



Prostat bezine implant edilmiş altın çekirdekleri ve elektronik portal görüntüleme cihazı kullanarak prostat kanseri hastalarının yeniden pozisyonlandırılması

Repositining of prostate cancer patients, using implanted gold seeds into prostate and electronic portal imaging device

Nedret COŞKUN,² Nezahat OLACAK,¹ Sinan HOCA,¹ Serdar ÖZKÖK,¹ Arif Bülent ARAS¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir;

²Manisa Devlet Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Manisa

AMAÇ

Prostata yerleştirilen altın markırlar ve elektronik portal görüntüleme cihazı (EPID) kullanarak hedef odaklı tedavinin uygulanabilirliği ve standart tedavi pozisyonu doğrulama teknikleri üzerine avantajlarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Markır yerleştirilen 10 prostat hastasının tedavi başlangıcında alınan radyografi filmleri planlama sistemine aktararak markırlar arası mesafe kontrol edildi. Tedavi esnasında EPID kullanılarak 'Template Matching' yardımıyla port görüntüleri alınıp dijital olarak yeniden oluşturulmuş radyografik görüntüleri ile eşleştirildi. Analitik işlemlerle markırlar arası mesafe ve yer değiştirmesi hesaplandı. Sistematik ve rastgele set-up hataları istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tedavi boyunca markırlar arasında önemli bir yer değiştirme ve radyasyon toksisitesi gözlenmedi. Markırlara göre tedavi pozisyonunu düzeltmenin, konum doğrulama kazancı, kemik anatomiye göre düzeltmeden daha iyi olduğu saptandı ($p<0.05$). Sistematik ve rastgele set-up hatalarının azaltılması için en iyi yöntemin hedef odaklı konum doğrulama olduğu belirlendi.

SONUÇ

Sistematik ve rastgele hataların standart sapmalarındaki azalma, minimum planlanan target volüm marjında anlamlı azaltma imkanını sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Altın marker; a-Si EPID; elektronik portal görüntüleme; set-up hataları.

OBJECTIVES

To investigate the feasibility of target focused treatment and it's advantages on standard treatment position verifying techniques using gold markers and electronic portal imaging device (EPID).

METHODS

Marker placed 10 patient's films were taken, transferred to planning system and distance between markers was measured. Port images were taken by EPID and Template Matching option was used for matching ports with digitally reconstructed radiograph. The distance between markers and the changes were determined with analytic process. Systematical and random set-up errors were determined.

RESULTS

No important changes on marker positions and no radiation toxicity was observed. Verifying the treatment positions according to markers in terms of position correction gain was better compared to verifying according to bone anatomy ($p<0.05$). Target focused position verifying was the best way for reducing both systematical and random set-up errors.

CONCLUSION

The decrease in standard deviation of systematical and random errors provides statistically meaningful decrease in minimum PTV margins.

Key words: Gold marker; a-Si EPID; electronic portal imaging; set-up errors.

Prostat kanserinin eksternal radyoterapisinde farklı teknikler kullanılmaktadır. 1980'lerin sonlarında kullanılmaya başlanan üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) tümörde olabilen en hassas ve yüksek, buna karşılık tümöre komşu organlarda en düşük dozun elde edilmesini sağlayan ve iki boyutlu (2B) tedavi planlamalarının eksikliklerini ortadan kaldıran, bilgisayar destekli modern bir radyoterapi teknolojisidir. Radyoterapideki son gelişmelerden biri de yoğunluk ayarlı radyoterapidir (YART). YART ışınları "beamlets" olarak adlandırılan minik alt birimlere ayırarak "uniform" olmayan yoğunluklarda kullanır. Değişik yoğunluktaki on binlerce ışın kombinasyonu, bilgisayar yardımıyla daha yüksek tümör kontrolü, daha düşük normal doku yan etkisi oluşturacak şekilde düzenlenebilir. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında, uzun sağ kalım sağlanan hasta gruplarında YART'ın tümör kontrolünü artırırken tedaviye bağlı yan etkilerin en aza indirgenmesi açısından önemi ve buna bağlı olarak yaşam kalitesine katkısı kendiliğinden ortaya çıkmaktadır.^[1-3]

Tedavi esnasında, hedef tedavi sahasının içinde kalmadığı zaman, doz doğru noktaya ulaşmadığından yoğunluk ayarlı radyoterapinin yararları kaybedilmektedir. Bunun da ötesinde risk altındaki organın (RAO) bir kısmı yüksek doz alırken, hedefe düşük dozlar uygulanmış olmaktadır. Bu nedenle pozisyon doğrulama çok büyük önem kazanmaktadır.^[4-6]

Radyoterapide ışınlama sahasının yerleştirilmesinin doğruluğunu kontrol etmek için en sık kullanılan yöntem, hasta cilt dış konturunun kullanılmasıdır. Hastanın yapılan konvansiyonel simülasyon veya bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyon sırasındaki pozisyonu, cilt markır veya dövme yardımıyla tedavi sırasında izosentrik koordinat sistemine göre sağlanmaktadır. Bu verilen pozisyonu daha doğru elde etmek için hasta immobilizasyon aletleri geliştirilmiştir.^[7]

Hasta dış konturunu kullanarak tedavi pozisyonunun sağlanması, hasta cildinin katı bir obje olmaması, cildin günden güne şeklinin değişmesi, kilo kaybı ve stres ile değişmesi sebebiyle doğruluğu sınırlı bir yöntemdir. Fraksiyonlar arasında oluşan değişmelere karşı dış kontur yerine hasta

iç konturunun kullanılmasını ön plana çıkartmaktadır. Bu iç işaretleyiciler, kemik anatomisinin bir parçası veya tümör hedefin kendisi olabilir. Bu işaretleyicilerin tedavi esnasında görüntülenmeleri port film veya elektronik portal görüntüleme sistemiyle yapılmaktadır. Megavoltaj film ve portal görüntülerde sıklıkla sadece kemik anatomi ayırt edilebilmektedir. Kemik anatomiye dayalı pozisyon doğrulama yöntemi, kemik içerisinde yer almayan tümörler için direkt bir yöntem değildir. Bu yöntemin doğruluğu, tümörün kemik anatomiye rölatif pozisyonuna bağlıdır. Kemik anatomiye göre düzeltme yapmak, set-up hatasını düzeltmektedir; ancak kemik anatomi yardımı ile belirlenemeyen organ hareketleri olmaktadır. Pelvik bölgede her fraksiyonda değişen organ dolulukları nedeniyle, tümör ve tümörün içerisinde bulunduğu organın hareketleri olmaktadır. Bu durum komşu organların kemikten bağımsız yer değiştirmelerine sebep olabilir. Rektum doluluğunun değişimi nedeni ile oluşan prostat hareketinin 2 cm'den büyük olduğu gözlenmiştir.^[8]

Tek bir tedavi fraksiyonu içerisinde gözlenebilen hareket de söz konusu olabilir, bu "fraksiyon içi hareket" olarak tanımlanmaktadır. Bu hareketi, yalnızca hastanın dış konturunu veya kemik anatomiyi takip ederek gözlemek, sıklıkla mümkün olamamaktadır. Solunum, kardiyak hareket, gaz hareketi, kas kasılması ve yutkunma, fraksiyon içi harekete neden olmaktadır. Nefes almanın böbrekler üstünde yarattığı yer değiştirmenin maksimum 8 cm olabildiği bildirilmiştir. Prostat için de, solunum ve gaz hareketlerinden kaynaklanan, tepe değeri 1.5 cm varan fraksiyon içi hareket gözlenmiştir.^[9-11]

