

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**CYBERKNİFE ROBOTİK RADYOCERRAHİ
CİHAZI İLE YAPILAN KANSER TEDAVİLERİNDE
FARKLI TÜMÖR TÜRLERİ İÇİN HACİM – DOZ
MİKTARI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Emir BÜYÜKOK

Tez Danışmanı : Yard. Doç. Dr. Mehmet BAYBURT

Nükleer Bilimler Anabilim Dalı

Bilim Dalı Kodu : 622.02.01

Sunuş Tarihi : 23.10.2014

Bornova-İZMİR

2014

Emir BÜYÜKOK tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak sunulan “CyberKnife Robotik Radyocerrahi Cihazı İle Yapılan Kanser Tedavilerinde Farklı Tümör Türleri İçin Hacim-Doz Miktarı İlişkisinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’ nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 23/10/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı : Yard. Doç. Dr. Mehmet BAYBURT
Raportör Üye : Doç. Dr. Müslim Murat SAÇ
Üye : Yard. Doç. Dr. Coşkun HARMANŞAH

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi / Doktora Tezi olarak sunduğum “CyberKnife Robotik Radyocerrahi Cihazı İle Yapılan Kanser Tedavilerinde Farklı Tümör Türleri İçin Hacim-Doz Miktarı İlişkisinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

23/10/2014

İmzası

Adı-Soyadı

ÖZET**CYBERKNİFE ROBOTİK RADYOCERRAHİ CİHAZI İLE
YAPILAN KANSER TEDAVİLERİNDE FARKLI TÜMÖR TÜRLERİ
İÇİN HACİM – DOZ MİKTARI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

BÜYÜKOK, Emir

Yüksek Lisans Tezi, Nükleer Bilimler Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr.

Mehmet BAYBURT

Ekim 2014, 45 sayfa

CyberKnife Robotik Radyocerrahi Cihazı tüm vücutta milimetreden daha hassas doğrulukla kanser tedavisi yapmak için tasarlanmış dünyada en çok tercih edilen robotik radyocerrahi sistemidir. Özellikle cerrahi yöntemlerle alınamayacak, kritik organlara çok yakın lezyonların yok edilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca baş-boyun kanserleri, akciğer kanserleri, prostat kanserleri, vertebra tümörleri, pankreas kanserleri ve sayıca az olup diğer yöntemlerle tedavi edilemeyen metastazlarda; solunumla ya da barsak hareketleri ile tümörün yer değiştirdiği akciğer ve karaciğer tümörlerinde CyberKnife oldukça etkili bir cihazdır.

Diğer radyoterapi cihazlarında olduğu gibi CyberKnife sisteminde de tümör büyüklüğü ile bu tümöre verilen doz arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Bu tez çalışmasında; CyberKnife cihazında tedaviye alınan hastalara ait veriler; lezyon türü, yeri ve hacmi ile bu lezyonlara verilen doz değerlerine göre gruplandırılmıştır. Ardından bu doz değerlerine ait BED (Biyolojik Etkif Doz) ve EQD (Eşdeğer Doz) değerleri hesaplanmış ve SPSS İstatistik programı yardımıyla lezyon hacmi ile bu hacimlere uygulanan eşdeğer doz miktarları istatistiksel olarak ilişkilendirilmiştir. Böylece lezyon hacmine göre verilen doz ile uygulanan tedaviye ait fraksiyon sayısı araştırılmış, lezyon büyüklüğüne göre hangi fraksiyone tedavilerin hangi lezyonlarda tercih edilebileceği incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: CyberKnife, radyocerrahi, radyasyon onkolojisi, radyoterapi, tümör, hacim, doz

ABSTRACT**AN INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN VOLUME
AND DOSE VALUE FOR THE DIFFERENT TUMOR TYPES ON
TREATED BY CYBERKNIFE ROBOTIC RADIOSURGERY
DEVICE**

BÜYÜKOK, Emir

MSc Thesis, Department of Nuclear Sciences

Supervisor: Assist. Prof. Dr.

Mehmet BAYBURT

October 2014, 45 pages

CyberKnife, that is the most preferred robotic radiosurgery system in the world, is designed to treat cancer anywhere in the body (precision of better than mm). Especially, CyberKnife is used to treat lesions close to critical organs which can't be taken with surgical methods. CyberKnife is a highly effective device which used for head and neck cancer, lung cancer, prostate cancer, spine tumors, pancreatic cancer and some metastasis that can't be treated by other methods.

A relationship between tumor size and dose is also very important phase in cancer treatment. The data obtained from the patients (treated by CyberKnife) were grouped by lesion type, location, volume and dose values. BED (biological effective dose) and EQD (equivalent dose) values were calculated from the obtained data. After this, lesion volume and EQD have been associated with statistical methods using SPSS. In this way, the number of fraction applied during the treatment and EQD are investigated. The kinds of treatment related to the size of lesion were examined.

Keywords: CyberKnife, radiosurgery, radiation oncology, radiotherapy, tumor, volume, dose

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince hiçbir zaman desteğini ve yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Mehmet Bayburt' a,

Çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimleri ile oldukça olumlu katkılar sağlayan her türlü destek ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan ağabeyim Sağ. Fiz. Onur Büyükok' a,

Bu tez çalışmasının gerçekleşebilmesini sağlayan ve gerekli tüm bilgilerin toplanması konusunda hiçbir desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Ali Ölmezoğlu' na,

Çalışmalarım sırasında bana güven aşılayıp manevi desteğini her zaman hissettiren, hayatımın önemli bir parçası olmuş Canan YÜKSEL' e,

Yaşamım ve eğitim hayatımın her anında desteklerini hissettiğim, bana inanan, güvenen, emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Belgin BÜYÜKOK 'a ve sevgili babam Cafer BÜYÜKOK' a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
TEŞEKKÜR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Radyasyon Onkolojisi ve Radyoterapi	4
2.2 Kanser Tedavisinde Radyoterapi	4
2.2.1 Dünyada ve ülkemizde radyoterapinin gelişimi	4
2.3 Radyasyon Biyolojisi	6
2.3.1 Radyasyon biyolojisi prensiplerine göre tümör	6
2.3.2 Radyasyonun hücreleri öldürmesi ve radyasyon biyolojisinde 5R	6
2.3.3 Lineer enerji transferi	7
2.4. Radyoterapi Türleri	8
2.4.1 External (Harici) radyoterapi	8

