bağıl doz oranı değerinin aktivite azalım oranına sınırlandığı değer bir göstergedir. Senaryo 1-3 için sırası ile ilgili değerler 79.gün, 91. gün, 89. gün, 5. senaryo için 49. gün 4. ve 6. senaryolarda sınır değere ulaşılmadı görülmektedir.



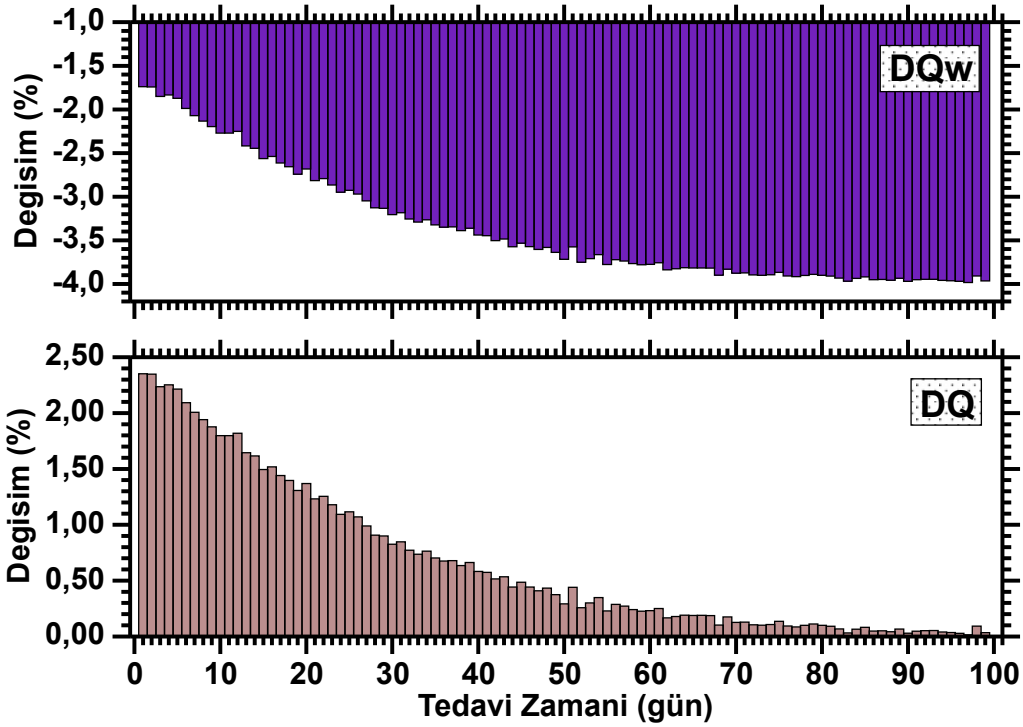
Şekil 35 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %30 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



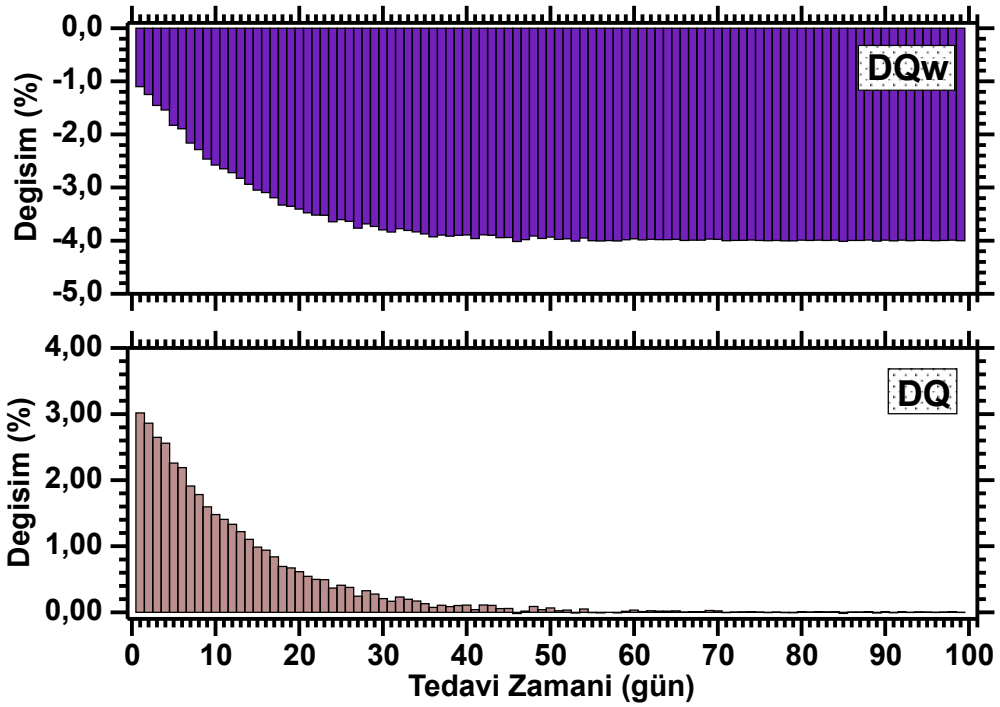
Şekil 36 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



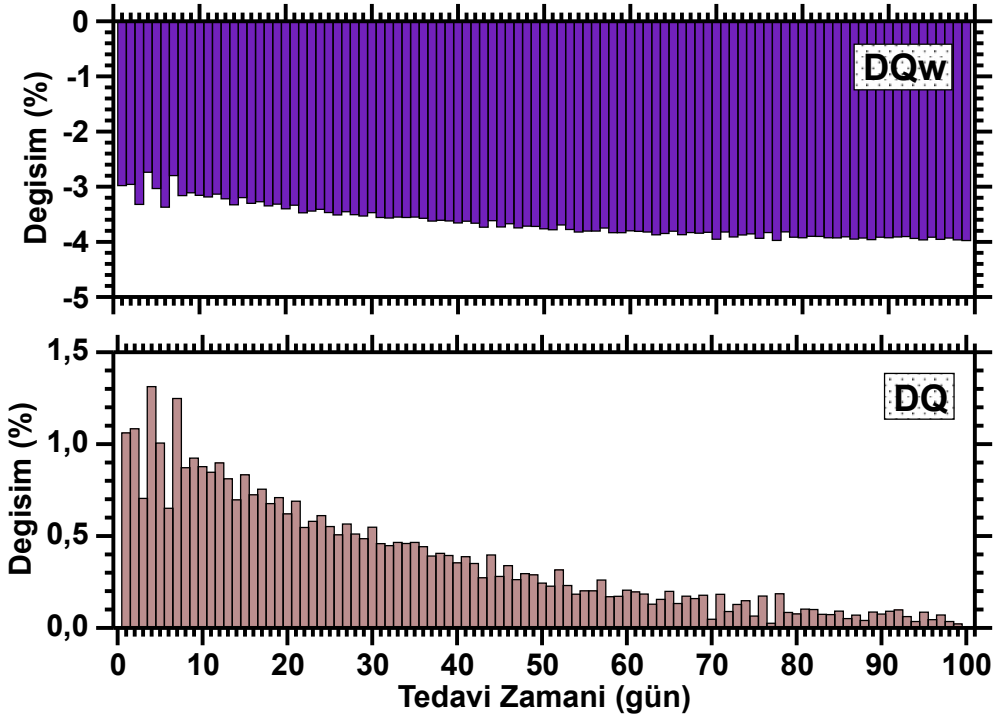
Şekil 37 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %70 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



Şekil 38 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %100 ve 14 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



Şekil 39 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 7 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi



Şekil 40 TheraSeed 200 kaynağında ardışık örnekleme zamanlarında D_{90} doz metriğindeki bir önceki örneklem zamanına göre yüzdelik değişim. Ödem parametreleri %50 ve 20 gün senaryosunda 1 günlük zaman örneklemesi

4.8 Zaman Örneklemesinin Tedavi Dozu Üzerindeki Etkisi

Prostat ödem davranışı sürekli bir fonksiyon ile ifade edilmektedir. Ancak ödem sönümlenene kadar geçen süre içerisindeki davranış zamanda alınan belirli örneklerde hacim ve kaynak konum konfigürasyonları belirlenerek doz dağılımları elde edilir. Zaman örnekleme sıklığı arttırıldıkça gerçeğe daha yakın sonuçların elde edilmesi beklenir. Ancak doz dağılımında değişiklik yaratmayan örneklemeler toplam MC simülasyon süresini arttıracaktır. Bu güne kadar yapılan literatür çalışmalarında 1 veya 2 günlük zaman örneklemeleri gelenekselleşmiş durumdadır. Fakat bu parametrenin etkileri araştırılmamıştır. Burada eşit aralıklı zaman örneklemeleri Z1 (1er gün), Z2 (2şer gün) ve Z3 (5er gün) ile bu 3 örneklemenin tedavi zaman eksende bir araya getirilen hibrit örnekleme olan Z4'te oluşturulan tüm ödem etkili tedavi senaryolarına uygulandı. Zaman örneklemesinin toplam tedavi dozuna olan etkisi D_{90}, D_{70}, D_{50}, D_{30} ve D_{10} metrikleri kullanılarak Z1 örneklemesine oranla yüzde fark olarak karşılaştırılmaktadır.

^{125}I ve ^{103}Pd kaynakları için elde edilen sonuçlar sırası ile Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de verilmektedir. Her iki kaynak için de Z3 örneklemesi Z1'e oranla en fazla fark oluşturmakta, artan örnekleme sıklığı ile fark azalmaktadır. Z4 örneklemesinde oransal farklar Z2 örneklemesinde oransal farklardan Senaryo 5 haricinde daha yüksektir. Senaryo 5'te tanımlanan prostat ödemi 7 günlük yarı ömre sahip olmasından kaynaklı olarak diğer senaryolara göre çok hızlı bir sönüme uğramaktadır. İki kaynak modeli için de en yüksek oransal değişim 4. senaryoda gerçekleşmektedir. OncoSeed 6711 brakiterapi kaynaklarında zaman örneklemesine bağlı olarak tüm metriklerde elde edilen yüzdelik oran değişimleri %0,68'in altında, TheraSeed 200 brakiterapi kaynağında ise %2,32'nin altındadır. Zaman örneklemesinin toplam doz dağılımına etkisi mevcuttur ancak ödem parametrelerine bağlı olarak bu değer değişiklik göstermektedir. Örneklemeler yakın sonuçlar verse de bire bir aynı değildir. Hızlı sonuç gereken uygulamalarda, toplam hesaplama süresinin azaltılmasında geniş zaman örneklemesi tercih sebebi olabilir.

Tablo 4.1 OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağında zaman örneklemesinin doz metrikleri üzerinde oluşturduğu farklılık. Değerler 1 günlük zaman örneklemesine göre yüzde rölatif fark olarak verilmektedir.

Konfigürasyon		**D_{90} (%)**	**D_{70} (%)**	**D_{50} (%)**	**D_{30} (%)**	**D_{10} (%)**
Senaryo 1	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,10	-0,09	-0,09	-0,08	-0,09
	Z3	-0,38	-0,36	-0,37	-0,34	-0,35
	Z4	-0,12	-0,12	-0,11	-0,11	-0,11
Senaryo 2	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,14	-0,14	-0,13	-0,12	-0,15
	Z3	-0,51	-0,53	-0,53	-0,52	-0,53
	Z4	-0,18	-0,19	-0,19	-0,18	-0,20
Senaryo 3	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,18	-0,15	-0,17	-0,17	-0,16
	Z3	-0,62	-0,68	-0,68	-0,65	-0,67
	Z4	-0,26	-0,26	-0,26	-0,23	-0,23
Senaryo 4	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,19	-0,21	-0,20	-0,20	-0,23
	Z3	-0,87	-0,83	-0,82	-0,83	-0,82
	Z4	-0,33	-0,34	-0,34	-0,33	-0,35
Senaryo 5	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,14	-0,14	-0,14	-0,14	-0,14
	Z3	-0,59	-0,59	-0,59	-0,59	-0,58
	Z4	-0,09	-0,09	-0,09	-0,10	-0,10
Senaryo 6	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,12	-0,12	-0,13	-0,12	-0,14
	Z3	-0,46	-0,47	-0,50	-0,48	-0,46
	Z4	-0,19	-0,21	-0,23	-0,22	-0,20

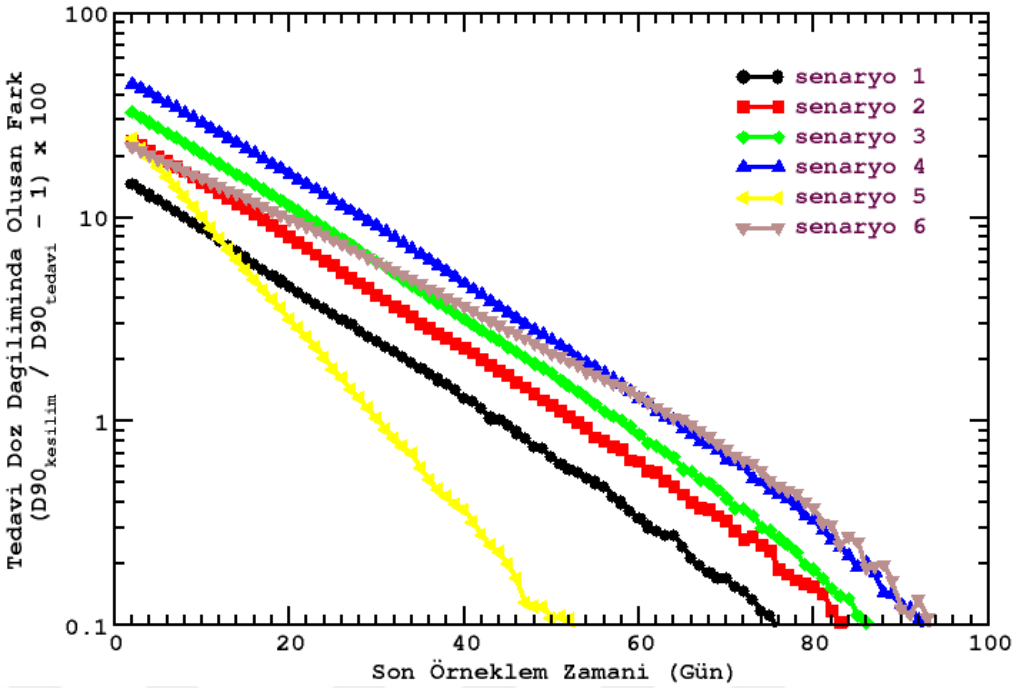
Tablo 4.2 TheraSeed 200 ticari brakiterapi kaynağında zaman örneklemesinin dozimetrik parametreler üzerinde oluşturduğu farklılık. Değerler 1 günlük zaman örneklemesine göre yüzde rölatif fark olarak verilmektedir.