Geometrik hatalar, radyoterapide sistematik ve rastgele hatalar olmak üzere ikiye ayrılır.^[12] Sistematik hatalar, tedaviye hazırlık aşamasında oluştuklarından "tedaviye hazırlama hataları" olarak da adlandırılır. Sistematik hatalar, tüm tedavi boyunca bir defa görülmektedir. Rastgele hatalar, her tedavi fraksiyonunda oluşan ve doz dağılımında inhomojeniteye sebep olan hatalardır. Hedef volümün belirlenmiş dozu alabilmesi için gerekli marjine, sistematik hataların katkısı, rastgele hataların katkısından üç katı fazladır. Bu belirsizliklerle başa

çıkmanın klasik yolu, hedef volümün etrafına yeterli marjin verilmesidir.^[13]

Prostat ışınlamalarında istenilen dozun, prostati kapsamasını sağlayan marjinler verilmesi, çok yakınındaki rektum ve mesanenin yüksek doz almasına sebep olmaktadır. YART ve 3B-KRT gibi, doz artırımı yapılan yöntemlerde iki boyutlu radyoterapi verilen marjinlere göre küçüktür. Bu nedenle hasta set-up'ında ve tedavi sırasındaki organ hareketlerinin belirlenmesindeki hatalar RAO'da doz aşımı riskini ortadan kaldırmamaktadır. Radyoterapideki geometrik hataların azaltılabilmesi için, pozisyon kontrolünün, hedef volüm odaklı olması gerekmektedir.

Tedavide doz artırımının yararlılığı radyoterapi esnasında prostat konumunun doğru belirlenmesine bağlıdır. Prostat gibi kemik anatomiden bağımsız hareket edebilen organlarda tedavi bölgesinin pozisyonundaki uyumsuzluk doz artırımının avantajlarını azaltmaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek ve tedavi pozisyonuyla ilgili doğruluğu artırmak için altın markırlar kullanarak hedef organa göre tedavi pozisyonu oluşturulması önerilmektedir.^[14-16]

Bu çalışmanın amacı prostata yerleştirilen altın markırlar ve a-Si elektronik portal görüntüleme cihazı (EPID) kullanarak hedef odaklı tedavinin uygulanabilirliği ve standart tedavi pozisyonu doğrulama teknikleri üzerine avantajlarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda prostat kanseri tanısı almış, yaşları 54-78 (ortalama 68) arasında değişen 10 adet hasta değerlendirilmiştir. Hastaların prostat volümleri 62-109.8 cm³ (ortalama 71.4 cm³) değerleri arasında değişmektedir.

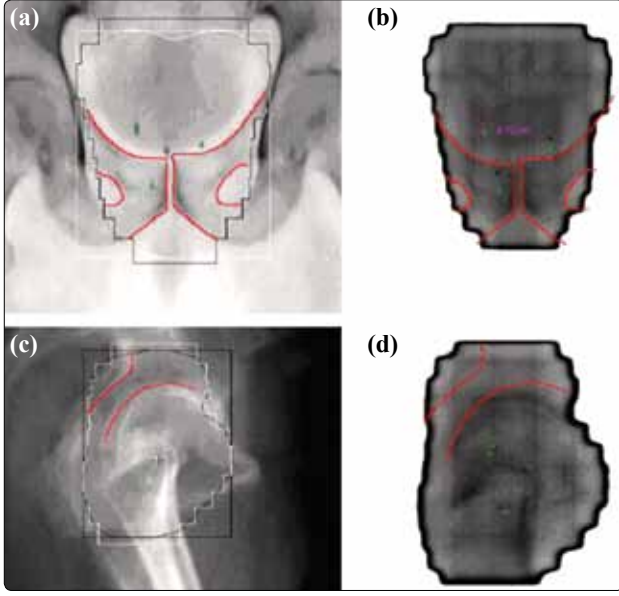
Tüm hastaların prostat volümü incelendikten sonra altın markırların ilki apeks, ikincisi sol orta bölge ve üçüncüsü de tabana, rektum ve mesane duvarına 3 mm'den büyük bir uzaklıkta süperpozisyon yaratmayacak şekilde ultrason eşliğinde yerleştirilmiştir. Markırlar saf altından, 3 mm'ye 1.1 mm silindirik, yumuşak dokuya daha iyi sabitlenmeyi sağlayan özel yivlere sahip yumuşak doku markırlarıdır.

Tüm hastalarda yerleştirilen her üç markırın anterior-posterior ve lateral yönlerden radyografileri simülörde (Mecaserto, Simscan) alınarak markır noksanlığı ve süperpozisyon varlığı kontrol edilmiştir. Bir hafta sonra, tedavi başlangıcında alınan radyografi filmlerinin Nucletron planlama sistemine dijitalize edilmeleriyle markırlar arası mesafenin değişip değişmediği kontrol edilmiştir. Markır yerleştirildiği gün direkt radyografiler alındıktan sonra, supin pozisyonda boyunluk, diz altı köpük ve ayak tutucuyla kullanılarak kontrol BT'si (Toshiba Asteion) çekilmiş olup tedavi BT simülasyonu implantasyon sonrası ödem ve hematürinin dağılması için bir hafta sonra yapılmıştır. BT kesitleri 3 mm kalınlıkta, beşinci lumbal vertebradan trokanter minör kadar alınmıştır. Referans alacağımız Dijital Rekonstrüktif Radyografi (DRR) görüntüsü bu simülasyon sırasında çekilmiş planlama BT'si görüntülerinden oluşturulmuştur.

Radyoterapi sırasında görüntüleme yapmak için EPID kullanılmıştır. Tüm hastalarımız için tedavi boyunca 15-23 arasında değişen fraksiyonda görüntüleme yapılmıştır. Toplamda pozisyonuna müdahale edilmemiş 406 anterior-posterior (AP) veya lateral (LAT) tedavi sahası portu, 132 tedavi pozisyonu değiştirilmiş saha portu görüntülemesi yapılmıştır. Alınan bu görüntüleri işlemek için Iview GT yazılımından yararlanılmıştır. DRR görüntülerindeki kemik anatomisinin ve markırların, yazılımın modülü olan kalıp eşleştirme "Tamplet Matching" yardımıyla port görüntüsündeki pozisyon hata datası elde edilmiştir (Şekil 1).

Port kontrol protokollerinde, markır pozisyonunun prostat konturuna göre yer değişimi, pozisyon doğrulama işlemini olumsuz etkilemektedir. Markır göçünü, referans kemik yapılarına göre bulmak mümkün olmaktadır. Prostat ışınlamalarında, saha içerisinde görüntülenebilen kemik yapıların az olması sebebiyle, AP ve LAT filmler dijitalize edilerek, markır koordinatları elde edilmektedir. Analitik işlemler yardımıyla markırlar arası mesafe ve migrasyon hesaplanmıştır.