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.4.2 İnternal (Dahili) radyoterapi	8
2.5 Radyoterapi Teknikleri	8
2.5.1 Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART).....	8
2.5.2 Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT).....	9
2.5.3 Stereotaktik radyoterapi (SRT)	9
2.6 CyberKnife Robotik Radyocerrahi Sistemi	9
2.7 CyberKnife Tedavi Planlama Süreci.....	12
2.8 CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi ile Tedavi Yaklaşımı.....	14
2.8.1 Radyocerrahi endikasyonları.....	14
2.8.2 CyberKnife® sistemine özgü izleme algoritmaları.....	15
2.9 CyberKnife Tedavi Cihazında Tedavisi Yapılabilen Kanser Türleri.....	22
2.9.1 Akciğer kanseri	22
2.9.2 Lokalize prostat kanseri	24
2.9.3 Yumuşak doku ve kemik sarkomları	25
2.9.4 Beyin tümörleri	25
2.9.5 Hepatoselüler kanser	28

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
3.1 Tez İçin Gerekli Cihazlar ve Malzemeler.....	30
3.1.1 Tez için gerekli cihazlar.....	30
3.1.2 Tez için gerekli malzemeler.....	30
3.2 Accuray CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Cihazı.....	30
3.3 Tezin Yöntemi ve Amacı.....	31
3.4 Lineer Kuadratik Model ile Eşdeğer Doz ve BED Hesabı.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	41
ÖZGEÇMİŞ.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Dünya kanser istatistikleri	2
2.2 Dr. Cemil Topuzlu Paşa Op. Dr. Rasih Emin Bey, Dr. Süfyan Bey	6
2.3 CyberKnife Robotik Radyocerrahi sistemi.....	10
2.4 CyberKnife lineer akseleratör sistemi.....	11
2.5a CyberKnife termoplastik maske	12
2.5b Gammaknife stereotaktik çerçevesi	12
2.6 Radyoterapide hedef volümler.....	13
2.7 BT Görüntüsünde tümör ve kritik organ volümleri	14
2.8 6 Boyutlu (6d) kafatası izleme algoritması tedavi ekranı görüntüsü	16
2.9 CyberKnife anlık görüntüleme sistemi	17
2.10 Kontur - Omurga izleme hacmi (yeşil renkli kontur)	18
2.11 X-Sight Spine izleme algoritması	18
2.12 CyberKnife özel hasta yeleşği.....	19
2.13 Hasta yeleşği üzerindeki LED'ler	20
2.14 Fiducial izleme algoritması işaretleyicileri.....	20
2.15 Fiducial	21
2.16 Akciğer kanseri tedavi planlama görüntüsü - 1	22

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.17 Akciğer kanseri tedavi planlama görüntüsü - 2.....	22
2.18 Prostat tedavi planlama görüntüsü.....	24
2.19 Akustik nörinom tedavi planlama görüntüsü	26
2.20 Metastatik beyin tümörü tedavi planlama görüntüsü - 1	27
2.21 Metastatik beyin tümörü tedavi planlama görüntüsü - 2.....	28
2.22 Hepatoselüler kanser tedavi planlama görüntüsü	29
3.1 CyberKnife tedavi cihazının bölümleri	31
3.2 Radyasyon dozu-LET değeri- α / β ilişkisi.....	33
4.1 Farklı lezyonların toplam hasta sayısı içerisindeki yüzdeler dağılımı ...	34
4.2 Tüm tedaviler için izleme algoritmaları oranı	35

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1 İncelemeye alınan tüm tedavilerin doz ve fraksiyon retrospektif analizi	35
4.2 İncelenen tüm tedavilerdeki lezyonlara ait hacimlerin retrospektif analizi....	36
4.3 Sıklıkla kullanılan fraksiyonasyonlara ait BED ve EQD değerleri	36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
α	Alfa
β	Beta
ALP	Alkaleen fosfataz
Na	Sodyum
<u>Kısaltmalar</u>	
ABTA	American Brain Tumor Association
ACS	American Cancer Society
BT	Bilgisayarlı Tomografi
FDA	Food and Drug Administration
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGRT	Intensity – Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity – Modulated Radiation Therapy
LED	Light Emitting Diode
M.Ö.	Milattan önce
M.S.	Milattan sonra
MSG	Medicana Sağlık Grubu
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİKısaltmalar (devam)

ROI	Region of Interest
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
THSK	Türk Halk Sağlığı Kurumu
TROD	Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Terapisi

1) GİRİŞ

Günümüzde kanser görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Kanser tanısı koyulduktan sonra önemli olan, en kısa sürede uygun tedavi ile birlikte kaliteli bakım sağlayabilmektir. Kanser, bu gün itibarıyla gelişen tedavi seçenekleri sonucu ölümcül bir hastalık olmanın dışında kronik bir hastalık halini almıştır.

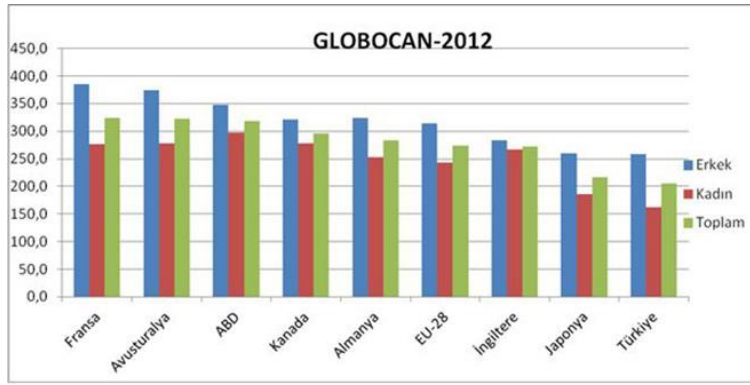
Kanser teriminin ilk defa Hipokrat tarafından (M.Ö. 460-377) organizmanın şifa bulmayan yeni yapılanmaları için kullanıldığı görülmektedir. Vücut yüzeyinde büyüyen ve genellikle ülserle neden olan, kırmızı, sıcak, ağrılı, diğerlerinden farklı karakterde olup daha yavaş büyüyen şişliklere Hipokrat, “karkinos” ya da “karkinoma”, Galen (M.S. 2. yüzyıl) ise yengece benzettiği görünümü nedeniyle “kanser” adını vermiştir. Diğer bir yoruma göre bu adlandırma, kanser ağrısının, yengeç ısırması ile oluşan, ortadan çevreye doğru yayılan kemirici tarzdaki ağrıya benzerlik göstermesi nedeniyledir (Atıcı, 2007).