Konfigürasyon		**D_{90}**	**D_{70}**	**D_{50}**	**D_{30}**	**D_{10}**
Senaryo 1	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,26	-0,24	-0,24	-0,23	-0,21
	Z3	-1,02	-0,98	-0,93	-0,92	-0,88
	Z4	-0,16	-0,19	-0,20	-0,20	-0,14
Senaryo 2	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,37	-0,36	-0,36	-0,36	-0,31
	Z3	-1,45	-1,47	-1,40	-1,35	-1,24
	Z4	-0,32	-0,32	-0,32	-0,31	-0,28
Senaryo 3	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,44	-0,47	-0,48	-0,43	-0,42
	Z3	-1,84	-1,85	-1,78	-1,74	-1,64
	Z4	-0,47	-0,44	-0,43	-0,41	-0,40
Senaryo 4	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,59	-0,59	-0,56	-0,53	-0,56
	Z3	-2,32	-2,29	-2,24	-2,18	-2,06
	Z4	-0,58	-0,63	-0,59	-0,55	-0,57
Senaryo 5	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,49	-0,47	-0,48	-0,46	-0,40
	Z3	-1,96	-1,90	-1,87	-1,80	-1,70
	Z4	-0,21	-0,20	-0,20	-0,19	-0,15
Senaryo 6	**Z1**	---	---	---	---	---
	Z2	-0,30	-0,31	-0,30	-0,29	-0,27
	Z3	-1,15	-1,22	-1,22	-1,18	-1,09
	Z4	-0,26	-0,31	-0,33	-0,31	-0,29

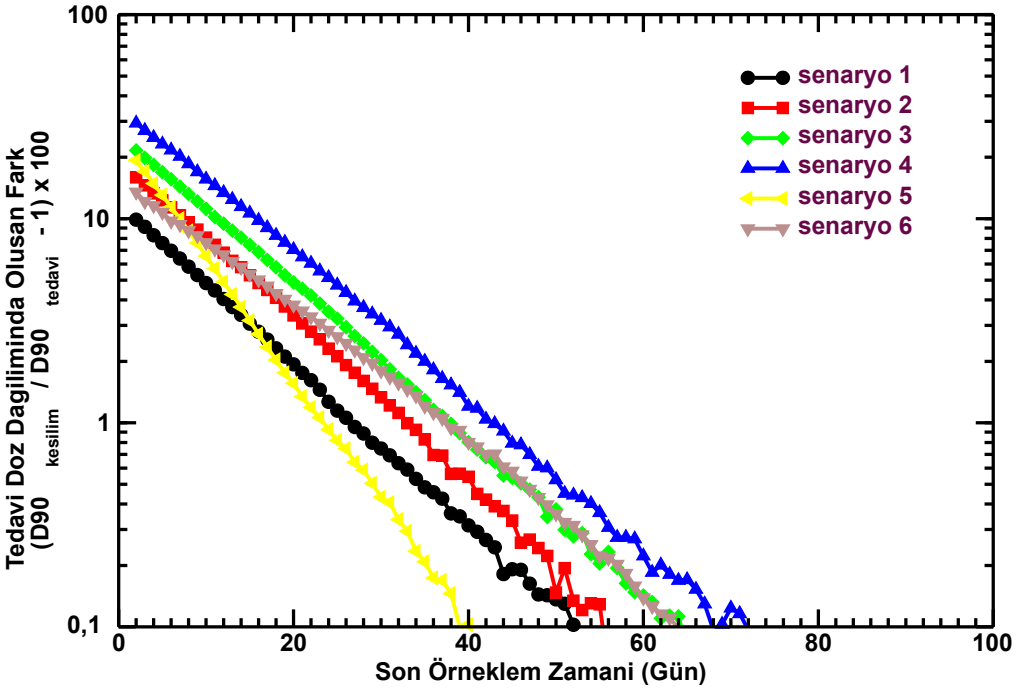
4.9 Örnekleme Kesilim Zamanının Tedavi Dozunda Oluşturduğu Farklılığın İncelenmesi

Düşük doz hızlı LDR kaynaklarının hedef bölgeye yerleştirilmesi ile oluşan şişliğin toplam tedavi dozuna katkısının belirlenmesinde belirli zaman aralıklarında örneklerin alındığı daha önceki bölümlerde açıklanmıştı. Örneklemenin hangi zaman değerinde sonlandırılacağı ise ödem parametrelerine göre sönümlemenin olduğu değer olarak belirlenmelidir. Ancak kullanılan ödem modeli üstel bir azalım fonksiyonu ile tanımlanması başlangıçtaki ödemsiz hacme tekrar ulaşması sonsuz zaman değerinde mümkündür. Burada ödem çözünme desenine bağlı olarak kesilim zamanının tedavi doz dağılımında oluşturduğu değişim incelenmektedir.

İzotropik ödem azalım modeli kullanılarak oluşturulan 6 adet senaryoda 100. güne kadar 1 gün aralıklı (Z1 örneklemesi) zaman örneklemesine sahip veri setleri kullanıldı. Toplam tedavi doz dağılımının elde edilmesinde kesilim zamanı farklılaştırılarak D_{90} doz metriği elde edildi. Kesilim zamanının etkisi 100. güne kadar elde edilen senaryolardaki doz dağılımlarında D_{90} doz metriği ile oluşan farklar ^{125}I ve ^{103}Pd kaynakları için sırası ile Şekil 41 ve Şekil 42'de verilmektedir.



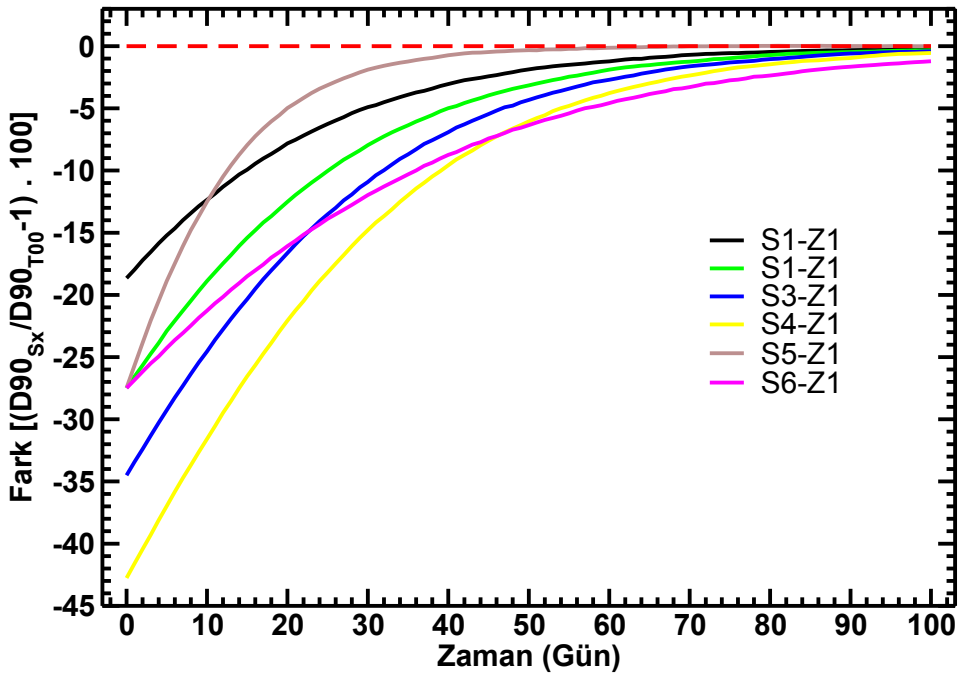
Şekil 41 OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı ile yapılan tedavide kesilim zamanının oluşturduğu dozimetrik fark oranı



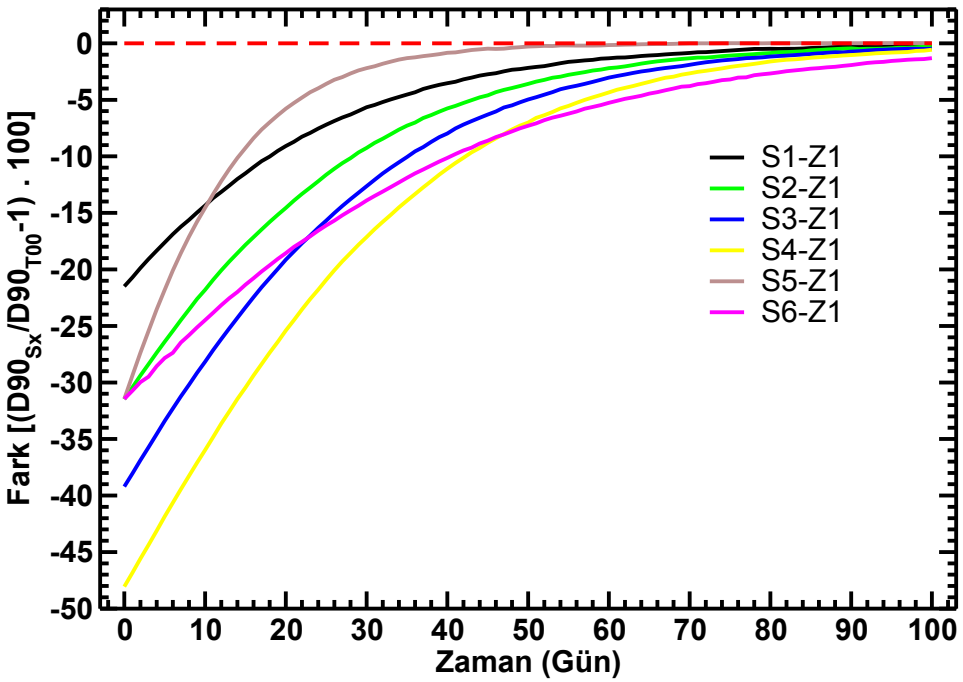
Şekil 42 TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı ile yapılan tedavide kesilim zamanının oluşturduğu dozimetrik fark oranı

4.10 Ödem Etkisindeki Prostat Bezesinde Optimum Tedavi Kontrol Çekim Zamanının Araştırılması

Hacimsel ve kaynak pozisyonlarındaki değişimin örneklenen zaman değerinin statik planlamaya göre oluşturduğu dozimetrik fark Şekil 43'te verilmektedir. Dinamik hareket kazandırılan hedef hacminin statik doz dağılımı ile hesaplanması ara bir durum oluşturmaktadır. Tedavi planlamasında elde edilen doz dağılımı ile örnek aralığındaki sadece yapısal hareketlerin statik planlamaya olan negatif etkisi oluşmaktadır. Klinik uygulamada pratik bir öneme sahip olan ara durumda dozun elde edileceği gün önem arz eder. Tedavi sonrasında genellikle 30. günde hastaya kontrol çekimi yapılarak görüntülerdeki kaynak pozisyonları ve hedef hacim tekrar konturlanarak doz dağılımı elde edilmektedir. Uygulanan toplam doz olarak raporlanan bu doz dağılımı tedavi başarısının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Dinamik dozimetrik yöntem ile klasik statik planlama yöntemlerinin içerisinde ara bir durum oluşturur. Hedef organ hareketliliğinin dahil edildiği yöntemde dinamik hareket eden hacmin statik doz dağılımı arasında oluşan farklılık görüntülemenin yapılacağı gündeki prostat hacmine göre değişmektedir. Tedavi başarısını doğrudan etkileyen dozimetrik fark 30. günde ödem parametrelerine göre değişmektedir. En yüksek negatif fark yaratan Senaryo 4 için iyot kaynağında verilen bağıl doz oranı grafiğinde (Şekil 43) %15, paladyum kaynağında ise (Şekil 44) %17,13 fark oluşmaktadır.