Markır yerleştirme işlemi sonrası, ödem, skar veya enflamasyon nedeni ile oluşabilecek markır migrasyonu, hastaların markır yerleştirme ve bir hafta sonraki tedavi planlamasına alınması sırasın-



Şekil 1. Kemik ve markırların anterior-posteriorda (a) Dijital Rekonstrüktif Radyografi, (b) Port, Lateralde (c) DRR (d) Port görüntüleri.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onkoder.org).

da elde edilen kontrol radyograflerinin, planlama sisteminde işlenmesiyle bulunmuştur. Bu cihazda yapılan dijitalasyonun hassasiyeti 0.6 mm olarak belirlenmiştir.

Tedavi sürecinde yaşanan markır migrasyonu, ilk 25 fraksiyonda çekilen AP portundaki markırlar arası mesafenin Iview GT'nin ölçme modülü kullanılarak, bulunmuştur. Bu yöntemle dataların alınma hassasiyeti 0.5 mm olarak belirlenmiştir.

Tüm hastalar için, prostat hareketlerinin ölçümü yapılmıştır. Planlama BT'sindeki pozisyonun kaymaları hasta koordinat sistemine göre belirlenmiştir.

Sistematik hata ortalaması M ve rastgele (σ) ve sistematik (Σ) hatalar için standart sapmaları bulmak için uygulanacak protokol Van Herk ve Nederveen tarafından uygulanan protokolden alınmıştır.^[12,16] Bir hasta için, sistematik hata tüm kaymalarının ortalaması alınarak bulunmuştur. Bir fraksiyondaki kayma miktarı, markır pozisyonunun planlama BT'sinin belirttiği markır eş merkezlerinden çıkarılarak hesaplanmaktadır. Sistematik hataların ortalaması M olarak ifade edilmekte ve tüm hastaların sistematik hatalarının oranlanması alınarak hesaplanmaktadır. Ayrıca sistematik ha-

maların dağılımı için standart sapma, Σ olarak tanımlanmaktadır. Tüm rastgele hatalar için standart sapma hesaplanmıştır. Tüm hastaların standart sapmalarının analitik ortalamaları alınıp, tüm grup için standart sapma σ bulunmaktadır.

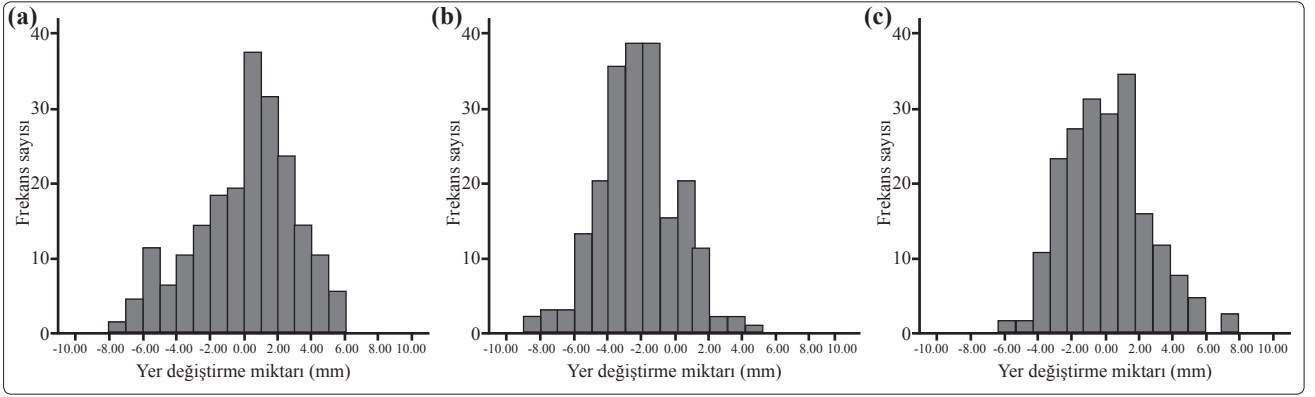
Portal ve DRR görüntülerindeki pelvik kemiğin konumunu belirlemek için, sağ ve sol asetabulum ile birlikte simfizinin dış hatları çizilmektedir. AP imajlarında simfizinin konumu left-right (LR) ve superior-inferior (SI) doğrultusunda kemik kaymalarını kaydetmek için kullanılmaktadır. AP görüntülerinde asetabulum kullanılmaktadır. Her AP görüntüsündeki iki asetabulumdan birinin dış hatları çizilmektedir.

Kullanılan "Template Matching" yönteminin doğruluğunu, bir hastanın tüm portal imajlarını aynı gözlemci tarafından üç kez tekrarlanmasıyla bulunan istatistik bilgi değerlendirilerek, bu gözlemcinin yöntemdeki hassasiyetinin 0.5 mm olduğu bulunmuştur.

Prostat içindeki markırların sabitliği araştırılmıştır. Markırlar arasındaki mesafelerin, tedavi sırasında çok az değiştiği görülmüştür (SD 0.63 mm). Bu çalışma için, tedavi ışınlarından doğan tüm koordinatları kullanarak bir fraksiyona ait 3B'ta markır koordinasyonları yeniden oluşturulmuştur. Kemik anatomisinin pozisyonunu belirlemek için LR ve SI doğrultuları için AP ışını ve AP doğrultusu için de yatay ışınlar kullanılmıştır.

Tüm istatistik incelemeleri SPSS 13.0 programında işlenmektedir. Sistematik hatanın "M" ortalaması sıfırdan farklı olduğunda gruplar "Wilcoxon Signed Ranks Test" kullanarak değerlendirilmektedir.

Hem sistematik hem de rastgele hataların standart sapmalarının prostat tedavisi için eşit olması gerektiği tartışılmaktadır. BT taraması sırasında iç yapıların pozisyonu, tüm tedavi boyunca meydana gelen iç yapıların pozisyon dağılımının bir örneği olursa doğru olabilir. Öne sürülebilenecek bir diğer iddia da kemik anatomisinin devinimi ve prostatın aynı büyüklüğe sahip olmasıdır. Standart sapmalar eşitliğinde bu iddiaları doğrulamak için aynı dağılımdan iki değişkeni "Pearson Koralasyon Testi" kullanarak karşılaştırılmıştır.



Şekil 2. (a) Left-right (b) anterior-posterior (c) superior-inferior yönlerinde set-up hatalarının histogramları.

Tüm hastalar markır yerleştirmeden sonra ateş, titreme, geçemeyen genital veya perinal ağrı, kanama veya dışkıda kanama açısından takip edilmiştir. Ayrıca tedavi boyunca gastroüriner ve gastrointestinal yan etkiler Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonunun (EORCT) EORTC/RTOG erken yan etki sorgulaması skalası uygulanmıştır.

BULGULAR

1) Tedavi pozisyonu cilt markırlar referans alınarak oluşturulmuş hastaların tedavi portlarında kemik anatomiye göre set-up hatası verileri

Tedavi pozisyonu, cilt işaretleyicileri referans alınarak oluşturulan 10 hastanın tedavi portlarında, kemik anatomiye göre ölçölmüş set-up farklarının histogramları, LR, AP ve SI yönler için Şekil 2’de, tedavi pozisyonunun yeniden oluşturulmasında ölçölmüş hataların genel değerlendirmesi de Tablo 1’de verilmiştir.