1761 yılında Giovanni Morgagni tarafından hastaların ölüm nedenlerini bulmak için yapılan otopsi çalışmaları sırasında ortaya çıkan patolojik bulgular kanser çalışmalarında bilimsel onkolojinin temelini oluşturmuştur. Bu dönemde yapılan çalışmalarda ünlü İskoç cerrah John Hunter (1728-1793) bazı kanser türlerinin cerrahların kararına bağlı olarak ameliyat ile tedavi edilebileceğini fakat kanserli hücre hareket edebilen bir doku yanında ise ameliyat ile müdahale edilemeyeceğini ileri sürmüştür (ACS, 2014).

19.yy da ise hastalıklı dokular modern mikroskoplar kullanılarak hücresel boyutlarda incelenmiş ve bilimsel onkoloji gelişmiştir. Hücresel patolojinin kurucusu olarak adlandırılan Rudolf Virchow tarafından yapılan çalışmalar ile modern patolojik kanser çalışmalarının bilimsel temelini oluşturulması sağlanmıştır (ACS, 2014).

Hipokrat'tan bu yana yüzyıllardan beri birçok bilim insanının; genetiği ve tedavisi üzerine çalışmalar yaptığı kanser hastalığı, gerek radyobiyojisi gerekse de çalışma alanının genişliği sebebiyle başlı başına bir araştırma dalı haline gelmiştir. Bu yönde ilerleyen çalışmalar sonucu yapılan yeni tahminlere göre dünyada yeni tanı alan kanserli hasta sayısı ve kanserden kaynaklanan ölümler bir önceki tahminlere göre artmıştır. Dünya kanser veri tabanı GLOBOCAN (Global Cancer) 2012 verilerine göre dünyada 2008 yılında 12,7 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş ve 7,6 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşmişken, 2012

yılında toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir (IARC, 2013). Her yıl kanser tanısı konulan kişilerin sayısının yaşlanan nüfusla beraber 2030 yılına gelindiğinde dünya genelindeki şu anki sayısının neredeyse iki katına çıkacağı ön görülmüş ve insan genetiği üzerindeki çalışmalar yetişkinlerde görülen kanser hastalığının sadece % 5-10 kadarının genetik miras nedeniyle olduğunu göstermiştir. Kanserlerin % 90'ından fazlasının kimyasallara ve radyasyona endojen veya eksojen olarak maruz kalma nedeniyle meydana gelmekte olduğu ve bu maruziyetin büyük bir kısmının sigara dumanına maruz kalma gibi önlenemez olduğu ortaya konmuştur (Parker, 2014).



Şekil 2.1 Dünya Kanser İstatistikleri, 2012

(<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>)

Kanser tedavisinde bugüne kadar çeşitli stereotaktik radyocerrahi (SRC) sistemleri kullanılmakta ve önemli bir yer tutmaktadır. En sık kullanılmış olanlar ise kobalt kaynaklı sistemler (Gamma Knife) ve modifiye edilmiş lineer akseleratörlerdir. Bu sınıfın en gelişmiş ürünlerinden biri de CyberKnife Robotik Radyocerrahi Sistemi' dir (Anadolu, 2010). CyberKnife' in en önemli özelliğini hastanın çevresinde çeşitli açılarda hareket edebilmesi oluşturmaktadır. Hastanın ayrıntılı biçimde MR görüntülemesi yapıp tomografisi çekilebilmekte, gerekirse PET/BT yapılabilmektedir. Bunların hepsi üst üste çakıştırılarak, her kesitte tümör, yakındaki duyarlı organlar ve dokular tek tek işaretlenebilmektedir (Anadolu, 2010).

CyberKnife sisteminde de tümöre verilen doz ile tümör büyüklüğü arasındaki ilişki çok önemlidir. Bu sebeple bu tez çalışmasında; CyberKnife cihazı ile tedavi edilen hastalara ait veriler; lezyon türü, yeri ve hacmi ile bu lezyonlara verilen doz değerlerine göre gruplandırılacaktır. Bu doz değerlerine ait

BED ve EQD değerleri oluşturularak, lezyon hacmi ile bu hacimlere uygulanan eşdeğer doz miktarları istatistiksel olarak SPSS istatistik programı yardımıyla ilişkilendirilecektir. Bu sayede de lezyon hacmine göre verilen doz ile uygulanan tedaviye ait fraksiyon sayısı incelenerek, lezyon byklğine göre hangi fraksiyone tedavilerin hangi lezyonlarda tercih edilebileceğinin ortaya konması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Radyasyon Onkolojisi ve Radyoterapi

Radyasyon Onkolojisi iyonlaştırıcı radyasyonun tek başına veya diğer tedavi modelleri (cerrahi, kemoterapi) ile birlikte kanserli hastaların (diğer bazı kanser dışı habis (kötü huylu) olmayan hastalıklar da dahil) tedavisinde uygulandığı ve tedavi edici radyasyonun biyolojik ve fiziksel temelini araştırdığı bir disiplindir. Radyoterapi ise iyonlaştırıcı radyasyonların malign tümörü olan (bazen benign tümörlü durumlar) hastalarda kullanıldığı bir tedavidir. Radyoterapinin amacı; tanımlanmış tümör hacmine, tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya en az zarar verecek şekilde, yüksek doğrulukla ölçülmüş radyasyon dozunu vermek ve bu sayede tümör içindeki hastalıklı hücrelerin ileri hücre bölünmelerini veya çoğalmalarını devamlı olarak durdurmak, tümörün yok olmasını sağlamak, hayat kalitesini ve kanserli hasta sağ kalımını artırmaktır (Dirican, 2001).