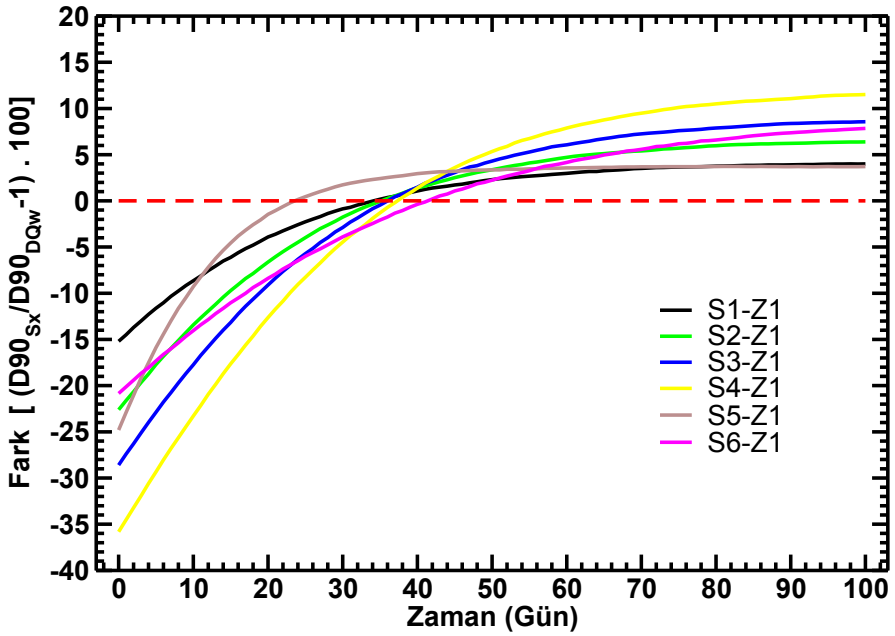


Şekil 43 Preoperatif tedavi planlamasında dikkate alınmayan ödem etkisine bağlı olarak yapılan hatanın kontrol çekimine göre oluşturduğu dozimetrik fark (OncoSeed 6711 ticari kaynağı)

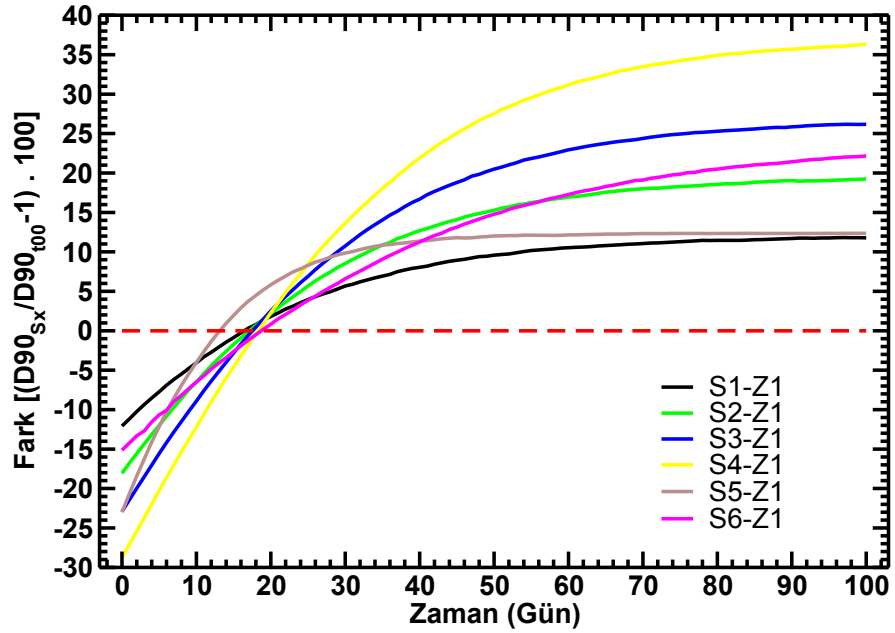


Şekil 44 Preoperatif tedavi planlamasında dikkate alınmayan ödem etkisine bağlı olarak yapılan hatanın kontrol çekimine göre farkı. TheraSeed 200 ticari kaynağı.

Kaynak yerleşimi sonrası yaklaşık olarak 30. günde hasta görüntülemesi yapılarak tedavi dozunun raporlanması klinik pratikte gerçekleştirilir. Pratikte yapılan bu uygulama uluslararası kuruluşlarca önerilerek, ödem etkisinin yitirildiği zaman olarak değerlendirilmesi varsayımı yapılmaktadır. Ancak hastada oluşan ödemin yarı ömrü yüksek olması durumunda bu kabul sağlanmaz. Burada farklı bozunum desenleri etkisinde çözünen ödemli prostatın farklı günündeki kaynak pozisyonları ve prostat hacmi sabit tutularak, tüm tedavinin bu konfigürasyonda kaldığı durumdaki doz hacim histogramı $D90_{Sx}$ ile ifade edilmektedir. Burada $\boldsymbol{T_i}$ günündeki anatomik model ve kaynak pozisyonlarında doz dağılımı elde edilmektedir. Örneğin 30. gün için $D90_{S30}$ kısaltması kullanılmaktadır. Klinik koşullarda yapılan doz hesaplamasını betimleyen bir durum oluşturmakta, kontrol çekiminin farklı bir günde yapılması durumunda oluşacak farkların belirlenmesi için 0-100 gün aralığında ilgili her gün için senaryolarda verilen ödem parametreleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Tüm ödem çözünmesinin modellenmesi ile elde edilen doz dağılımı ise her senaryo için $D90_{DQw}$ kısaltması ile ifade edilmektedir. Kontrol çekiminin yapılacağı günde oluşan doz dağılımı ile tüm tedavi sürecinin modellenmesinde elde edilen doz dağılımları oranlanarak fark oluşturmayan gün araştırıldı. ^{125}I ve ^{103}Pd kaynakları için tüm senaryolarda elde edilen doz metriği oranları Şekil 45 ve Şekil 46'te sırası ile verilmektedir. İyot kaynağı için doz farkı oluşturmayan günler ödem parametrelerine göre farklılık göstermekle beraber en olası ödem çözünme parametreleri 2. senaryodaki gibidir. Bu senaryoda eğer kontrol çekimi OncoSeed 6711 için 35. günde, TheraSeed 200 için 18. günde yapılırsa ödem etkisindeki prostatın doz dağılımı doğru tahmin edilecektir.



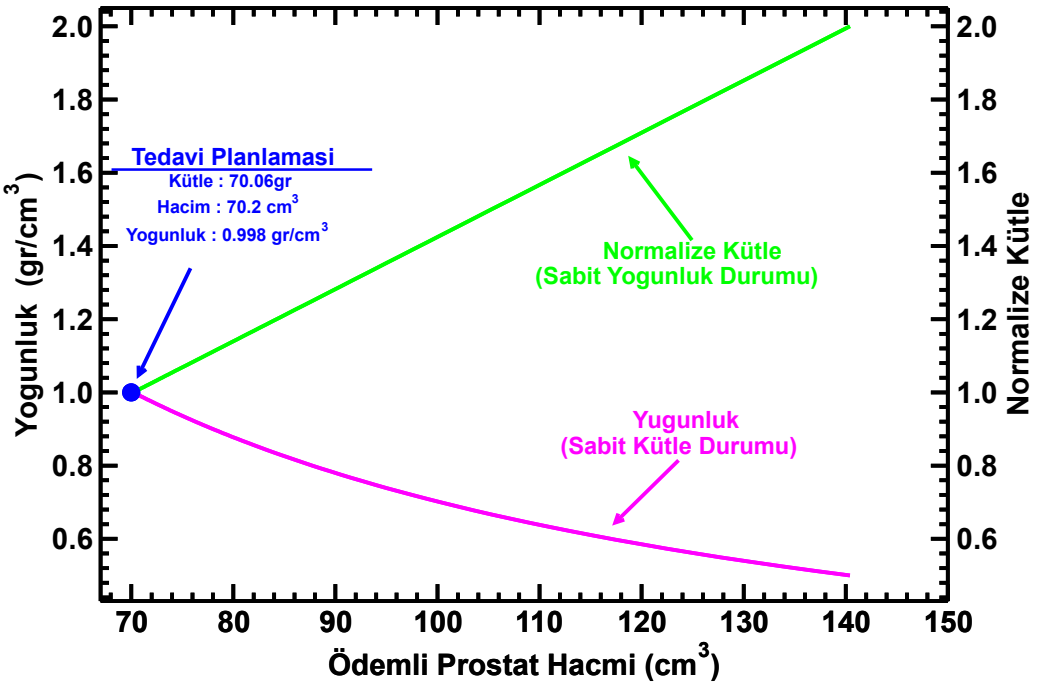
Şekil 45 Tedavi kontrolünün yapıldığı zamandaki kaynak ve prostat konumları kullanılarak elde edilen dinamik organ hareketinde statik doz dağılımı ile tedavi öncesi yapılan statik planmaya göre D_{90} doz metriği değişimi. OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı ile tüm senaryo sonuçları verilmektedir.



Şekil 46 Tedavi kontrolünün yapıldığı zamandaki kaynak ve prostat konumları kullanılarak elde edilen dinamik organ hareketinde statik doz dağılımı ile tedavi öncesi yapılan statik planmaya göre D_{90} doz metriği değişimi. TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı ile tüm senaryo sonuçları verilmektedir.

4.11 Prostat Bezesinde Ödeme Bağlı Yoğunluk Değişiminin Hesaplanan Doz Dağılımları Üzerindeki Etkisi

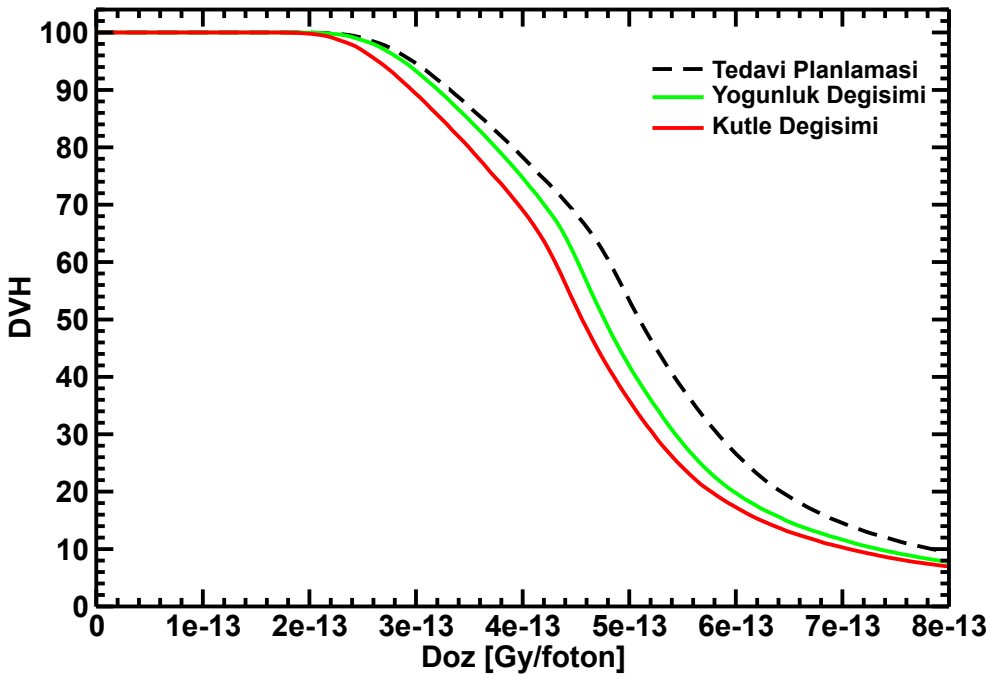
Ödem kaynağı olarak hedef doku içerisine dahil olan sıvıların olduğu bilinmektedir. Sisteme sıvı akışı gerçekleşmesi ile iki durum ortaya çıkmaktadır. Eğer sisteme sonradan dahil olan sıvılar prostat dokusu ile aynı yoğunlukta ise artan hacim ile yoğunluk değişmeyecek, hacim değişikliği ile orantılı olarak kütlede de farklılaşma gerçekleşecektir. Buraya kadar yapılan hesaplamalarda sistemin toplam yoğunluğunun sabit kaldığı kabulü yapılmaktadır. İkinci bir durum ise sistem içerisine sonradan dahil olan sıvıların homojen olarak dağıldığı kabulü yapılarak artan hacim içerisinde birim hacimdeki madde miktarı sabit kalması durumunda toplam yoğunluğun azalmasıdır. Artan hacim ile iki durumda gerçekleşen kütle ve yoğunluk değişimleri Şekil 47'de verilmektedir. Gerçek hayatta bu iki durum arasında bir davranış sergilenmektedir.