2) Tedavi pozisyonu altın markırlara göre yeniden oluşturulduğu hastaların tedavi portlarında kemik anatomiye göre set-up hatası verileri

Tedavi pozisyonu altın markırlar kullanılarak yeniden oluşturulmuş 10 hastanın tedavi portlarında, kemik anatomiye göre ölçölmüş set-up farklarının histogramları, LR, AP ve SI yönler için Şekil 3’de, tedavi pozisyonunun yeniden oluşturulmasında ölçölmüş hatalarının genel değerlendirmesi de Tablo 2’de verilmiştir.

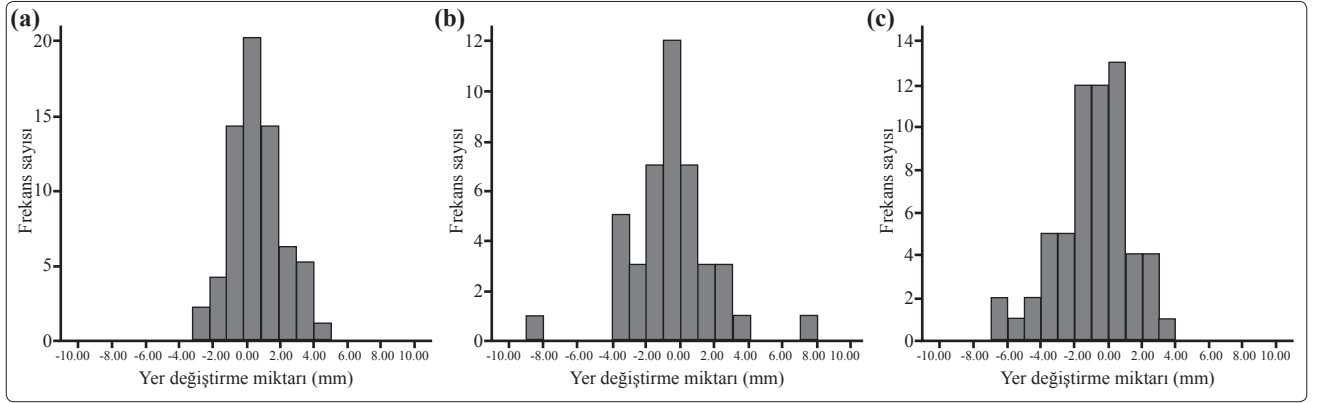
3) Tedavi pozisyonunun cilt markırlar referans alınarak oluşturulmuş hastaların tedavi portlarında altın markır pozisyonuna göre set-up hatası verileri

Tedavi pozisyonu, cilt işaretleyicileri referans alınarak oluşturulmuş hastaların tedavi portlarında, altın markırların pozisyonuna göre ölçölmüş set-up farklarının, LR, AP ve SI yönlerde dağılımlarını

Tablo 1

10 hastaya ait set-up hataları

	Left-right	Anterior-posterior	Superior-inferior
Negatif kaymalar (%)	43.2	81.2	53.8
Pozitif kaymalar (%)	55.1	17.3	42.2
Kayma yok	1.7	1.50	4.00
Sistematik hata (mm)	0.05	-2.29	-0.26
Standart sapma (mm)	2.85	2.27	2.48
Range (mm)	-7.40 - 5.55	-8.40 - 4.10	-6.10 - 7.25
2 mm \geq % kayma	52.30	41.40	55.20
5 mm $<$ % kayma	1.50	9.80	10.30



Şekil 3. (a) Left-right (b) anterior-posterior (c) superior-inferior yönlerinde set-up hatalarının histogramları.

Tablo 2

10 hastaya ait set-up hataları

	Left-right	Anterior-posterior	Superior-inferior
Negatif kaymalar (%)	30.4	65.1	64.0
Pozitif kaymalar (%)	68.1	32.5	34.4
Kayma yok	1.5	2.40	1.6
Sistemik hata (mm)	0.68	-0.62	0.93
Standart sapma (mm)	1.46	2.34	2.11
Range (mm)	-2.3 - 4.7	-8.00 - 7.0	-6.9 - 3.3
2 mm \geq % kayma	78.90	67.50	66.70
5 mm $<$ % kayma	0.00	4.70	5.00

gösteren histogramlar Şekil 4'te tedavi pozisyonunun yeniden oluşturulmasında ölçülmüş hatalarının genel değerlendirilmesi Tablo 3'te verilmiştir.

4) Tedavi pozisyonu altın markırlara göre yeniden oluşturulduğu hastaların tedavi portlarında markırlara göre rezidüel set-up hatası verileri

Tedavi pozisyonu, altın markırlara göre düzeltilmiş hastaların tedavi portlarında, altın markırların pozisyonuna göre ölçülmüş set-up farklarının, LR, AP ve SI yönlerde dağılımlarını gösteren histogramlar Şekil 5'te gösterilmiştir. Bu yöntemle tedavi pozisyonu yeniden oluşturulmuş hastalarda set-up müdahalesi doğruluğu genel değerlendirilmesi Tablo 4'te verilmiştir.

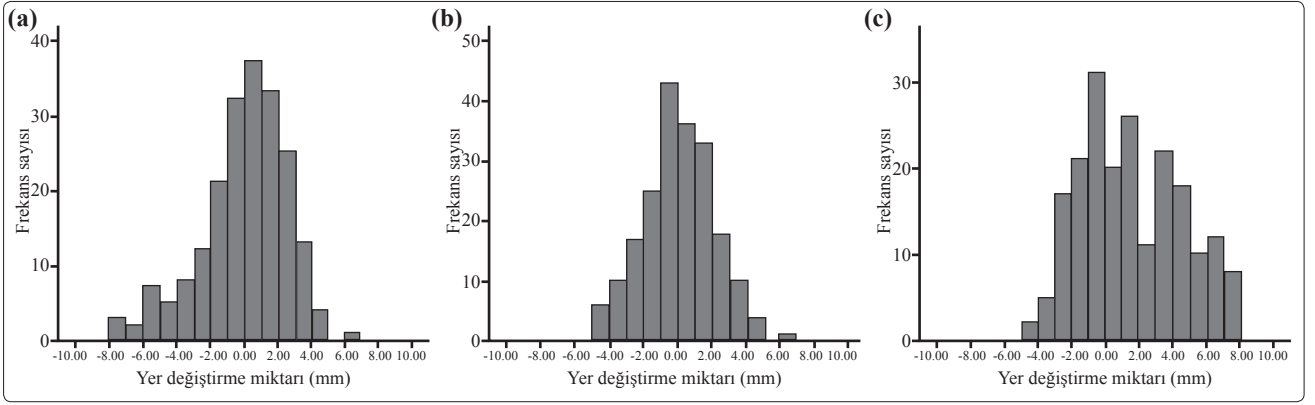
5) Tedavi pozisyonunun cilt markırlar referans alınarak oluşturulmuş hastaların tedavi portlarında kemik anatomiye ve altın markır pozis-

yonlarının rölatif fark verileri

Tedavi pozisyonu, cilt işaretleyicileri referans alınarak oluşturulan 10 hastanın tedavi portlarında, kemik anatomi ve markır doğru pozisyonlarının rölatif farklarının histogramları, LR, AP ve SI yönler için Şekil 6'te gösterilmiştir. Bu incelemede tedavi pozisyonunun yeniden oluşturulmasında kullanılan iki referans yöntemin farkları Tablo 5'de değerlendirilmiştir.