2.2 Kanser Tedavisinde Radyoterapi

2.2.1 Dünyada ve ülkemizde radyoterapinin gelişimi

Bir asır önce yapılmış olan üç önemli buluşun insanoğlu için tıp alanındaki önemi çok büyüktür. Wilhelm Conrad Röntgen, 8 Kasım 1895 günü öğleden sonra laboratuvarında çalışırken gözlemlediği ilginç fenomenin, dünya bilimine neler kazandıracaklarını henüz kendisi de bilmemekteydi. Buluşunu 28 Aralık 1895 günü, Würzburg Tıbbi Fizik Derneğine " Yeni Bir Işın tipi; Preliminer Bildiri " başlıklı ilk yazısıyla bildirmiştir (TROD, 2014).

İkinci önemli buluş ise 1896'da Fransa'dan gelmiştir. Bir fizik öğretmeni olan Antoine Henri Becquerel uranyum tuzları üzerinde çalışarak Mart 1896' da doğal radyoaktiviteyi bulmuştur. "Fosforesan Maddelerden Yayılan Görülebilir Radyasyon " isimli makalesi ile bu çalışmasını yayınlamıştır (TROD, 2014).

Üçüncü önemli buluş ise 1898'de Pierre ve Marie Curie'nin radyoaktif maddeler olan polonyum ve radyumu bulmasıdır. Bu buluş 26 Ocak 1898'de Paris Bilimler Akademisi'nde sunuldu. Bu ana buluşları, radyoaktivite ve ışınların fiziksel özellikleri ile ilgili yoğun çalışmalar takip etmiştir. 1897'de Rutherford uranyumdan çıkan alfa ve beta ışınlarını keşfetmiş, 1898'de Villard radyumdan

çıkan ışınların X-ışınları ile ayrı özellikte olan foton ışınları olduğunu göstermiştir (TROD, 2014).

Radyasyon onkolojisi tarihinin başlangıcı olarak 19 Aralık 1899 günü kabul etmek doğru olacaktır. Stenbeck ve Siegren o tarihte Stockholm’ de 9 ay içinde 99 fraksiyon kullanarak burun sırtı derisindeki, histolojik olarak bazal hücreli karsinom tanısı konmuş olan bir lezyonu X ışınları ile tedavi ettiklerini ve tamamen iyileştirdiklerini bildirmişlerdir (Dinçer, 2001). Bunu izleyen yıllarda ışınların tedavi edici özelliklerini gösteren çalışmalar hızlanmıştır. Amerika’ da 1902 yılında Senn lösemide, aynı yıl Pusey Hodgkin hastalığında radyoterapi (RT) etkinliğini göstermiş ve meme kanserinde postoperatif adjuvan RT kullanmaya başlamıştır (Eyiler, 2006).

Alexander Graham Bell 1903 yılında radyumun toz halinde cam tüplerin içerisine konmasını ve bunun “ kanserin tam ortasına konulmasını ” önermiştir. Böylelikle klinik, fizik ve radyobiyojinin bir arada ilerlediği yoğun bir gelişme süreci izlenmiştir (Eyiler, 2006). 1901 yılında Dr. Danlos tarafından Saint Louis Hastanesi (Paris – Fransa)’ nde ilk defa cilt brakiterapisi yapılmıştır. 1952 yılında ilk Linac cihazı Stanford, Kaliforniya’da, 1971’ de ise ilk bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı Hounsfield tarafından İngiltere’ de kullanılmıştır. 1990’ da ilk olarak Amerika’ da IMRT tekniği kullanılmış, 1994’den sonra ise IGRT, robotik kollu cihazlarla tedavi gibi ileri teknoloji yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır (Çetinkaya, 2013). Işınların toplam dozu, uygulama süreleri, yan etkiler, fraksiyonasyon ve teknikle ilgili gelişmeler tüm dünyada 20. yüzyılın ilk yarısında olmuştur (Eyiler, 2006).

Ülkemizde ise tanısal amaçlı çalışmalar 1897 yılında işlerliğe girmiştir. İlk tıbbi uygulama ise Türk-Yunan savaşı sırasında yaralanan bir erin elindeki şarapnel parçasının yerinin çekilen bir film ile saptanması ve cerrahi yolla çıkarılması ile gerçekleşmiştir. Bu dönemde yurtdışından ithal edilen röntgen makineleri bazı hastanelere tanısal amaçla kurulmuşlardır. Operatör Dr. Cemil Topuzlu Paşa, Dr. Rasih Emin Bey, Dr. Süfyan Bey kanser hastalarını X ışınları ile tedavi etmeye başlamışlardır. Bunu izleyen yıllarda zamanın modern aygıtları ile Haseki Devlet hastanesinde Dr. Suphi Neşet, Vakıf Gureba hastanesinde Dr. Şükrü Derviş ve Gülhane hastanesinde Şükrü Beyler tanı çalışmalarını yürütmüşlerdir (Şekil 2.2) (Dinçer, 2001).



Şekil 2.2 a) Op. Dr. Cemil Topuzlu Paşa, b) Op. Dr. Rasih Emin Bey, c) Dr. Süfyan Bey
(<https://www.trod.org.tr/hakkimizda.php?id=127>)

Bin dokuz yüz yetmişli yıllara kadar İstanbul Üniversitesi Radyoloji anabilim dalı içerisinde etkinliklerine devam eden radyoterapi disiplini 1974 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde ayrı bir bilim dalı olarak çalışmaya başlamıştır (Dinçer, 2001).

2.3 Radyasyon Biyolojisi

2.3.1 Radyasyon biyolojisi prensiplerine göre tümör

Tümörler kötü huylu hücrelerden oluşan kitlelerdir. Radyoterapinin genel hedefi yerel kontroldür. Yerel kontrol hücrelerin yaşatılması gerektiği anlamına gelmemektedir (tümörün olduğu bölgeden uzak bir dokuda meydana gelen metastaz gibi). Bu sebeple tümör hücrelerinin doğrudan veya dolaylı bir şekilde yok edilmeleri gerekmektedir (Brady and Perez, 2008).