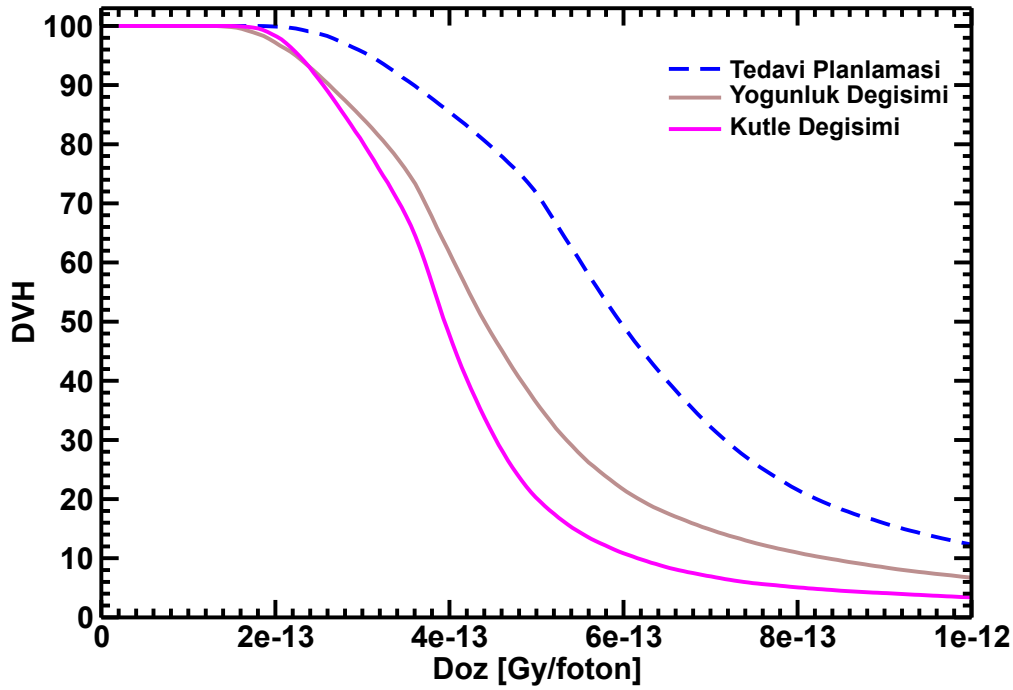
Şekil 47 Ödem etkisi ile hacim değişimi sağlayan iki farklı durumu. Sabit kütle ve sabit yoğunluk durumlarında sırası ile yoğunluk ve hacmin artan hedef hacmine göre değişimi verilmektedir.

Burada 2. durum dikkate alınarak zaman içerisinde azalan prostat ödeminin oluşturduğu yoğunluk değişimi dikkate alınmaktadır. Yoğunluğun azalması ile yoğunluğa normalize edilmiş olarak verilen etkileşme tesir kesitleri ödem modelinde alınan her zaman örneğinde farklılaşacaktır. Radyasyon taşınımında ortalama serbest yol etkileşme tesir kesitleri kullanılarak oluşturulmaktadır. **`BrachyDose`** kullanıcı kodunun kullandığı **`".pegs4dat"`** dosyaları foton enerjisine göre her bir ödem örneklemesinde oluşturularak bir dosya içerisine kaydedilmiştir.

Yoğunluk değişimi prostatın tümünde homojen olarak gerçekleşmektedir. Azalan yoğunluk ile birlikte iki ardışık foton etkileşim noktası arasındaki ortalama mesafe olarak tanımlanan ortalama serbest yol artmaktadır. Radyasyon etkileşim ve soğurum mekanizmalarında değişiklikler olmasa da etkileşim bölgesinin değişmesine neden olmakta böylece tedavi dozu dağılımı etkilemektedir. Ticari kaynaklar için elde edilen doz dağılımları ^{125}I ve ^{103}Pd için sırası ile Şekil 48 ve Şekil 49'da verilmektedir.



Şekil 48 OncoSeed 6711 brakiterapi tedavi kaynağında hacimsel değişimin gerçekleşmesini sağlayan iki farklı durumun tedavi doz dağılımına etkisi.



Şekil 49 TheraSeed 200 brakiterapi tedavi kaynağında hacimsel değişimin gerçekleşmesini sağlayan iki farklı durumun tedavi doz dağılımına etkisi.

4.12 Zaman Projeksiyon Yöntemi

Seçilen izotropik ödem azalım modelinin zaman içerisindeki davranışı en yüksek prostat hacimi ile ödem yarı ömrü parametre çifti kullanılarak azalım deseni oluşturulur. Her azalım deseninin etkinin dikkate alınmadığı durum ile oluşturacağı doz dağılım farklılığının belirlenmesi zamanda alınan örneklemenin MC simülasyonu gerçekleştirilmesi ile elde edilmesi istenir. Ödem parametre çiftleri ise etki oluşmadan önce tahmin edilmesini sağlayacak başlangıç koşulları mevcut değildir. Belirtilen sebepten dolayı olası ödem etkisi parametre çiftleri geniş bir aralıkta seçilerek doz dağılım farklılıkları elde edilebilir. Fakat her parametre çifti için bir dizi zaman örneklemesi alınarak MC simülasyonu gerçekleştirilmesi gerekliliği hesaplama sürelerini son derece arttıracaktır. Hesaplama süresinden ödün vermeden doz dağılımlarının hesaplanabilmesi geliştirilen zaman projeksiyon yöntemi ile mümkün olmaktadır. Burada daha önce simülasyonları gerçekleştirilen senaryolarda (Senaryo 1-6) elde edilen sonuçlar ile kıyaslanmakta ve geniş ödem parametre çiftleri için zaman projeksiyon yöntemi kullanılarak tedavi planlamasında elde edilen doz dağılımı ile oluşan doz farklılıkları verilmektedir.

Prostat ödemine bağlı doz dağılım farklılıkları hacim değişim miktarına bağlıdır. Tedavi planlamasında elde edilen doz dağılımı ile ödem etkisine bağlı olarak doz dağılımında gözlenen değişim yine tüm senaryolar kullanılarak Şekil 50'de verilmektedir. Senaryolarda belirli bir prostat hacmindeki doz farkı ödem parametrelerinden bağımsız olduğu görülmektedir.

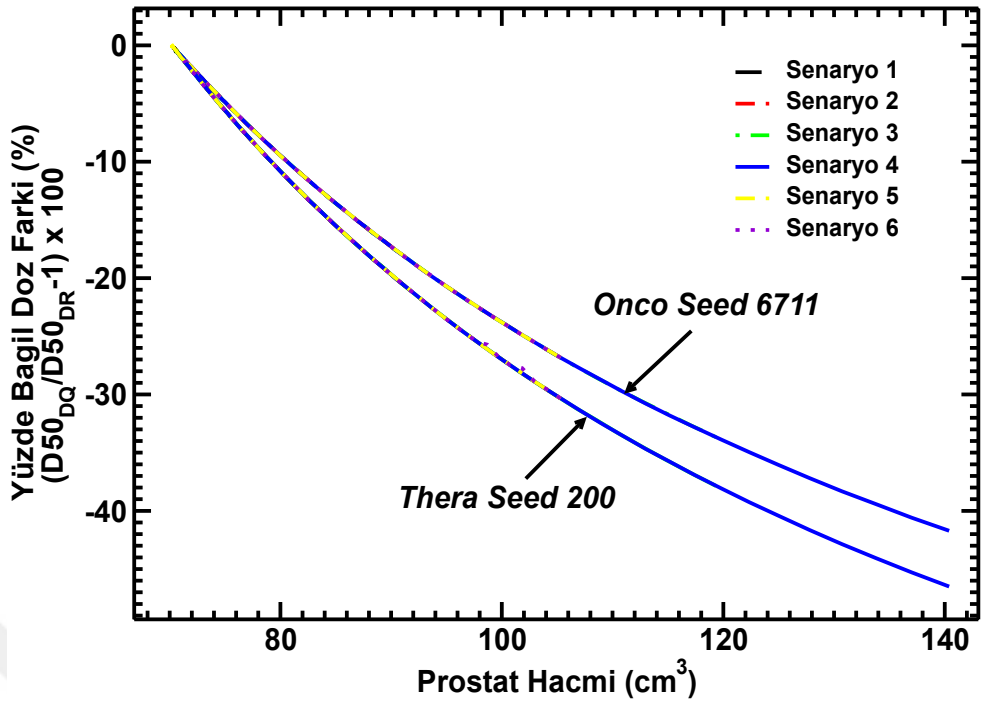
Ödem parametreleri örnekleme sayısı geniş bir aralıkta tutularak hesaplama süresinin arttırılmadan bir tedavi planlamasında ödem kaynaklı olası dozimetrik farklılıkların belirlenmesi amacı ile zaman projeksiyon yöntemi geliştirildi. Yöntemin uygulanmasında zaman içerisinde değişen ödem hacmi % 0,1 oranında azaltılarak her bir hacim örneğinde kaynak pozisyonları da değiştirilerek MC simülasyonları gerçekleştirilir. Ek olarak her ödem değişim oranına karşılık gelen prostat hacimlerinde fazladan bir simülasyon gerçekleştirilmektedir. Hacimsel değişimlere sonradan dahil edilen bu simülasyonlar aktivite azalımının uygulanmasında ilk zaman değeri olan ödem yükselme zamanını oluşturmaktadır. Ödeme bağlı prostat hacminin tepe değere ulaşmasının ani olduğu kabul edilerek burda yükselme zamanı 0 olarak alınmıştır. Her hacimsel örnek için doz noktaları ayrı birer dosya içerisinde tutulmaktadır. Örneklenen parametrelere bağlı olarak hacimsel prostat azalımlarının zaman davranışı, MC simülasyonu gerçekleştirilen hacim değerleri Tablo 4.3'te verilmektedir.

Ödem parametrelerine bağlı olarak prostatın önceden örneklenen hacimlerine ulaşmasında geçen zaman değerleri de farklılaşmaktadır. İlgili zaman örneklemeleri zaman projeksiyonu kullanılarak elde edilmektedir. Ödem en yüksek hacmi %10-%100 arasında %10 artışlar ile ve her hacim değişim oranında ödem yarı ömrü 2 gün-98 gün arasında 2 günlük artışlar ile örneklendi. Prostat hacminin her bir ödem parametre kombinasyonu ile elde edilen zaman-hacim davranışı Şekil 51'da verilmektedir. Aynı şekil üzerinde MC hesaplamalarının yapıldığı prostat hacimleri kırmızı ile işaretlenmektedir. Simülasyon noktaları %100 prostat ödemi ile 14 gün ödem yarı ömrü durumu kullanılarak iki örnek konfigürasyon arasında %0,1'lik hacim değişimi sağlayan zaman değerleri seçilerek belirlenmektedir. Her örnek noktasında elde edilen doz dağılımları yukarıdaki paragrafta açıklandığı üzere SC

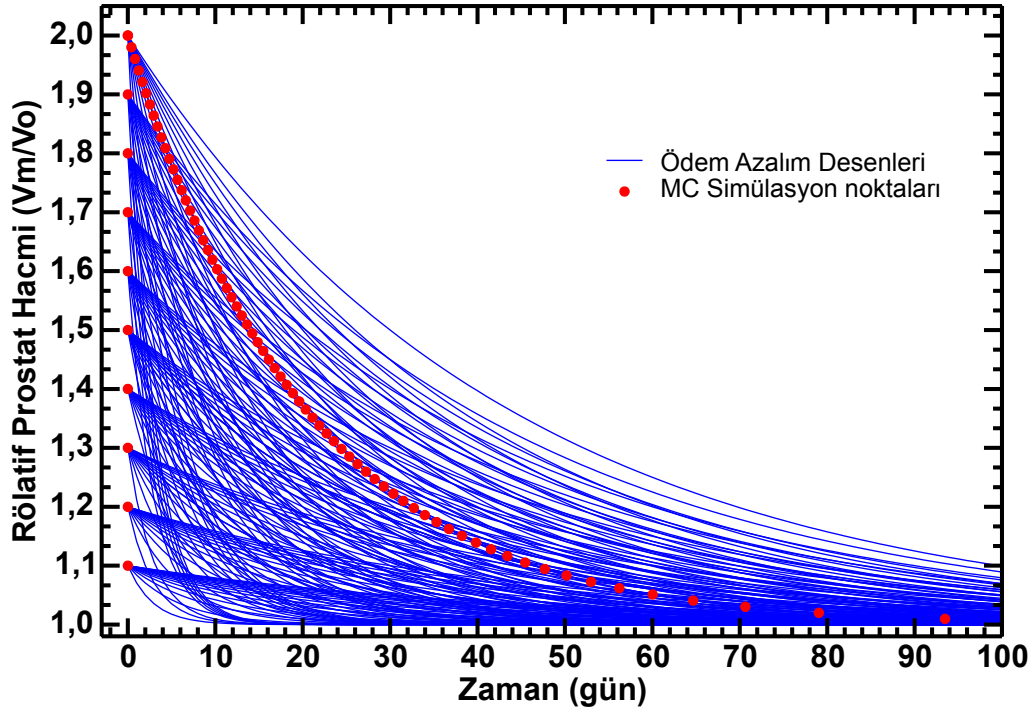
terimlemesi kullanılarak veri seti oluşturuldu. Veri setine ek olarak her ödem senaryosunda başlangıç hacminin en yüksek olduğu kaynak konumları oluşturularak radyasyon taşınımı gerçekleştirildi. Elde edilen doz dağılımları SC_0 ön eki kullanılarak veri setine ilave edildi.