6) Tedavi portlarında kemik anatomiye ve altın markırlara göre pozisyonlama genel değerlendirme verileri

Tablo 6'da tedavi pozisyonu düzeltilmesi öncesi ve sonrasında kemik anatomiye göre set-up hatalarının sistematik hatalarının ortalaması, sistematik hataların standart sapması ve rastgele hataların standart sapması LR, AP ve SI için değerlendirilmiştir. Altın markırlara göre set-up düzeltilmesi son-



Şekil 4. (a) Left-right (b) anterior-posterior (c) superior-inferior yönlerinde set-up hatalarının histogramları.

Tablo 3

Altın markıra göre set-up hataları

	Left-right	Anterior-posterior	Superior-inferior
Negatif kaymalar (%)	44.3	49.7	37.4
Pozitif kaymalar (%)	55.7	49.3	60.1
Kayma yok	0.00	1.00	2.5
Sistematik hata (mm)	-0.02	-0.03	1.45
Standart sapma (mm)	2.55	2.05	3.00
Range (mm)	-7.55 - 6.55	-4.85 - 6.95	-4.15 - 7.65
2 mm \geq % kayma	66.60	69.00	48.80
5 mm $<$ % kayma	6.90	0.50	14.80

rası kemik anatomiye göre sistematik hata LR ve SI yönlerde istatistiksel olarak anlamlı artış göstermişken ($p < 0.05$), AP yönünde sistematik hata ortalaması istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ($p < 0.05$).

Altın markırlara göre set-up düzeltmesi sonrası markıra göre sistematik hata AP ve SI yönlerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış göstermişken ($p > 0.05$), LR yönünde sistematik hata ortalaması istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.05$) (Tablo 7).

7) Sistematik ve rastgele hataların standart sapmalarının PTV marjlarına etkisi

Kemik anatomiye göre set-up düzeltmesi yapma protokolünün uygulanması durumunda PTV marjlarında ICRU 62'nin minimum güvenlik marjı (rotasyon ve fraksiyon içi hareket marjı yok) $2\sigma + 0.7\sigma$ formülüne göre hesaplanan teorik marjla-

rında maksimum 3.19 mm azaltma yapılabileceği görülmektedir (Tablo 8).

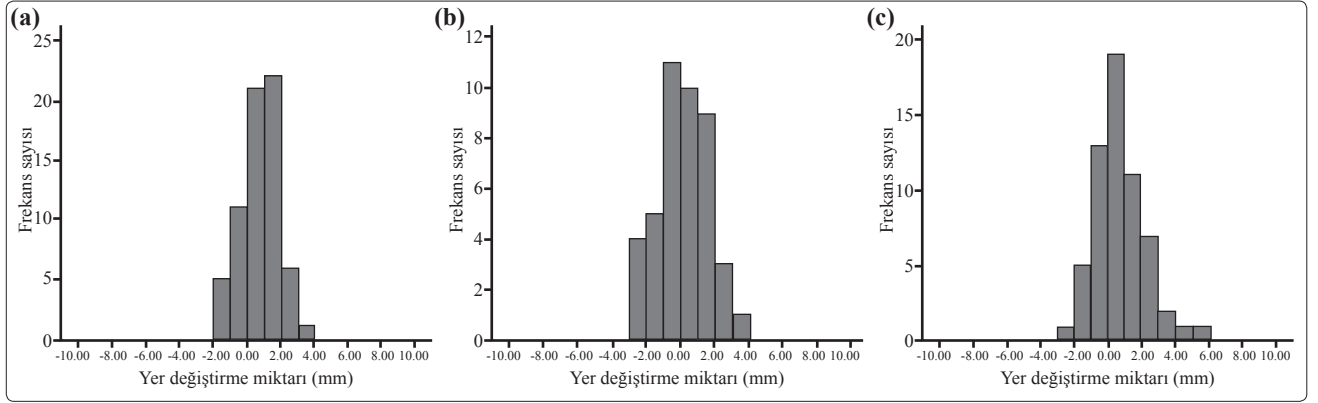
Altın markırlara göre set-up düzeltme protokolünün uygulanması durumunda, PTV marjlarında ICRU 62'nin minimum güvenlik marjı (rotasyon ve fraksiyon içi hareket marjı yok) $2\sigma + 0.7\sigma$ formülüne göre hesaplanan teorik marjlarında maksimum 4.03 mm azaltma yapılabileceği görülmektedir (Tablo 9).

8) Set-up hatalarının kemik anatomi ve markırlara göre korelasyonu

Tablo 10'da altın markırlara göre tedavi pozisyonu düzeltmesi öncesi ve sonrasında LR, AP ve SI yönlerde kemik anatomi ve altın markırlara göre set-up hatalarının korelasyonları gösterilmektedir.

9) Markır migrasyonu

Markır yerleştirme ve tedavi başlangıcı arasın-



Şekil 5. (a) Left-right (b) anterior-posterior (c) superior-inferior yönlerinde set-up hatalarının histogramları.

Tablo 4

Altın markıra göre yeniden pozisyonlandırılmış hastalarda set-up hataları

	Left-right	Anterior-posterior	Superior-inferior
Negatif kaymalar (%)	24.3	46.4	31.7
Pozitif kaymalar (%)	72.7	46.6	66.7
Kayma yok	3.0	7.0	1.6
Sistemik hata (mm)	0.69	0.85	0.68
Standart sapma (mm)	1.07	1.45	1.45
Range (mm)	-1.65 - 3.40	-3.0 - 3.65	-2.25 - 5.25
2 mm \geq kayma	89.50	83.80	85.00
5 mm $<$ kayma	0.00	0.00	1.70

da geçen iki haftada 10 hastanın dördünde gözlenen 1 mm'den büyük yer değiştirmeler tedavi başlangıcından itibaren gözlenmemiştir. Tedavi başlangıcında markır migrasyonu ortalama 0.145 mm ve 1.29 mm standart sapmaya sahip, istatistiksel olarak anlamlı migrasyon varlığıdır ($p>0.05$). Tedavi süresince gözlenen migrasyon ortalaması 0.0024 in ve 0.63 mm standart sapmayla istatistiksel olarak anlamsız migrasyon olmuştur ($p<0.05$) (Şekil 7).

Histogramda, 10 hastanın ilk hafta çekilmiş kontrol radyografilerinde ($n=30$) markırlar arası mesafe farkının dağılımını göstermektedir. Bu dağılımın ortalamasının 0.15 mm, standart sapmasının 1.29 mm olduğu belirlenmiştir.