2.3.2 Radyasyonun hücreleri öldürmesi ve radyasyon biyolojisinde 5R

Radyasyon etkisiyle hücrelerin ölmesi; DNA zincirindeki kırılmalar sonucu hücrelerin kendi kendilerini yenileyebilme yeteneklerini kaybetmeleri anlamına gelmektedir. Radyasyona maruz kalan tümörün DNA yapısı bozulur ve tümörlü hücrenin popülasyonu etkilenir. Sonsuz yenilenebilme yeteneklerini kaybeden hücreler bir süre için metabolik faaliyetlerini yerine getirseler de ölü hücre olarak tanımlanırlar (Brown et al., 2013).

Radyoterapinin biyolojik temeli üzerine yüz yıla yakın bir süren yapılan araştırmalar sonucunda, radyoterapinin tümör hücreleri üzerindeki kritik etkilerinin saptanabilmesi için 5 faktör ortaya çıkarılmıştır. Bu faktörler 5R olarak adlandırılır (Brown et al., 2013).

- 1- *Repair of sublethal cellular damage* - Öldürücü olmayan hücre hasarı tamiri
- 2- *Repopulation of cells after radiation* - Radyasyondan sonra hücre sayısı artışı
- 3- *Redistribution of cells within the cell cycle* - Hücre döngüsü içindeki hücrelerin yeniden dağılımı
- 4- *Reoxygenation of the surviving cells* - Hayatta kalan hücrelerin yeniden oksijenlenmesi
- 5- *Radiosensitivity* - Radyasyon duyarlılığı

Bu faktörlerin ilk dördü Withers tarafından oluşturulmuştur. Fakat daha sonra ortaya çıkan veriler ışığında Seed tarafından beşinci faktör eklenmiştir (Brown et al., 2013).

2.3.3 Lineer enerji transferi

İyonize radyasyonun içinden geçtiği maddede takip ettiği yolun her bir birim uzunluğunda aktardığı enerji miktarına Lineer Enerji Transferi (LET) adı verilir. Radyasyonun içinden geçtiği maddenin yoğunluk birimindeki her bir mikrona düşen KeV ‘‘KeV/mikron’’ ile ifade edilir. LET, farklı radyasyon tiplerinde farklı biyolojik etkinin oluştuğunu sayısal olarak gösteren fiziksel bir parametredir. Düşük LET’ li radyasyon klinik uygulamada pek önemli değildir. Çünkü günümüzde, radyoterapide kullanılan ışınların LET değerleri farkı çok azdır. Sadece yüksek LET’ e sahip nötron, alfa ve beta ışınlarının biyolojik etkinliği biraz daha fazla olup farklılık gösterir. Bu nedenle radyoterapide Rölatif Biyolojik Etkinlik (RBE) kavramı ortaya çıkmıştır. Çünkü değişik LET’ li ışınların genellikle başlangıçtaki etkileri kalitatif olarak benzer (iyonizasyon) olmasına rağmen kantitatif ve sonuçta oluşan biyolojik etkileri farklıdır. Yani eşit dozlarda uygulanan farklı LET’ teki radyasyonlar farklı biyolojik etki oluştururlar. Çoğu hücrel sistemlerde LET arttıkça RBE de artmaktadır (Pak, 2014).

2.4 Radyoterapi Türleri

2.4.1 External (Harici) radyoterapi

Harici yolla verilen radyasyonun giriş kapısı (portal) genellikle vücut yüzeyleridir. Bu uygulamada radyasyon bazı durumlarda ve elektron tedavisi uygulamasında tek yönden, tek alandan verilebilir. Ancak X ve gamma gibi penetran ışınlar uygulandığında tümör çevresindeki normal dokuları korumak üzere karşılıklı paralel iki alandan veya çoklu (3–4 veya daha fazla) alandan verme gereği ortaya çıkmaktadır (Pak, 2001).

2.4.2 İnternal (Dahili) radyoterapi

Harici radyoterapide radyasyon kaynağı ile hasta arasında belli bir mesafe vardır. Makroskopik tümör alanı, mikro düzeyde yayılım olabilecek komşu dokular ve subklinik hastalığın olduğu alanlar emniyet marjıyla tedavi alanına alınır. Amaç homojen bir doz dağılımı sağlanmasıdır. Doz kısıtlayıcı faktör çevredeki normal doku ve organlardır. Dahili radyoterapi (brakiterapi) ise radyasyon kaynağının hedef alanı içine veya yakınına yerleştirilmesi esasına dayanır. İlk kez 1901 yılında Dr. Donloj bir miktar radyumu yüzeysel aplikatörlere yerleştirerek deri lezyonlarının tedavisinde uygulamıştır. Bu metodun avantajı, komşu dokularda tolerans dozunun üzerine çıkmadan primer tümör bölgesine çok yüksek dozda radyoterapi uygulanabilmesidir. Radyoaktif kaynağın çevresinde doz oranları çok yüksek olmasına rağmen birkaç cm' de doz hızla düştüğünden komşu yapılar korunmuş olur (Çakmak vd., 1992).

2.5 Radyoterapi Teknikleri

2.5.1 Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)

Geleneksel harici radyoterapide tedaviler, alan üzerine homojen olarak dağılmış ışınlarla gerçekleştirilmektedir. YART homojen olmayan radyasyon akısına sahip alanlar kullanılarak uygulanan bir tekniktir. YART uygulamalarında radyasyon yoğunluğu demet boyunca değişmektedir. YART, hedef hacimde 3 boyutlu konformal radyoterapi ile kıyaslandığında daha konformal doz dağılımı sunar. Hedef ve kritik organ arasında keskin bir doz düşüşü sağlamasından dolayı kritik organ dozları daha düşüktür. Böylece YART ile hedef hacimde daha yüksek

dozlara çıkılabilir. Prostat kanseri tedavisinde lokal kontrol yüksek dozlarda sağlanabildiğinden dolayı YART ile tedavi başarısı artmıştır (Yalçın, 2012).

2.5.2 Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT)

Üç boyutlu konformal radyoterapi tedavisinde (3BKRT), hastanın çekilmiş olan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü üzerine, hedef hacmin iki boyutlu bağımsız kesitler halinde planlanmasıyla oluşturulan tedavi şeklidir. 3BKRT’ de amaç; 3B anatomik bilgi ve doz dağılımları ışığında hedef hacme yeterli olan doz miktarı verilirken normal dokuların minimum doza maruz kalmalarını sağlamaktır. Konformal doz dağılımı kavramı hedef hacme maksimum, normal dokulara minimum dozun dağılmasıdır. Bu yüzden 3B konformal radyoterapi tedavisinde istenilen sonuçların elde edilebilmesi hem biyolojik hem de fiziksel veriler ile bağlantılıdır (Kahn, 2003).