Tablo 4.3 Hacimsel azalmanın %0.1 olarak uygulanması ile elde edilen prostat hacimlerine karşı gelen simülasyon numaraları (SC). T0 zamanındaki prostat hacimleri ise SC0_[110-200] tanımlaması kullanılmaktadır.

SC	Hacim (cm^3)	SC	Hacim (cm^3)	SC	Hacim (cm^3)	SC	Hacim (cm^3)
1	139,00	21	113,69	41	92,98	61	76,05
2	137,61	22	112,55	42	92,05	62	75,29
3	136,23	23	111,42	43	91,13	63	74,54
4	134,87	24	110,31	44	90,22	64	73,79
5	133,52	25	109,21	45	89,32	65	73,06
6	132,18	26	108,11	46	88,43	66	72,33
7	130,86	27	107,03	47	87,54	67	71,60
8	129,55	28	105,96	48	86,67	68	70,89
9	128,26	29	104,90	49	85,80	0_110	77,22
10	126,98	30	103,85	50	84,94	0_120	84,24
11	125,71	31	102,82	51	84,09	0_130	91,26
12	124,45	32	101,79	52	83,25	0_140	98,28
13	123,20	33	100,77	53	82,42	0_150	105,30
14	121,97	34	99,76	54	81,60	0_160	112,32
15	120,75	35	98,76	55	80,78	0_170	119,34
16	119,54	36	97,78	56	79,97	0_180	126,36
17	118,35	37	96,80	57	79,17	0_190	133,38
18	117,17	38	95,83	58	78,38	0_200	140,40
19	115,99	39	94,87	59	77,60		
20	114,83	40	93,92	60	76,82		

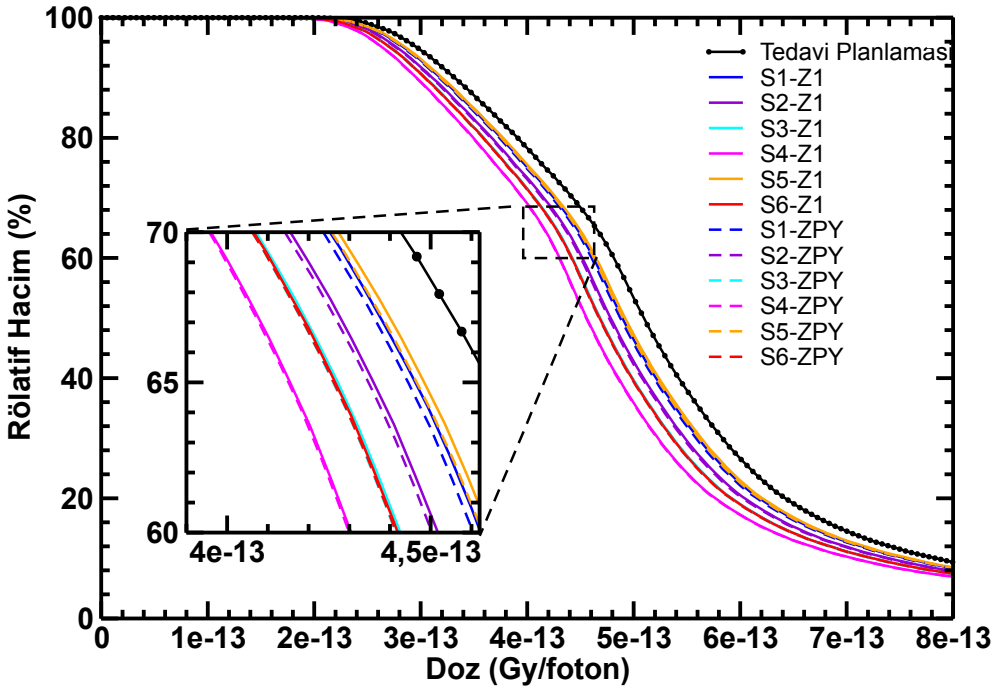


Şekil 50 Ödem kaynaklı doz farklılığının D50 doz metriği kullanılarak iki farklı ticari kaynak ve 6 senaryo için gösterimi.

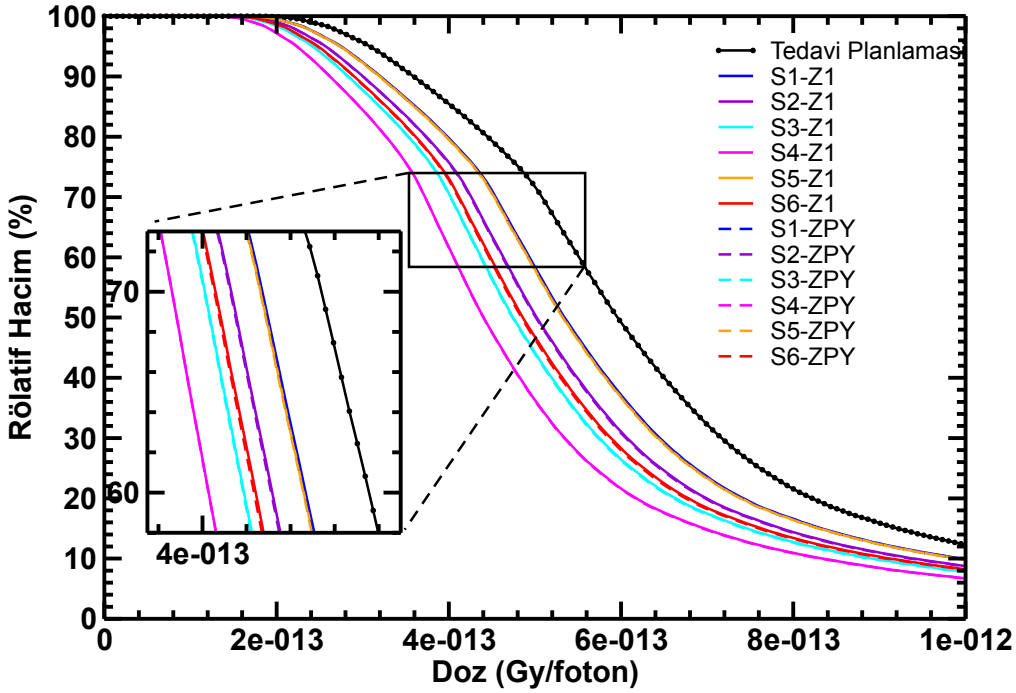


Şekil 51 Zaman Projeksiyon yönteminin farklı ödem azalım parametreleri ile tanımlanan kombinasyonların tek bir ödem çözünüm deseni kullanılarak hesaplanması. V_m: Ödemli prostat hacminin en yüksek değeri, V_o: preoperatif zamandaki prostat hacmi.

Zaman örneklemesinin sabit olduğu senaryolar ile zaman örnekleme aralığının değişken olduğu zaman projeksiyon yöntemi ile elde edilen sonuçlar ^{125}I için Şekil 52'te ^{103}Pd kaynakları için Şekil 53'de verilmektedir. İki farklı radyonüklide sahip ticari kaynak modelleri ile zaman projeksiyon yönteminin uygulanması ile tedavi planlamasına göre elde edilen dozimetrik farklar OncoSeed 6711 için Tablo 4.4 TheraSeed 200 için Tablo 4.5'te verilmektedir. Ödem parametrelerinden yükselme zamanın ve ödem yarı ömrünün artması ile dozimetrik farklar da artmaktadır.



Şekil 52 Zaman projeksiyon yönteminin (ZPY) sabit zaman aralıklı örnekleme senaryoları ile kıyaslanması. Kesikli çizgiler zaman projeksiyon yöntemini aynı renkteki sürekli çizgiler 1 günlük zaman aralıklı örneklemeyi (Z1) ifade etmektedir. İyot kaynağı olarak OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı kullanılmaktadır.



Şekil 53 TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı kullanılarak zaman projeksiyon yönteminin (ZPY) sabit zaman aralıklı örnekleme senaryoları ile kıyaslanması. Kesikli çizgiler zaman projeksiyon yöntemini aynı renkteki sürekli çizgiler 1 günlük zaman aralıklı örneklemeyi (Z1) ifade etmektedir.

Tablo 4.4 Zaman projeksiyon yönteminin OncoSeed 6711 brakiterapi kaynağı için ödem parametre setlerinde ödemsiz tedavi planlamasına göre D_{90} doz metriğinde oluşan doz dağılım farkları

	Ödem Değişim Hacmi (%)									
Ödem Yarı Ömrü (Gün)	%10	%20	%30	%40	%50	%60	%70	%80	%90	%100
2	-0.90	-1.12	-1.33	-1.54	-1.73	-1.91	-2.06	-2.21	-2.36	-2.50
4	-1.09	-1.52	-1.91	-2.31	-2.67	-3.00	-3.31	-3.61	-3.89	-4.15
6	-1.32	-1.92	-2.45	-3.03	-3.54	-4.03	-4.48	-4.90	-5.30	-5.69
8	-1.49	-2.29	-2.96	-3.71	-4.36	-4.99	-5.57	-6.12	-6.63	-7.12
10	-1.65	-2.63	-3.45	-4.33	-5.15	-5.91	-6.61	-7.27	-7.88	-8.48
12	-1.80	-2.94	-3.91	-4.95	-5.90	-6.75	-7.57	-8.34	-9.02	-9.74
14	-1.96	-3.23	-4.36	-5.54	-6.57	-7.55	-8.43	-9.34	-10.14	-10.90
16	-2.08	-3.52	-4.79	-6.08	-7.23	-8.26	-9.33	-10.20	-11.19	-11.99
18	-2.20	-3.79	-5.20	-6.56	-7.78	-9.01	-10.06	-11.16	-12.11	-13.03
20	-2.33	-4.04	-5.58	-7.05	-8.43	-9.69	-10.89	-12.00	-13.02	-14.04
22	-2.43	-4.30	-5.94	-7.51	-8.94	-10.32	-11.59	-12.75	-13.92	-14.99
24	-2.55	-4.53	-6.26	-7.90	-9.49	-10.87	-12.25	-13.54	-14.76	-15.88
26	-2.64	-4.76	-6.64	-8.38	-10.00	-11.52	-12.94	-14.26	-15.47	-16.65
28	-2.73	-4.97	-6.93	-8.77	-10.40	-12.04	-13.49	-14.92	-16.24	-17.48
30	-2.84	-5.17	-7.19	-9.09	-10.93	-12.58	-14.13	-15.58	-16.90	-18.19
32	-2.95	-5.36	-7.49	-9.51	-11.33	-13.08	-14.65	-16.17	-17.60	-18.93
34	-3.09	-5.53	-7.80	-9.86	-11.77	-13.50	-15.23	-16.77	-18.19	-19.59
36	-3.19	-5.70	-8.04	-10.18	-12.16	-14.01	-15.69	-17.31	-18.85	-20.24
38	-3.26	-5.83	-8.28	-10.42	-12.50	-14.41	-16.15	-17.80	-19.36	-20.81
40	-3.30	-6.07	-8.50	-10.81	-12.87	-14.79	-16.67	-18.36	-19.97	-21.45
42	-3.44	-6.23	-8.73	-11.06	-13.24	-15.23	-17.07	-18.81	-20.43	-21.96
44	-3.52	-6.39	-8.98	-11.33	-13.55	-15.61	-17.45	-19.24	-20.94	-22.50
46	-3.61	-6.51	-9.15	-11.62	-13.81	-15.95	-17.93	-19.74	-21.42	-23.01
48	-3.64	-6.65	-9.38	-11.84	-14.18	-16.26	-18.28	-20.12	-21.85	-23.47
50	-3.68	-6.78	-9.57	-12.09	-14.48	-16.64	-18.63	-20.51	-22.29	-23.95
52	-3.77	-6.90	-9.72	-12.37	-14.73	-16.99	-18.98	-20.90	-22.71	-24.39
54	-3.86	-7.03	-9.91	-12.56	-14.97	-17.25	-19.38	-21.34	-23.08	-24.79
56	-3.93	-7.12	-10.14	-12.76	-15.27	-17.53	-19.66	-21.64	-23.48	-25.21
58	-3.99	-7.23	-10.26	-13.00	-15.54	-17.79	-19.96	-21.96	-23.91	-25.66
60	-4.03	-7.34	-10.39	-13.22	-15.75	-18.09	-20.25	-22.28	-24.21	-25.97
62	-4.08	-7.47	-10.59	-13.39	-15.96	-18.39	-20.57	-22.66	-24.53	-26.33
64	-4.11	-7.60	-10.75	-13.55	-16.16	-18.63	-20.90	-22.93	-24.86	-26.68
66	-4.16	-7.72	-10.86	-13.76	-16.42	-18.85	-21.11	-23.21	-25.24	-27.08
68	-4.25	-7.83	-10.98	-13.98	-16.65	-19.08	-21.36	-23.49	-25.48	-27.33
70	-4.31	-7.92	-11.16	-14.11	-16.84	-19.30	-21.62	-23.76	-25.75	-27.63
72	-4.37	-8.01	-11.32	-14.26	-17.00	-19.50	-21.84	-24.05	-26.04	-27.93
74	-4.43	-8.10	-11.41	-14.40	-17.19	-19.74	-22.10	-24.32	-26.31	-28.22
76	-4.47	-8.20	-11.52	-14.57	-17.35	-19.98	-22.39	-24.53	-26.64	-28.57
78	-4.50	-8.29	-11.61	-14.76	-17.52	-20.19	-22.55	-24.74	-26.83	-28.77
80	-4.55	-8.38	-11.78	-14.90	-17.72	-20.35	-22.76	-24.98	-27.07	-29.01
82	-4.57	-8.45	-11.91	-15.01	-17.90	-20.52	-22.94	-25.20	-27.30	-29.26
84	-4.61	-8.53	-11.98	-15.14	-18.08	-20.70	-23.14	-25.43	-27.53	-29.52
86	-4.65	-8.61	-12.07	-15.25	-18.23	-20.86	-23.32	-25.68	-27.75	-29.75
88	-4.68	-8.67	-12.16	-15.37	-18.35	-21.02	-23.53	-25.85	-28.04	-30.04
90	-4.71	-8.75	-12.28	-15.55	-18.48	-21.19	-23.75	-26.02	-28.21	-30.21
92	-4.72	-8.82	-12.41	-15.69	-18.62	-21.36	-23.93	-26.20	-28.37	-30.39
94	-4.76	-8.89	-12.51	-15.79	-18.75	-21.52	-24.06	-26.37	-28.57	-30.60
96	-4.80	-8.96	-12.57	-15.88	-18.86	-21.70	-24.22	-26.56	-28.75	-30.79
98	-4.85	-9.03	-12.65	-15.99	-19.00	-21.87	-24.36	-26.73	-28.94	-31.00