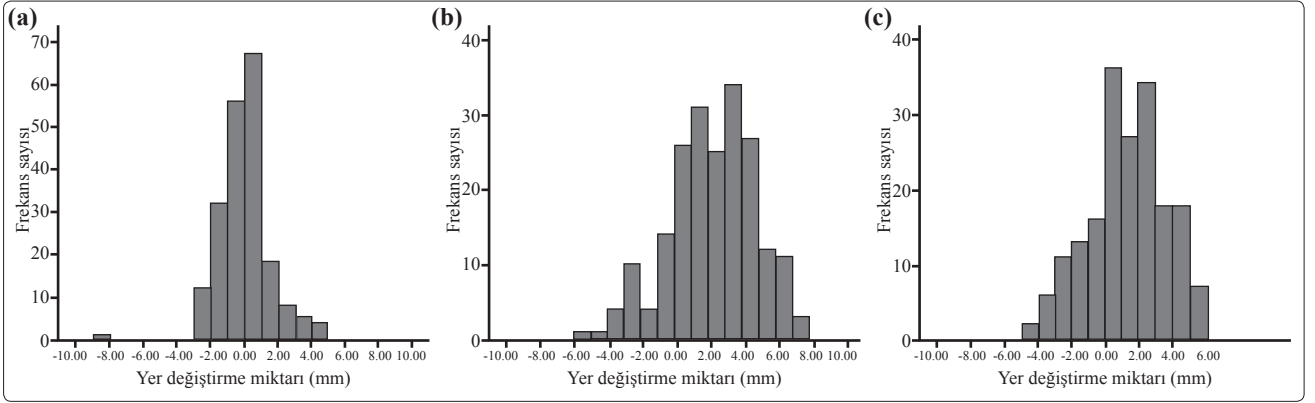
Şekil 8'de, 10 hastanın tedavi boyunca çekilmiş portlarında ($n=660$) markırlar arası mesafe farkının dağılımını gösterilmektedir. Bu dağılımın orta-

lamasının 0.06 mm, standart sapmasının 0.63 mm olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Prostat kanseri tedavisinde YART gibi gelişmiş tedavi teknikleriyle prostatta doz artırımı yapmanın klinik faydaları kabul edilmektedir. Tedavide doz artırımının yararlılığı radyoterapi esnasında prostat konumunun doğru belirlenmesine bağlıdır. Prostata yerleştirilen altın markırlar ile hedef odaklı tedavinin uygulanabilirliği ve avantajları araştırılmaktadır.^[3,5,6,10,16]

Dehnad ve ark.^[10] lokalize prostat kanserli (T2-3) 10 hastanın prostatına üçer altın markır yerleştirmişlerdir. Hiçbir önemli akut komplikasyon gözlenmeyip, üç hastada ilk 24 saatte geçen geçici kanama ve yedi hastada ilk defekasyonda rektal kanama gözlemlenmişlerdir. Radyoterapi boyunca karşılaşılan genel maksimum GU toksisitesi dere-



şekil 6. (a) Left-right (b) anterior-posterior (c) superior-inferior yönlerinde set-up hataları.

Tablo 5

Altın markıra göre yeniden pozisyonlandırılmış hastalarda set-up hataları

	Left-right	Anterior-posterior	Superior-inferior
Negatif kaymalar (%)	49.7	16.2	24.2
Pozitif kaymalar (%)	46.3	83.3	74.8
Kayma yok	4.0	0.5	1.0
Sistematik hata (mm)	-0.07	-2.26	-1.71
Standart sapma (mm)	1.52	2.56	2.75
Range (mm)	-8.50 - 4.30	-5.5 - 7.70	-4.95 - 10.4
2 mm \geq % kayma	74.40	28.60	37.00
5 mm \geq % kayma	0.00	16.70	10.35

ce 2 (ağrılı idrar ve sıklık), GI toksisitesi derece 2 (ishal) olurken, ilk ay sonrası kontrollerde yedi hastanın toksisite derecesinin 0-1'e gerilediğini saptamışlardır.

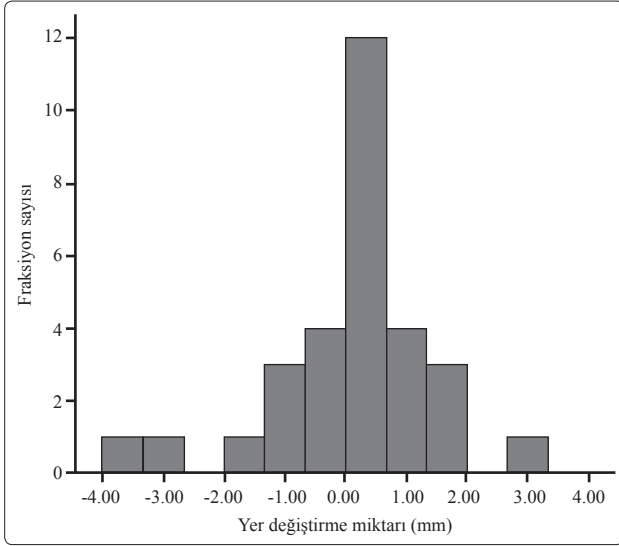
Çalışmamızda bir hastada ilk 24 saat içerisinde geçici hematüri ve beş hastada ilk defekasyonda rektal kanama gözlenmiştir. Tüm tedaviler içerisinde görülen maksimum toksisite derecesi 2 (fissür) olarak belirlenmiştir. Tedavi bitiminden bir ay sonra dokuz hastada toksisite derecesi 0-1'e gerilemiştir. Hiçbir hastada markır implantasyon işlemi sebebiyle önemli bir komplikasyon gelişmediği gibi markıra bağlı radyasyon toksisitesi gözlenmemiştir.

Pouliot ve ark.^[17] markırlar arası mesafenin mutlak değerlerinin ortalamasını 1.3 mm, standart sapmalarını ise 1.3 mm olarak bildirmişlerdir. Çalışmada hormonoterapi gören üç hastanın standart sapmalarının 2 mm'den büyük olduğu rapor edi-

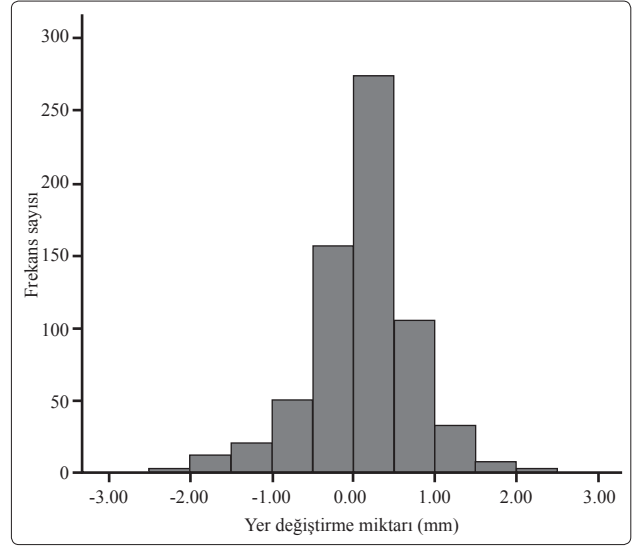
lirken, hormonoterapiye eşlik eden prostat küçülmesinin markırlar arası mesafede azalmaya sebep olduğu Dehnad ve ark.nın çalışmasında da vurgulanmıştır. Markırlar arası mesafe değişiminin standart sapmasını 0.6 mm olarak bildirmektedirler.^[10]

Çalışmamızda mutlak markırlar arası mesafe değişiminin ortalaması 0.45 mm, standart sapması ise 0.44 mm olarak hesaplanmıştır. Hastaların prostatlarına yerleştirilmiş 30 markırdan hiçbir önemli derecede migrasyona uğramamıştır.