2.5.3 Stereotaktik radyoterapi (SRT)

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), hedef hacme tek seansta görüntü kılavuzluğunda radyasyon verilmesini, komşu yapıların ise minimum düzeyde etkilenmesini ve görüntüler yardımıyla hedef hacmin tam ve doğru olarak belirlenebilmesini sağlar. Radyocerrahi terimi, 1940’lı yıllarda orta-voltajlı X-ışınları parçacık hızlandırıcılarla beyindeki lokusların tedavileri üzerine çalışan Lars Leksell tarafından ilk olarak 1951 yılında kullanılmıştır (Podgorsak, 2005). Eğer tek fraksiyonda uygulanırsa stereotaktik radyocerrahi, birden fazla fraksiyon ile uygulanırsa stereotaktik radyoterapi (SRT) adını alır. SRT’ de daha düşük fraksiyon dozları birden fazla seansta uygulanır. SRT ile yüksek doz alan normal doku bölgesinin hacmi azalır ve böylece radyasyon duyarlılığı fazla olan yapılar korunarak radyoterapinin geç dönem etkileri önlenmiş olur. SRC ve SRT uygulamalarında kullanılan radyasyonun ağır yüklü parçacıklar, kobalt kaynaklı gama ışınları ve mega-voltajlı X-ışınları olarak üç türü bulunmaktadır (Kahn, 2003).

2.6 CyberKnife Robotik Radyocerrahi Sistemi

CyberKnife ilk olarak 1987 yılında Stanford Üniversitesi Hastanesinde beyin cerrahisi olarak çalışan Dr. John Adler ve ekibi tarafından, vücudun herhangi bir yerindeki tümörün tedavisini yüksek hassasiyetle gerçekleştirebilmek için geliştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda 1987 yılında Accuray şirketi kurulmuştur.

Şirket 1999 yılında CyberKnife cihazı ile baş, boyun ve omurga tümörlerinin tedavilerini gerçekleştirebilmek için FDA (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi) onayını almıştır. 2001 yılında ise tüm vücut tümörleri için FDA tarafından şirkete onay verilmiştir (Gibbs, 2006; Miller, 2014).

CyberKnife Robotik Radyocerrahi sistemi doğruluğu kanıtlanmış geleneksel radyocerrahi sistemlerinin sınırlamalarına karşı ortaya çıkmıştır. Geleneksel radyocerrahinin aksine CyberKnife sisteminde; hedef lezyonun yerini kesin tespit edebilmek için gerçek zamanlı görüntüleme sistemi ve doğru doz dağılımını sağlayabilmek için yüksek hızlı robotik kol mevcuttur (Gibbs, 2006). CyberKnife sistemi birbirine dik ve tedavi sırasında gerçek zamanlı olarak çalışan iki adet X-ışını kamerası ile görüntü klavuzluğu ile doz dağıtımında yenilikçi bir yaklaşım sağlamaktadır (Şekil 2.3). Bu yaklaşımın sağladığı avantajlar:

- Görüntü klavuzluğunda gerçek doz dağılımı
- İntrakranyal kötü huylu tümörlerde fraksiyonasyon ile tedavi imkanı
- Ekstrakranyal spinal lezyonlarda, iskelet sistemi referans alınarak tedavi imkanı
- Fudicial (Altın Marker) yardımıyla prostatta tedavi imkanı
- Hareketli organlardan ya da hasta hareketlerinden kaynaklanan hataların tedavi sırasında giderilebilmesi (Podgorsak, 2005).

CyberKnife sistemi 6 eklemlilik endüstriyel robot üzerine yerleştirilmiş 140 kg. lineer hızlandırıcı (10^4 MHz) ve 6 yönde hareket edebilen robotik hasta yatağından oluşmaktadır. Robot hassasiyeti 0,2 mm' dir (Podgorsak, 2005).



Şekil 2.3 CyberKnife Robotik Radyocerrahi Sistemi

(<http://www.cyberknife.com.tr/galeri.php>)

Tedavi sırasında robotik kolun hassas hareketi ile ışın kaynağı 1200 farklı noktada durabilir, dönebilir ve tedavi öncesi planlama ile hedefe çok sayıda ışın verilerek değişik noktalardan ışınlama olanağı sağlar. Ufak boyutlu olan doğrusal hızlandırıcı, X-band kavite magnetron (9,5 GHz), duran dalga ve çift yanlı hızlandırıcı dalga kılavuzu kullanarak 400/ 600/ 800 MU/dak doz hızlarında 6 MV X-ışını oluşturur (Şekil 2.4) (Kıngır, 2013).



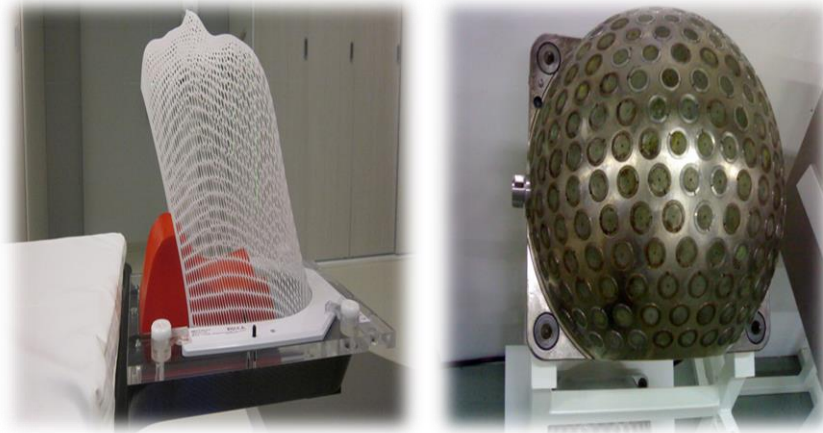
Şekil 2.4 CyberKnife Lineer Akseleratör Sistemi