Tablo 4.5 Zaman projeksiyon yönteminin TheraSeed 200 brakiterapi kaynağı için ödem parametre setlerinde ödemsiz tedavi planlamasına göre D_{90} doz metriğinde oluşan doz dağılım farkları.

	Ödem Değişim Hacmi (%)									
Ödem Yarı Ömrü (Gün)	%10	%20	%30	%40	%50	%60	%70	%80	%90	%100
2	-1.64	-2.41	-3.17	-3.93	-4.59	-5.15	-5.75	-6.30	-6.82	-7.32
4	-2.27	-3.69	-5.10	-6.37	-7.58	-8.68	-9.72	-10.71	-11.64	-12.49
6	-2.84	-4.82	-6.70	-8.44	-10.01	-11.52	-12.86	-14.22	-15.45	-16.61
8	-3.35	-5.73	-7.95	-10.16	-12.09	-13.81	-15.48	-17.12	-18.59	-19.95
10	-3.82	-6.47	-9.09	-11.54	-13.80	-15.82	-17.76	-19.49	-21.16	-22.74
12	-4.12	-7.22	-10.08	-12.79	-15.25	-17.45	-19.61	-21.57	-23.38	-25.03
14	-4.51	-7.76	-10.96	-13.87	-16.45	-18.94	-21.19	-23.28	-25.22	-27.03
16	-4.80	-8.34	-11.66	-14.76	-17.61	-20.19	-22.57	-24.77	-26.81	-28.72
18	-5.09	-8.75	-12.36	-15.63	-18.57	-21.21	-23.70	-26.02	-28.19	-30.15
20	-5.30	-9.20	-12.91	-16.34	-19.36	-22.23	-24.80	-27.13	-29.39	-31.41
22	-5.55	-9.61	-13.45	-16.94	-20.14	-23.03	-25.68	-28.16	-30.45	-32.56
24	-5.76	-9.88	-13.86	-17.54	-20.78	-23.78	-26.54	-29.05	-31.35	-33.53
26	-5.98	-10.18	-14.31	-18.00	-21.35	-24.47	-27.22	-29.80	-32.22	-34.43
28	-6.12	-10.46	-14.61	-18.53	-21.94	-25.01	-27.94	-30.57	-32.93	-35.18
30	-6.30	-10.74	-15.01	-18.93	-22.40	-25.62	-28.50	-31.14	-33.67	-35.90
32	-6.49	-10.96	-15.29	-19.29	-22.83	-26.07	-29.01	-31.74	-34.21	-36.52
34	-6.61	-11.18	-15.62	-19.68	-23.28	-26.56	-29.53	-32.29	-34.76	-37.11
36	-6.72	-11.38	-15.83	-19.99	-23.62	-26.94	-29.95	-32.71	-35.29	-37.65
38	-6.84	-11.54	-16.08	-20.25	-23.96	-27.29	-30.36	-33.17	-35.72	-38.10
40	-6.96	-11.70	-16.34	-20.55	-24.27	-27.71	-30.79	-33.59	-36.15	-38.54
42	-7.09	-11.85	-16.50	-20.85	-24.55	-27.99	-31.11	-33.94	-36.58	-38.96
44	-7.20	-11.98	-16.69	-21.08	-24.86	-28.28	-31.40	-34.27	-36.92	-39.31
46	-7.30	-12.12	-16.91	-21.30	-25.07	-28.58	-31.71	-34.58	-37.20	-39.64
48	-7.40	-12.30	-17.09	-21.49	-25.35	-28.87	-32.02	-34.93	-37.53	-39.98
50	-7.49	-12.41	-17.23	-21.68	-25.56	-29.10	-32.28	-35.17	-37.85	-40.30
52	-7.58	-12.51	-17.33	-21.81	-25.73	-29.31	-32.50	-35.43	-38.11	-40.54
54	-7.67	-12.64	-17.51	-22.00	-25.95	-29.51	-32.69	-35.62	-38.34	-40.80
56	-7.75	-12.74	-17.69	-22.18	-26.16	-29.70	-32.95	-35.88	-38.55	-41.05
58	-7.84	-12.82	-17.78	-22.36	-26.29	-29.91	-33.15	-36.08	-38.80	-41.27
60	-7.92	-12.90	-17.89	-22.50	-26.44	-30.12	-33.37	-36.30	-39.00	-41.48
62	-8.01	-12.97	-18.01	-22.66	-26.62	-30.27	-33.54	-36.52	-39.22	-41.70
64	-8.08	-13.03	-18.07	-22.79	-26.78	-30.41	-33.71	-36.67	-39.38	-41.90
66	-8.17	-13.12	-18.17	-22.91	-26.91	-30.55	-33.84	-36.85	-39.56	-42.05
68	-8.24	-13.21	-18.30	-23.01	-27.01	-30.70	-33.96	-36.98	-39.69	-42.22
70	-8.30	-13.32	-18.43	-23.13	-27.13	-30.82	-34.13	-37.12	-39.86	-42.36
72	-8.35	-13.37	-18.50	-23.22	-27.24	-30.96	-34.26	-37.25	-40.02	-42.53
74	-8.39	-13.44	-18.58	-23.32	-27.39	-31.07	-34.42	-37.40	-40.16	-42.67
76	-8.42	-13.53	-18.65	-23.41	-27.50	-31.21	-34.56	-37.53	-40.33	-42.82
78	-8.50	-13.57	-18.70	-23.51	-27.61	-31.34	-34.66	-37.65	-40.45	-42.94
80	-8.57	-13.61	-18.80	-23.61	-27.66	-31.44	-34.77	-37.77	-40.53	-43.07
82	-8.62	-13.67	-18.85	-23.69	-27.74	-31.55	-34.88	-37.90	-40.67	-43.20
84	-8.70	-13.70	-18.89	-23.78	-27.85	-31.64	-34.96	-38.02	-40.76	-43.32
86	-8.76	-13.73	-18.94	-23.86	-27.94	-31.73	-35.04	-38.11	-40.84	-43.41
88	-8.79	-13.79	-19.02	-23.94	-28.03	-31.79	-35.14	-38.23	-40.95	-43.50
90	-8.83	-13.86	-19.07	-24.01	-28.13	-31.87	-35.24	-38.34	-41.07	-43.58
92	-8.90	-13.92	-19.16	-24.08	-28.20	-31.96	-35.33	-38.41	-41.17	-43.69
94	-8.94	-13.98	-19.23	-24.14	-28.28	-32.03	-35.41	-38.47	-41.25	-43.76
96	-9.02	-14.00	-19.27	-24.19	-28.35	-32.12	-35.51	-38.54	-41.34	-43.87
98	-9.07	-14.05	-19.33	-24.25	-28.39	-32.19	-35.61	-38.63	-41.44	-43.94

5 SONUÇ VE ÖNERİLER

Rutin LDR brakiterapi tedavisinde ödem etkisi ihmal edilmektedir. Bu çalışmada prostat ödem etkisi LDR brakiterapi tedavisinde oluşturduğu doz dağılım değişimi, materyal yapısı, kalsifikasyon, diğer çevre dokuların prostata uyguladığı mekanik kuvvet gibi etkilerden izole edilerek incelendi.

Prostat ödeminin matematiksel olarak tanımı izotropik ödem modeli ile sağlanır. Ödemin oluşması ile hedef doku olan prostat hacmi ani olarak bir maksimum değere ulaşır ve sonraki süreçte zaman içerisinde tedavi öncesi ilk hacmine geri dönecek şekilde üstel olarak azalan bir formda küçülür. İzotropik ödem modeli, prostat hacminin en yüksek olduğu değerden başlayarak zaman içindeki davranışını ödem yarı ömrü ve en yüksek prostat hacmi değişkenlerine bağlı olarak iki parametreyle tanımlar. Fakat bu model sahip olduğu bazı kabuller nedeniyle prostat hacminde meydana gelen ödem süresi içerisindeki değişimi kesin olarak belirlemede yetersiz kalmaktadır. Örneğin bu model başlangıçta prostat hacminin, tedavinin ilk bir ya da iki günü içerisinde ani olarak şişmesi ve maksimum hacme ulaşması sürecini dikkate almamaktadır. Hacimdeki ani artma süresi olarak nitelendirilen bu etki radyoaktif kaynaklarda prostatın tepe hacim değerine ulaşacağı ana kadar olan zaman içerisindeki radyoaktif bozunumun toplam tedavi dozuna eklenmesi yoluyla ayrıca modele dahil edilmektedir. Bununla birlikte, klinik veriler ışığında prostatın lateral yönlerde yer değiştirmesinin superior-inferior ve anterior-posteior yönlerine göre simetrik olmadığının anlaşılması ile izotropik olmayan ödem modeli geliştirilmiştir. Ardından prostat bezesinin mekanik esneklik özellikleri de dikkate alınarak biyomekanik modelin geliştirildiği literatürde bir çalışma mevcuttur. Klinik verilerin artması ile tüm hastalarda kullanılabilecek evrensel bir ödem modeli arayışının devam edeceği aşikardır. Günümüzde mevcut olan modeller ödem davranışını etkin bir şekilde açıklasa da başlangıç koşulları sayılabilecek parametreler henüz keşfedilmemiştir.

Yapılan bu çalışmada, izotropik ödem modeli kullanıldı. Hacimdeki artış yükselme zamanının etkisi dikkate alınmayarak, prostat hacminin en yüksek değerine ani olarak ulaştığı kabulü yapıldı. Böylece sadece ödem parametrelerinin doz

dağılımına olan etkisi incelendi. ^{103}Pd ve ^{125}I radyoizotopları barındıran iki farklı LDR brakiterapi ticari kaynak modelleri kullanılarak tedavi planlaması gerçekleştirildi. 59 adet LDR brakiterapi kaynağı, oluşturulan model üzerinde planlamaya uygun şekilde belirlenen konumlara yerleştirildi. Bu kaynakların uygulamada sık karşılaşılan organ hareketlerine bağlı ya da operasyon esnasında konumlarda meydana gelebilen planlamada belirlenen kaynak pozisyonlarından olası sapmalar, yani konum hataları dikkate alınmadı. Ödem parametreleri farklı durumları içeren senaryolar ile ödem etkisi sanal ortamda oluşturuldu. Kaynak konumları ve prostatı oluşturan voksel merkez konumları, izotropik model kullanılarak zaman içindeki davranışı takip edildi.