Nederveen ve ark.^[16] kemik anatomiye göre bildirilen set-up hatalarının sistematik hata ortalamasını LR, AP ve SI yönler için sırayla 0.0, -1.0, 0.1 mm, sistematik hataların SD'lerini 2.1, 4.4, 2.1 mm, rastgele hataların SD'lerini 1.8, 2.2 ve 1.7 mm olarak saptamışlardır. Çalışmalarında altın markırların pozisyonuna göre bildirilen sistematik hataların ortalamalarının LR, AP ve SI yönlerde sırasıyla



Şekil 7. Tedavi başlangıç öncesi markır migrasyonu.



Şekil 8. Tedavi süresince markır migrasyonu.

Tablo 6

Kemik anatomiye göre set-up düzeltmesi öncesi ve sonrası

	M (mm)	Σ (mm)	σ (mm)
Önce			
Left-right	0.09	1.88	2.83
Anterior-posterior	-2.25	1.53	1.86
Superior-inferior	-0.09	1.86	2.72
Sonra			
Left-right	0.68	0.99	1.45
Anterior-posterior	0.99	0.45	3.57
Superior-inferior	1.45	1.35	2.22

Tablo 7

Altın markırlara göre set-up düzeltmesi öncesi ve sonrası

	M (mm)	Σ (mm)	σ (mm)
Önce			
Left-right	0.18	1.28	2.92
Anterior-posterior	-0.22	1.04	2.04
Superior-inferior	1.54	1.62	3.12
Sonra			
Left-right	0.68	0.57	1.11
Anterior-posterior	0.03	0.28	1.59
Superior-inferior	0.57	0.42	1.56

0.0, -1.0 ve 1.1 mm olduğunu, sistematik hataların SD'lerini 2.4, 4.4 ve 3.7 mm, rastgele hataların SD'lerini 2.1, 3.4 ve 2.7 mm olarak belirlemişlerdir. Kemik anatomi ve markır düzeltme protokollerinin karşılaştırılmasında sistematik hataların ortalamasını LR, AP ve SI yönlerde sırasıyla 0.0, 0.0 ve 1.0 mm, sistematik hataların SD'lerini 1.0, 2.3 ve 4.1 mm, rastgele hataların SD'lerini 0.8, 2.4 ve 2.4 mm olarak belirtmişlerdir. McNair ve ark.^[18] LR, AP ve SI yönler için sistematik offline düzeltme protokolü uyguladıklarında sistematik hatanın SD'lerini LR, AP ve SI yönler için 1.8, 3.6 ve 2.4 mm'den 1.1, 1.4 ve 1.1 mm'ye azaltıldığını, rastgele hata SD'lerini 2.1, 2.8 ve 2.2 mm'den 2.2, 3.2 ve 2.1 mm'lere düşürüldüğünü vurgulamışlardır. Çalışmanın altın markırlara göre pozisyon düzelt-

mesi sonrası gözlenen set-up sistematik hataların ortalamasını LR, AP ve SI yönlerde sırasıyla -0.3, -0.1 ve -0.1 mm, sistematik hataların SD'lerini 0.6, 0.6, 0.9 mm, rastgele hataların SD'lerini 2.4, 4.0, 3.0 mm olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda ise, kemik anatomiye göre set-up hataları değerlendirmesinde sistematik hataların ortalaması LR, AP ve SI yönler için 0.09, -2.25 ve -0.09 mm, sistematik hataların SD'leri 1.88, 1.53 ve 1.86 mm, rastgele hataların SD'leri 2.83, 1.86 ve 2.72 mm olarak bulunmuştur. Altın markırlara göre set-up hatası değerlendirmesinde sistematik hataların ortalaması LR, AP ve SI yönler için 0.18, -0.22 ve 1.54 mm, sistematik hataların SD'leri 1.28, 1.04 ve 1.62 mm, rastgele hataların SD'leri

Tablo 8

Kemik anatomiye göre düzeltmelerde marjin

	M (mm)	Σ (mm)	σ (mm)
Önce			
Left-right	1.88	2.83	6.68
Anterior-posterior	1.53	1.86	5.13
Superior-inferior	1.22	2.72	4.95
Sonra			
Left-right	0.99	1.45	3.49
Anterior-posterior	0.45	3.57	3.62
Superior-inferior	1.35	2.22	4.93

Tablo 9

Altın markırlara göre düzeltmelerde marjin

	M (mm)	Σ (mm)	σ (mm)
Önce			
Left-right	1.28	2.92	5.24
Anterior-posterior	1.04	2.04	4.03
Superior-inferior	1.62	3.12	6.23
Sonra			
Left-right	0.57	1.11	2.20
Anterior-posterior	0.28	1.59	1.81
Superior-inferior	0.42	1.56	2.14

Tablo 10

Set-up hatalarının kemik anatomi ve markırlara göre korelasyonu

	r	p
Önce		
Left-right	0.847	<0.05
Anterior-posterior	0.298	<0.05
Superior-inferior	0.509	<0.05
Sonra		
Left-right	0.750	<0.05
Anterior-posterior	0.082	>0.05
Superior-inferior	0.134	>0.05

2.92, 2.04 ve 3.12 mm olarak saptanmıştır. Kemik anatomi ve markır rölatif farkının sistematik hata ortalaması LR, AP ve SI yönler için 0.00, 2.03 ve 1.70 mm, sistematik hataların SD'leri 1.11, 1.79 ve 2.17 mm, rastgele hataların SD'leri 1.51, 2.60 ve 1.98 mm olarak belirlenmiştir.

Van den Heuvel ve ark.^[14] 5-6 altın markır yerleştirilmiş 10 hastada, markırlara online düzeltme protokolü uyguladıklarında sistematik hatanın SD'lerini AP, LR ve SI yönler için 3.60, 3.41 ve 3.88 mm'den 0.56, 0.39 ve 0.40 mm'ye azaltıldığını, rastgele hata SD'lerinin 5.69, 5.70 ve 2.69 mm'den 3.70, 3.88 ve 2.07 mm'lere düşürüldüğünü bildirmişlerdir. Set-up düzeltmesi öncesi ve sonrası için hesaplanan marjinler AP, LR ve SI yönler için 9.98, 9.52 ve 8.58 mm'den 0.99, 0.69 ve -0.55 mm'ye gerilemiş olduğunu gözlemlemişlerdir. Schallenkamp ve ark.^[19] prostatta yerleştirilmiş altın markırları kullanarak uygulanan altın markırlara göre online düzeltme protokolü öncesi hesaplanan marjinler LR, AP ve SI yönler için 5.0, 7.3 ve 5.1 mm'den, 2.8, 2.9 ve 2.7 mm'lere düşürmüşlerdir. McNair ve ark.^[18] offline set-up düzeltmesi öncesi ve sonrası hesaplanan marjinler altın markırlar için LR, AP ve SI yönlerde 6.0, 11.0, ve 7.5 mm'den 4.3, 6.0 ve 4.2 mm'ye, kemik anatomi kullanılması durumunda ise 4.7, 8.4 ve 6.3 mm'ye düşürüldüğünü bildirmişlerdir.