2.7 CyberKnife Tedavi Planlama Süreci

CyberKnife tedavi süreci; hastalarda tümörlü dokular ile normal doku ve organların değerlendirilmesi ile başlamaktadır. Bu değerlendirme hastanın radyoterapi ile tedavi sürecinin planlanması için en önemli basamaktır. Daha sonra Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) gibi görüntüleme işlemleriyle tümör yerleşiminin görüntülenmesi amaçlanmaktadır. Fakat burada öncelikli olarak tercih edilen sistem, ‘‘Uzaysal Doğruluk’’ olarak adlandırılan, görüntülenmek istenen bölgenin uzaydaki diğer noktalarla ilişkisinin doğru ve kesin kaydedilmesi işleminin daha iyi yapılabilmesinden dolayı BT’ dir. MR, birçok tümörü ve normal dokuyu daha iyi görüntüleyip ayırt edebilmesine rağmen oluşan artefaktlar ve ‘‘Uzaysal Eğrilik’’ nedeniyle tercih edilmemektedir (Akfırat ve Kurtman, 2001).

CyberKnife ile tedavi edilecek hastaya, 1 mm tarama kalınlığındaki kesitlere sahip BT görüntüleme işlemi uygulanmaktadır (Accuray, 2010). Başka tedavi cihazlarında bu kalınlık duruma göre 2-8 mm arasında olabilmektedir (Akfırat ve Kurtman, 2001). CyberKnife ile tedavinin hassaslığı da bu sayede daha BT çekiminden itibaren fark edilmeye başlanır. Ancak her tedavi cihazında olduğu gibi CyberKnife ile tedavide de BT çekimi esnasında hastanın immobilizasyonu (sabitleme) çok önemlidir. Her ne kadar iç organ hareketlerini kontrol etmek zor olsa da, eksternal (dışsal) olarak uygulanan immobilizasyon araçları, tedavi sırasında hasta hareketlerini en aza indirgemektedir (Akfırat ve Kurtman, 2001).

CyberKnife ile tedavi işlemi sürecinde gerek BT çekimi gerekse de tedavi esnasında bazı immobilizasyon gereçleri kullanılmaktadır. Özellikle intrakranial patolojilerin tedavisinde diğer radyocerrahi sistemlerinde kafatasına lokal anestezi uygulanarak çivilerle sabitlenen bir çerçeve kullanılırken (Şekil 2.5.b) CyberKnife cihazında termoplastik maske kullanılmaktadır (Şekil 2.5.a). Bu sabitleme hastaların daha kolay tolere edebileceği bir yöntem olmakla birlikte aynı zamanda diğer radyocerrahi sistemlerinde yan etkilerden çekinerek tedavi edilemeyen büyük tümörlerin 2-5 fraksiyonda, dozu günlere yayarak tedavi edilmesi sağlanmaktadır. Ekstrakranial patolojilerde de robotik sistem intraoperatif görüntüleme sayesinde hareket eden tümörleri milimetrenin altında bir hassasiyetle takip ederek tedaviyi gerçekleştirilmektedir (MSG, 2014).



Şekil 2.5 a) CyberKnife Termoplastik Maske b) Gamaknife Stereotaktik Çerçevesi

(<http://cyberknife.bonsait.fi/>)

Ayrıca CyberKnife ile tedavide hasta yatış pozisyonunu tedavi süresince stabil kılmak amacıyla vakum yataklar da kullanılabilir.

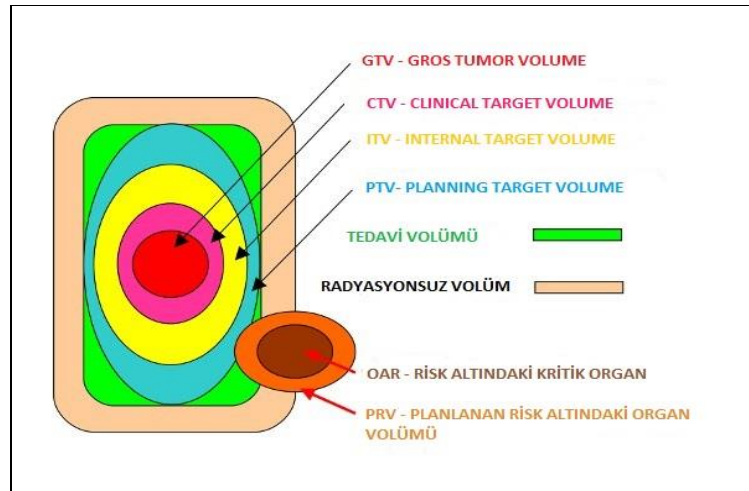
Tüm radyoterapi tedavi planlamalarında olduğu gibi CyberKnife cihazında da radyasyon onkologları tarafından hedef tanımlanması gerekmektedir. Elde edilen BT görüntüleri bazen tek başına bu işlem için yeterli olabilirken; bazen de bu görüntüler PET ve MR görüntüleriyle füzyon yapılarak kullanılabilir. Radyasyon onkoloğu bu görüntüleri kullanarak normal doku ve organlar ile tümörü konturlar. Hedef volümleri çeşitli şekillerde çizebilirler (Akfirat ve Kurtman, 2001).

Gros Tumor Volume (GTV): Anormal büyümüş rejyonel lenf nodları dahil tüm bilinen gros hastalıklar olarak tanımlanmıştır. Bu tarif nedeniyle potansiyel gros hastalık olarak kabul edilen her şey için maksimum ölçüleri veren tomografik pencere ve düzey uyarlamaları denilebilir.

Clinical Target Volume (CTV): GTV + Potansiyel mikroskopik hastalık yayılım bölgelerini içerir.