Tedavi planlamasında konumlanan radyoaktif kaynakların prostat içerisinde oluşturduğu doz dağılımı MC simülasyonu ile gerçekleştirildi. Statik olarak adlandırılan bu yöntemde radyoaktif kaynak aktivitesi azalımı ancak sonsuz bir zaman aralığında sıfıra ulaşır. Hedef organ olan prostatın zaman içerisindeki davranışının modellenmesinde ise, izotropik ödem formalizmi kullanılarak sağlandı. Ödemin etkin olduğu süre boyunca prostat ile koordineli olarak hareket eden brakiterapi tedavi kaynaklarının dinamik olan yer değişimleri yine izotropik ödem modeli kullanılarak sağlandı. İzotropik değişimin kullanıldığı modelde geometri merkezine daha uzak olan voksel merkez noktaları, yakın olan noktaya göre yer değiştirmesi daha büyük olacaktır. Dolaylısıyla ödemin ilk günü olan $\boldsymbol{T_0}$ günündeki prostat hacminin, ilgilenilen herhangi bir noktasını oluşturan kübik doz hesaplama vokseli bir $\boldsymbol{T}$ gününde kübik halden çıkarak bir hekzahedron şeklini alır. Pratikte böyle bir voksel tanımlaması mümkün olsa da simülasyon sırasında her bir fotonun etkileşim yapacağı konumun hesaplanması gerekir. Doğrultman kosinüleri ile vokseli oluşturan yüzeyleri kesip kesmediğinin kontrolü dikdörtgen yüzlere göre hekzahedron yüzeylerde hesaplama süresini artırır. Bu çalışmada yöntem olarak voksel boyutları sabit tutularak başlangıçta prostatı oluşturan voksel merkezi konumları dinamik olarak takip edildi. Farklı günlerdeki hedef organı tanımlayan voksel sayıları artmış olsa da prostatı tanımlayan noktalarının sayısı değişmedi. Prostatı tanımlamak için kullandığımız homojen sudan meydana gelmiş bir fantom modeli içerisinde, dinamik hareket eden doz hesaplama noktalarındaki doz değerleri

doğrusal interpolasyon yoluyla ve doz voksel gridi üzerinden hesaplandı. Önerilen bu yöntemle 4-Boyutlu doz dağılımı dinamik olarak gerçekleştirildi. Yöntemin uygulanmasında örnekleme zaman aralıklarının her birinde eşit olduğu (yani, 1, 2 ve 5 gün aralıkları) ve her üç örneklemenin birlikte kullanıldığı hibrit bir zaman örneklemesi kullanıldı. Tedavinin 100. günü ise tüm senaryolar için ödemin etkisini yitirdiği kabulü yapılarak 100. günden sonra statik kaynak ve prostat konumları 4-Boyutlu doz toplamına dahil edildi.

Tüm senaryolarda dinamik olarak hesaplanan doz dağılımları statik planlamada elde edilen dağılımdan literatürdeki diğer çalışmalardan da öngörülerek beklendiği gibi daha düşük olduğu bulundu. Genel bir yorum olarak prostat ödem etkisi varlığı nedeniyle hastanın gerçekte alacağı doz bire bir aynı durum için tedavi planlamasında ulaşılmaya çalışılan hedef doz değerinden daha az radyasyon dozu alır. Bu çalışmada, her iki ödem parametresindeki artan değerlere bağlı olarak ödem etkisinin dikkate alındığı durum ile prostat hacminin sabit kabul edildiği statik durum arasındaki doz farkının belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Ancak parametrelerin sayısal değerleri ortalama ödem parametreleri (14 gün yarı ömür ve %50 hacim artışı) etrafında varsayımsal olarak oluşturulduğu için klinik hasta çalışmalarında doğrudan kullanılamaz. İlgili bir hasta için parametre çiftinin sayısal değerlerinin bilinmesi gerekir ki spesifik bir hastada eksik kalan doz miktarı tam olarak bulunabilsin.

Tüm tedavi radyoaktif bozunum bitene kadar (sonsuz zaman değeri) seçilerek planlama doz dağılımı elde edilir. 4-Boyutlu dinamik hesaplamada ise zaman örnekleri içerisindeki ayrık dağılımlara ait bozunum miktarının katkısı da eklenerek sonsuz nihai zaman değerine kadar kümülatif toplam ile sağlanır. ^{103}Pd'un 17 günlük yarı ömrü ile ^{125}I'in 60 günlük yarı ömür değerleri dikkate alındığında, ödem yarı ömrü arttıkça tüm tedavide ödem etkin tedavi zaman dilimi azalacaktır. Bunun sonucu olarak ^{125}I radyoizotopu ile gerçekleştirilen tedavilerde ^{103}Pd'e göre statik planlama ile oluşan doz farkı daha düşüktür.

Çalışma kapsamında ortaya çıkan diğer bir bulgu ise model tabanlı doz hesaplamalarında hesaplama süresi yönünden hız kazandıracak olan zaman projeksiyon yöntemidir. Bu yöntemde, seçilen ödem modeli ve doz hesaplama yönteminin aynı kalması koşulu ile tek bir ödem zaman örneklemeli doz dağılım dizisi kullanılarak farklı ödem parametrelerine sahip doz dağılımları elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu yöntemde dikkat edilmesi gereken önemli bir durum projekte edilecek olan senaryonun nasıl seçildiğidir. Özellikle zaman olarak ileriye projekte edilecek senaryolarda eksik doz dağılımları oluşabilir. Zamanda geriye projeksiyonun kullanılması ile bu kısıtların önüne geçilmesi mümkündür. Yüksek hacim değişimlerini içeren ödem parametreleri kullanılarak yapılacak öncül hesaplamaların yeterli sıklıkta örneklenmesi ve geriye zamansal projeksiyonun kullanılması tavsiye edilmektedir.

Tüm tedavi süreci ödem etkin bir zaman aralığı ve etkinin yitirildiği zaman aralığı olarak ikiye ayrılarak incelendi. Ödem etkin süreçteki dinamik hareket, prostat ve brakiterapi kaynak konumları zamanda alınan örneklerle sağlanırken, geriye kalan tedavi sürecinde prostat ve brakiterapi kaynak konumları son ödem örnekleme zamanındaki koordinatlarda kaldığı kabulü yapıldı. Örnekleme aralıklarının sıklığı ve son ödem zamanı toplam tedavi dozunun belirlenmesinde önemli olan dinamik ödem sanallaştırma parametreleridir. Yapılan çalışmalar ve elde edilen örnekleme aralığındaki doz değişimlerinin toplam tedavi dozuna katkıları dikkate alındığında, ödem örneklemesinin eşit zaman aralıklı olması yerine prostat hacim değişim oranına göre yapılması tavsiye edilmektedir. Doz dağılımında %0,1'in altında bir fark oluşturan değer ise nihai örnekleme zamanı olarak seçilebilir.

Ödem etkisinin diğer LDR brakiterapi etkilerinden ayrıştırarak yapılan bu çalışmada esnek organ deformasyon modeli, tedavi planlama ve doz hesaplama yazılımlarınca kullanılabilecek dinamik dozimetri yöntemi, dinamik dozimetri yöntemince örnekleme aralığı ve kesilim zamanı toplam doz dağılımını etkileyen parametreler olduğu, olası ödem parametre çiftleri için hacimsel prostat değişim örneklemesi kullanılarak MC simülasyon süresini azaltan zaman projeksiyon yöntemi geliştirildi. Geliştirilen tüm yöntemlerin dijital ortamda gerçekleştirmesini

sağlayan algoritma ve yazılımlar python tabanlı modül ve betikler programlandı. Tedavi kontrol çekiminin 30. gün yerine radyoizotop yarı ömrüne göre seçilmesi gerekliliği ortaya konuldu. Değişen prostat hacmi ile birlikte sabit kütle ve sabit yoğunluk kabulleri ile iki farklı durum oluşturuldu. Ödem etkisinin doz dağılım hesaplamalarında dikkate alınması gereken malzeme özellikleri olarak klinik veriye ihtiyaç duyulmakta ve göz ardı edilmemesi gereken fiziksel özellikler olduğu gösterildi.

Eğer ödem etkisi daha oluşmadan başlangıç koşulları ile bir tahmin yapılması mümkün olursa tedavi planlama sistemlerinde ödem etkisinin dikkate alınmasını sağlayacak dinamik dozimetri yöntemine ihtiyaç oluşacaktır. Geliştirilen 4-Boyutlu doz hesaplama algoritması ve zaman projeksiyon yöntemi ile ödem etkisinin dahil edildiği araştırmaların daha etkin bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlayacaktır. Ödem etkisinin klinik uygulamalara dahil edilmesi ile doz hesaplamasındaki belirsizlik azaltılarak tedavi başarısında artış sağlanması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1 Rivard, M. J., Venselaar, J. L., & Beaulieu, L. The evolution of brachytherapy treatment planning. Medical physics. 2009, 36(6Part1), 2136-2153.

2 Rawla, P. Epidemiology of prostate cancer. World journal of oncology. 2019, 10(2), 63.

3 Mariados, N., Sylvester, J., Shah, D., Karsh, L., Hudes, R., Beyer, D., & Ellis, R. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2015, 92(5), 971-977.

4 DeWerd, L. A., Ibbott, G. S., Meigooni, A. S., Mitch, M. G., Rivard, M. J., Stump, K. E., & Venselaar, J. L. A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: Report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO. Medical physics. 2011, 38(2), 782-801.

5 Yue, N., Chen, Z., & Nath, R. Edema-induced increase in tumour cell survival for 125I and 103Pd prostate permanent seed implants—a bio-mathematical model. Physics in Medicine & Biology. 2002, 47(7), 1185.

6 Chetty, I. J., Curran, B., Cygler, J. E., DeMarco, J. J., Ezzell, G., Faddegon, B. A., & Rogers, D. W. O. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. Medical physics. 2007, 34(12), 4818-4853.

7 Monajemi, T. T., Clements, C. M., & Sloboda, R. S. Dose calculation for permanent prostate implants incorporating spatially anisotropic linearly time-resolving edema. Medical physics. 2011, 38(4), 2289-2298.

8 Chira, C., Delouya, G., Larrivée, S., Carrier, J. F., & Taussky, D. Prostate volume changes during permanent seed brachytherapy: an analysis of intra-operative variations, predictive factors and clinical implication. Radiation Oncology. 2013, 8(1), 177.

9 Mountris, K. A., Bert, J., Noailly, J., Aguilera, A. R., Valeri, A., Pradier, O., & Visvikis, D. Modeling the impact of prostate edema on LDR brachytherapy: a Monte Carlo dosimetry study based on a 3D biphasic finite element biomechanical model. Physics in Medicine & Biology. 2017, 62(6), 2087.

10 Butler, W. M., Merrick, G. S., Dorsey, A. T., & Lief, J. H. Isotope choice and the effect of edema on prostate brachytherapy dosimetry. Medical Physics. 2000, 27(5), 1067-1075.

11 Yue, N., Dicker, A. P., Nath, R., & Waterman, F. M. The impact of edema on planning and prostate implants. Medical physics. 1999, 26(5), 763-767.

12 Thomas, D. J. ICRU report 85: fundamental quantittities and units for ionizing radiation. 2012.

13 Philip, M., Alan, N., Rosenwald, J.C. Handbook of radiotherapy physics: theory and practice. CRC Press, New York, ABD, 2007, 60-69.

14 Podgorsak, E. B. Radiation oncology physics. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005, 28-39.

15 Attix, F. H.. Introduction to radiological physics and radiation dosimetry. John Wiley & Sons. 2008, 146-151.

16 International Atomic Energy Agency. Emerging Applications of Radiation Processing. 2004.

17 Bor, D.. Sağlık Riskleri ve Tanısal İncelemelerde Korunma. Dünya Tıp Kitabevi, Ankara, T.C., 2016.

18 Schauer, D. A., & Linton, O. W. NCRP report No. 160, ionizing radiation exposure of the population of the United States, medical exposure—are we doing less with more, and is there a role for health physicists? 2009.

19 ICRP. The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection. Oxford: Elsevier. 2007.

20 Landberg, T., Chavaudra, J., Dobbs, J., Gerard, J. P., Hanks, G., Horiot, J. C. & Svensson, H. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. "International Commission on radiation Units and measurements.. Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Report 62. 1999, NP-NP.

21 Yeltepe, E., & Yücel, H. Standardization of 142Pr activity concentration. Applied Radiation and Isotopes. 2018, 134, 263-268.

22 Wei, Z., Wan, G., Gardi, L., Mills, G., Downey, D., & Fenster, A. Robot-assisted 3D-TRUS guided prostate brachytherapy: System integration and validation. Medical physics. 2004, 31(3), 539-548.