Hastalarımıza altın markıra göre yeniden pozisyonlandırma protokolü uyguladığımızda sistematik hataların ortalaması LR, AP ve SI yönler için 0.68, 0.03 ve 0.57 mm, sistematik hataların SD'leri 0.57, 0.28 ve 0.42 mm, rastgele hataların SD'leri 1.11, 1.59 ve 1.56 mm olarak bulunmuştur.

Ayrıca düzeltme yapılmadan ve yaptıktan sonra olmak üzere hesaplanmış sistematik hata SD'leri ve rastgele hata SD'lerinden yararlanarak ICRU 62'nin önerdiği minimum marjin hesaplaması $2\Sigma+0.7\sigma$ formülünden yararlanarak hesaplanmıştır. Van den Heuvel ve ark.^[14] çalışmasında bulunan marjinlerle karşılaştırma yapabilmek için marjin değerleri minimum kriterlerine göre yeniden hesaplanmış ve değerlerin marjinler LR, AP ve SI yönler için sırasıyla 10.8, 11.2 ve 7.6 mm'den 3.5, 3.7, 2.3 mm olduğu bulunmuştur. Altın markır düzeltme protokolü öncesi ve sonrası için hesaplanan minimum marjinler LR, AP ve SI yönler için sırasıyla 5.24, 4.03 ve 6.23 mm'den 2.20, 1.81, 2.14 mm'lere gerilediği görülmüştür. Kemik anatomisi ve prostat devinimi arasındaki korelasyon LR doğrultusu için yüksek, AP ve SI doğrultusu için ise düşüktür. Burada prostatın SI doğrultusunda kemik

yapılarından bağımsız olarak hareket edebildiği görülmektedir.

Kemik ve markır devinimi için bulunan korelasyonlar kemik anatomisine bağlı konum doğrulama ile hedef konumlanmanın etkilerinde yansıtılmaktadır. Altın markırlara göre set-up düzeltmesi yapmak kemik anatomisinin sistematik hatalarını AP ve LR doğrultularında azaltmaktadır, fakat SI yönde 1 mm'den daha geniş olarak kalmaktadır. SI yönündeki sistematik hata, altın markıra göre düzeltme kullanımından daha az etkilenmektedir. Bu sonuçlardan kemik anatomisine bağlı konum doğrulama kullanılırsa bile, yine de hedef devinimi göz önüne alacak önemli marjinler seçilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Özellikle SI doğrultusunda bu marjinler, yalnızca standart pozisyon doğrulamasının olduğu durumlarda seçilen marjinlerden daha küçük olmalıdır. Uygun marjinler seçilse bile, kemik anatomisine bağlı konum doğrulama mantıklı bir şekilde uygulanmalıdır. On hastadan üzerine çalışmamızda, kemik anatomisine bağlı sistematik hata markırlara göre pozisyon doğrulaması uygulamasından sonra azalma göstermiştir. Bu durum düzeltme protokollerinin arasındaki korelasyonun yüksek oluşuna bağlanmaktadır. Kemik anatomisine ve hedefe bağlı tedavi pozisyonu doğrulamalarının karşılaştırılmasında, yalnızca ikincisinin sistematik hatayı 1 mm'nin altına düşürdüğü gösterilebilmiştir.

Sonuç olarak, altın markırlara göre tedavi pozisyonunu düzeltmenin set-up hatalarını kemik anatomiye göre düzeltme ile karşılaştırıldığında daha çok azalttığı gösterilmiştir. Bu yöntemle iki milimetreden küçük set-up hataların yüzdesi %60'lardan %80 üzerlerine çıkmıştır. Altın markırlara göre tedavi pozisyonunu düzeltmenin, konum doğrulama kazancı, kemik anatomiye göre düzeltme ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir ($p < 0.05$). Markırların kullanımını, SI doğrultusundaki kemik anatomisinin kullanımını haricinde geometrik belirsizlikleri azalttığı ortaya çıkmaktadır. Hedef odaklı tedavi pozisyonu doğrulamanın, sistematik hatanın azaltılması için en etkili yol olduğu görülmektedir. Hem sistematik hem de rastgele hataların azaltılması için en iyi yöntemin hedef odaklı konum doğrulama olduğu gösterilmiştir.

Altın markırlara göre tedavi pozisyonu düzeltme protokolü uygulanmadan önce ve uygulamadan sonra elde edilen sistematik ve rastgele hataların standart sapmalarındaki azalma, minimum PTV marjında istatistiksel anlamlı azaltma sağlamaktadır. Altın markır düzeltme protokolü öncesi ve sonrası için hesaplanan minimum PTV marjinlerde maksimum 4.09 mm'lik azalma hesaplanmıştır. Bu durum daha küçük normal doku volümünün yüksek doza maruz kalmasını sağlayarak normal doku komplikasyonu ihtimalini azalttığı gibi, prostat tedavi pozisyonu doğruluğunu artırarak doz artırımı uygulama tekniklerinden daha yüksek yarar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Webb S. The physics of conformal radiotherapy. Medical Science Series. 1st ed. Bristol, UK: IOP Publishing Ltd.; 1997. p. 1-10. [\[CrossRef\]](#)
2. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Childress CH, Kopplin S, Boyer AL, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(3):555-64. [\[CrossRef\]](#)
3. Webb S. Advances in treatment with intensity-modulated conformal radiotherapy. *Tumori* 1998;84(2):112-26.
4. Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J, Verhey L, Roach M. Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):921-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1200-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55(3):241-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Jaffray DA, Yan D, Wong JW. Managing geometric uncertainty in conformal intensity-modulated radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(1):4-19. [\[CrossRef\]](#)
8. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):265-78.
9. Dawson LA, Litzenberg DW, Brock KK, Sanda M, Sullivan M, Sandler HM, et al. A comparison of ventilatory prostate movement in four treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):319-23.
10. Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ. Clinical fea-

- sibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol* 2003;67(3):295-302. [\[CrossRef\]](#)
11. Moerland MA, van den Bergh AC, Bhagwandien R, Janssen WM, Bakker CJ, Lagendijk JJ, et al. The influence of respiration induced motion of the kidneys on the accuracy of radiotherapy treatment planning, a magnetic resonance imaging study. *Radiother Oncol* 1994;30(2):150-4. [\[CrossRef\]](#)
 12. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1121-35.
 13. Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Nishioka T, Kagei K, Hashimoto S, et al. Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):435-42. [\[CrossRef\]](#)
 14. Van den Heuvel F, Fugazzi J, Seppi E, Forman JD. Clinical application of a repositioning scheme, using gold markers and electronic portal imaging. *Radiother Oncol* 2006;79(1):94-100. [\[CrossRef\]](#)
 15. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol* 2001;58(2):105-20. [\[CrossRef\]](#)
 16. Nederveen AJ, van der Heide UA, Dehnad H, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ. Measurements and clinical consequences of prostate motion during a radiotherapy fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):206-14. [\[CrossRef\]](#)
 17. Pouliot J, Aubin M, Langen KM, Liu YM, Pickett B, Shinohara K, et al. (Non)-migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):862-6. [\[CrossRef\]](#)
 18. McNair HA, Hansen VN, Parker CC, Evans PM, Norman A, Miles E, et al. A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):41-50. [\[CrossRef\]](#)
 19. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):800-11. [\[CrossRef\]](#)