23 Tanderup, K., Beddar, S., Andersen, C. E., Kertzscher, G., & Cygler, J. E. In vivo dosimetry in brachytherapy. Medical physics. 2013, 40(7).

24 Rivard, M. J., Coursey, B. M., DeWerd, L. A., Hanson, W. F., Saiful Huq, M., Ibbott, G. S. & Williamson, J. F.. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Medical physics. 2004, 31(3), 633-674.

25 Rivard, M. J., Butler, W. M., DeWerd, L. A., Huq, M. S., Ibbott, G. S., Meigooni, A. S. & Williamson, J. F. Supplement to the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report. Medical physics. 2007, 34(6Part1), 2187-2205.

26 Rivard, M. J., Ballester, F., Butler, W. M., DeWerd, L. A., Ibbott, G. S., Meigooni, A. S. & Papagiannis, P. Supplement 2 for the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report: joint recommendations by the AAPM and GEC-ESTRO. Medical physics. 2017, 44(9), e297-e338.

27 Dagli, A., Yurt, F., & Yegin, G. Evaluation of BrachyDose Monte Carlo code for HDR brachytherapy: dose comparison against Acuros® BV and TG-43 algorithms. Journal of Radiotherapy in Practice. 2020, 19(1), 76-83.

28 Beaulieu, L., Carlsson Tedgren, Å., Carrier, J. F., Davis, S. D., Mourtada, F., Rivard, M. J., & Williamson, J. F. Report of the Task Group 186 on model-

based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. Medical physics. 2012, 39(10), 6208-6236.

29 Bielajew, A. History, Overview and Recent Improvement of EGS4 (No. SLAC-PUB-6499). Stanford Linear Accelerator Center (SLAC), Menlo Park, CA. 2004.

30 Kawrakow, I., Seuntjens, J. P., Rogers, D. W., Tessier, F., & Walters, B. R. The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport, NRCC Report No. PIRS-701. 2013.

31 Brown, F. B. MCNP–a general Monte Carlo N-particle transport code, version 5. Los Alamos National Laboratory, Oak Ridge, TN. 2003.

32 Salvat, F., Fernández-Varea, J. M., & Sempau, J. PENELOPE-2006: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. In Workshop proceedings. 2006, Vol. 4, No. 6222, s. 7.

33 Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K. A., Apostolakis, J., Araujo, H., Arce, P., & Behner, F. GEANT4—a simulation toolkit. Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. 2003, 506(3), 250-303.

34 Reynaert, N., van der Marck, S., & Schaart, D. Monte Carlo Treatment Planning—An Introduction, Nederlandse Commissie Voor Stralingsdosimetrie. 2006.

35 Yegin, G., & Rogers, D. A fast Monte Carlo code for multi-seed brachytherapy treatments, including inter-seed effects. Medical Physics. 2004, 31(6).

36 Yegin, G. A new approach to geometry modeling for Monte Carlo particle transport: An application to the EGS code system. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. 2003, 211(3), 331-338.

37 Taylor, R. E. P., Yegin, G., & Rogers, D. W. O.. Benchmarking brachydose: voxel based EGSnrc Monte Carlo calculations of TG-43 dosimetry parameters. Medical physics. 2007, 34(2), 445-457.

38 Rawla, P. Epidemiology of prostate cancer. World journal of oncology. 2019, 10(2), 63.

39 Dubois, D. F., Prestidge, B. R., Hotchkiss, L. A., Prete, J. J., & Bice Jr, W. S. Intraobserver and interobserver variability of MR imaging-and CT-derived prostate volumes after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. Radiology. 1998, 207(3), 785-789.

40 Nath, R., Bice, W. S., Butler, W. M., Chen, Z., Meigooni, A. S., Narayana, V., & Yu, Y. AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137. Medical physics. 2009, 36(11), 5310-5322.

41 Meigooni, A. S., Meli, J. A., & Nath, R.. Interseed effects on dose for 125I brachytherapy implants. Medical physics. 1992, 19(2), 385-390.

42 Major, T., Agoston, P., Fröhlich, G., Baricza, K., Szabo, Z., Jorgo, K., & Polgar, C. Loose versus stranded seeds in permanent prostate brachytherapy: Dosimetric comparison of intraoperative plans. Physica Medica. 2014, 30(8), 909-913.

43 Yue, N., Mori, J., Nath, R., Heron, D. E., & Huq, M. S. External beam radiotherapy boosts to reduce the impact caused by edema in prostate permanent seed implants. Physics in Medicine & Biology. 2006, 51(9), 2267.

44 Meltsner, M. A., Ferrier, N. J., & Thomadsen, B. R. Observations on rotating needle insertions using a brachytherapy robot. Physics in Medicine & Biology. 2007, 52(19), 6027.

45 Waterman, F. M., Yue, N., Corn, B. W., & Dicker, A. P. Edema associated with I-125 or Pd-103 prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: an analysis based on serial CT acquisition. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 1998, 41(5), 1069-1077.

46 Chen, Z., Yue, N., Wang, X., Roberts, K. B., Peschel, R., & Nath, R. Dosimetric effects of edema in permanent prostate seed implants: a rigorous solution. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2000, 47(5), 1405-1419.

47 Chen, G., & Han, M. Comparison of pre-implant treatment planning and post-implant dosimetry in I-125 spinal metastases brachytherapy. Oncology Letters. 2020, 19(1), 309-316.

48 Wang, J. Z., Mayr, N. A., Nag, S., Montebello, J., Gupta, N., Samsami, N., & Kanellitsas, C. Effect of edema, relative biological effectiveness, and dose heterogeneity on prostate brachytherapy. Medical physics. 2006, 33(4), 1025-1032.

49 Van Gellekom, M. P., Moerland, M. A., Kal, H. B., & Battermann, J. J. Biologically effective dose for permanent prostate brachytherapy taking into account postimplant edema. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2002, 53(2), 422-433.

50 Chen, Z. J., Roberts, K., Decker, R., Pathare, P., Rockwell, S., & Nath, R. The impact of prostate edema on cell survival and tumor control after permanent interstitial brachytherapy for early stage prostate cancers. Physics in Medicine & Biology. 2011, 56(15), 4895.

51 Yeğin, G. Brakiterapi Tedavi Planlamasında Model Tabanlı Doz Hesaplama Algoritmalarının Kullanımı İçin Etkin Bir Doğrulama Yönteminin Geliştirilmesi. TÜBİTAK 1003 Projesi, Proje No:213E028. 2016.

52 Aziz Rasim Yusuf, Hasan Gülbiçim, Gültekin Yeğin. A New CT-Based and Voxelized Human Phantom Model For Reference Dose Calculations In Radiotherapy. II. International Biomedical Engineering Congress, 24-27 May 2018, Nicosia TRNC via Mersin 10 Turkey (Abstrat Book p.102).

53 Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J. C., Pujol, S. & Buatti, J. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magnetic resonance imaging. 2012, 30(9), 1323-1341.

54 http://www.slicer.org, Erişim Tarihi: 07.09.2020.

55 Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh K. 3D Slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. Intraoperative Imaging Image-Guided Therapy. 2014, 3(19):277–289.

56 Kapur, Tina; Pieper, Steve; Fedorov, Andriy; Fillion-Robin, J-C; Halle, Michael; O'Donnell, Lauren; Lasso, Andras; Ungi, Tamas; Pinter, Csaba; Finet, Julien; Pujol, Sonia; Jagadeesan, Jayender; Tokuda, Junichi; Norton, Isaiah; Estepar, Raul San Jose; Gering, David; Aerts, Hugo J W L; Jakab, Marianna; Hata, Nobuhiko; Ibanez, Luiz; Blezek, Daniel; Miller, Jim; Aylward, Stephen; Grimson, W Eric L; Fichtinger, Gabor; Wells, William M; Lorensen, William E; Schroeder, Will; Kikinis, Ron. Increasing the Impact of Medical Image Computing Using Community-Based Open-Access Hackathons: The NA-MIC and 3D Slicer Experience. Medical Image Analysis 33. 2016, (October): 176–80.

57 Seltzer, S. M., Lamperti, P. J., Loevinger, R., Mitch, M. G., Weaver, J. T., & Coursey, B. M. New national air-kerma-strength standards for 125I and 103Pd brachytherapy seeds. Journal of research of the National Institute of Standards and Technology. 2003, 108(5), 337.

58 Mountris, K. A., Bert, J., Noailly, J., Aguilera, A. R., Valeri, A., Pradier, O. & Visvikis, D. Modeling the impact of prostate edema on LDR brachytherapy: a Monte Carlo dosimetry study based on a 3D biphasic finite element biomechanical model. Physics in Medicine & Biology. 2017, 62(6), 2087.

59 Ghyslain Leclerc, Marie-Claude Lavallée, René Roy, Eric Vigneault, and Luc Beaulieu. Prostatic edema in permanent prostate implants: Dynamical dosimetry taking volume changes into account. Medical physics. 2006, 33, 3: 574–583.

60 Moerland, M. A., van Deursen, M. J., Elias, S. G., van Vulpen, M., Jürgenliemk-Schulz, I. M. & Battermann, J. J. Decline of dose coverage between intraoperative planning and post implant dosimetry for I-125 permanent prostate brachytherapy: Comparison between loose and stranded seed implants. Radiotherapy and Oncology. 2009, 91(2), 202-206.

61 Stish, B. J., Davis, B. J., Mynderse, L. A., McLaren, R. H., Deufel, C. L., & Choo, R.. Low dose rate prostate brachytherapy. Translational andrology and urology. 2018, 7(3), 341.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Aziz Rasim YUSUF

Doğum Yeri ve Yılı : Bulgaristan, 1988

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce, Bulgarca

E-posta : azizryusuf@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Türk Maarif Koleji, 2006

Lisans : Ankara Üniversitesi, Fizik Mühendisliği Bölümü, 2012

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Medikal Fizik Anabilim Dalı Sağlık Fiziği Yüksek Lisans Programı, 2015

Mesleki Deneyim

Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Fizik Yüksek Mühendisi. 2019- Halen

Yakındoğu Üniversitesi (YDÜ) Biyomedikal Mühendisliği Kısmi Zamanlı Öğretim Görevlisi. 2017-2018

Yayınları

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlamlanan makaleler

BOR Dogan, GUVEN Ahmet, YUSUF Aziz Rasim, BIRGUL Ozlem, YUKSEL Solen, YALCIN Asena, MARSHALL Nicholas, OLGAR Turan. A modified formulation of eDQE for digital radiographic imaging. Radiation Physics and Chemistry. 2019, 156: 6–14.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sözlü olarak sunulan bildiriler

Aziz Rasim Yusuf, Hasan Gülbicim, Gultekin Yegin. A New CT-Based and Voxelized Human Phantom Model for Reference Dose Calculations in Radiotherapy. II. International Biomedical Engineering Congress (IBMEC) Nicosia TRNC Mersin 10 Turkey, 24-27 May 2018.

Yusuf A. R., Yegin, G., Sariaydin, S., Akan, Z., Yuksel, M. B. Development of a Geometry Verification System for Model Based Dose Calculation Algorithms in Brachytherapy Treatment. International Physics Conference At The Anatolian Peak (IPCAP), Erzurum, Turkey, 25-27 February, 2016.

Ulusal bilimsel toplantılarda sözlü olarak sunulan bildiriler

A. Rasim Yusuf, A. Güven, B. Yaman, L. Ergün, A. Yalçın, Ö. Birgül, T. Olğar, D. Bor, "Farklı Fantomlarda Saçılan Işınların Demet Durdurma (Beamstop) Tekniği ile Ölçülmesi ve Hasta Dozu ile Görüntü Kalitesine Etkilerinin İncelenmesi", pp.87, XIV. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, Antalya, Türkiye, 21-24 Kasım 2013.

L. Ergün, B. Yaman, A. Güven, A. Rasim Yusuf, A. Yalçın, Ş. Çubukçu, Ö. Birgül, T. Olğar, D. Bor, "Farklı Radyolojik İnceleme Koşulları için Geniş Alan Dedektörü Kullanılarak DQE ve eDQE Kıyaslaması", pp.85, XIV. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, Antalya, Türkiye, 21-24 Kasım 2013.

Projeler

Radyasyon Sağlığı ve Güvenliği Biriminin Oluşturulması, Sağlık Bakanlığı, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, 2018-2019, Medikal Fizik Uzmanı/ Fizik Yüksek Mühendisi.

Brakiterapi Tedavi Planlamasında Model Tabanlı Doz Hesaplama Algoritmalarının Kullanılması İçin Etkin Bir Doğrulama Yönteminin Geliştirilmesi, TÜBİTAK (Proje No: 213E028), Manisa Celal Bayar Üniversitesi, 2015-2016, Proje Bursiyeri.

Tanısal Radyolojide Kullanılan Sayısal Görüntüleme Sistemlerinde Görüntü Kalitesi ve Radyasyon Doz Optimizasyonu, TÜBİTAK (Proje No: 112T965), Ankara Üniversitesi, 2013-2015, Proje Bursiyeri.