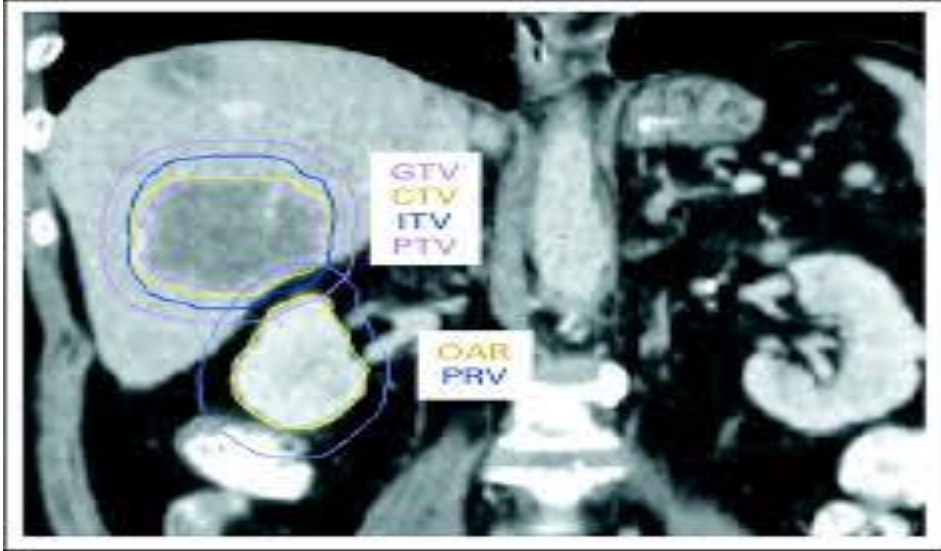
Internal Target Volume (ITV): Harekete bağlı değişimleri içerecek şekilde CTV' nin belli bir içsel marj (IM-Internal Margin) ile genişletilmesidir.

Planning Target Volume (PTV): Tedavi sırasındaki nefes alma gibi anatomik hareket varyasyonlarını içerecek şekilde ITV' nin kurulum marjının SM (Setup Margin) ile genişletilmesiyle oluşur (Şekil 2.6 ve 2.7) (Pak, 2001).



Şekil 2.6. Radyoterapide Hedef Volümler

(<http://oncoradiothparc.fr/plateau-technique/technologies/>)



Şekil 2.7 BT Görüntüsünde Tümör ve Kritik Organ Volümleri

<http://jco.ascopubs.org/content/25/8/931/F1.large.jpg>

2.8 CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi ile Tedavi Yaklaşımı

2.8.1 Radyocerrahi endikasyonları

Kranyal radyocerrahi endikasyonları

1. Damarsal patolojiler

- Arteriovenöz Malformasyonlar
- Kavernomalar

2. Tümörler

Benign Tümörler

- Akustik Nörinomlar
- Meningiomalar
- Pineal ve Pitüiter Tümörler

Malign Tümörler

- Glial Tümörler ve Astrositomalar
- Düşük Dereceli Tümörler
- Metastatik Beyin Tümörleri

3. Fonsiyonel Bozukluklar

- Trigeminal Nevralji
- Esansiyel Tremor (Kasların istemsiz kasılması)
- Parkinson Tremoru
- Epilepsi
- Cluster tipi başağrısı
- Obsesif Kompulsif bozukluklar

Vücut radyocerrahisi endikasyonları

1. Primer ve Metastatik Akciğer Tümörleri
2. Primer ve Metastatik Karaciğer Tümörleri
3. Pankreas Kanseri
4. Primer veya Metastatik Spinal Tümörler
5. Prostat Kanseri
6. Böbrek Tümörleri (Başer, 2011)

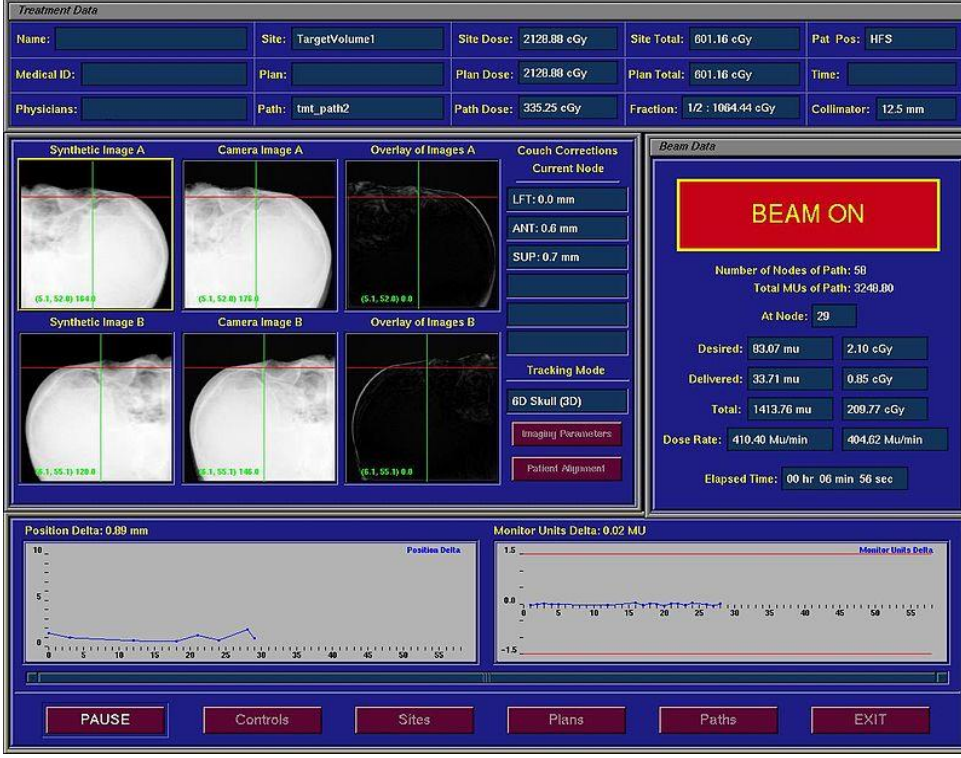
2.8.2 CyberKnife® sistemine özgü izleme algoritmaları

- 6D Skull™ İzleme Algoritması
İntrakranyal ve ekstrakranyal tümörlerin tedavisinde kullanılır.
- X-Sight™ Omurga İzleme Algoritması
Spinal tümörler, yumuşak doku ve kemik sarkomları, omur iliğe yakın akciğer tümörleri ve diğer tümörlerin tedavisinde kullanılır.
- X-Sight™ Akciğer İzleme Algoritması
Hareketli bölgelerde ve omuriliğe uzak akciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılır.
- Fiducial İzleme Algoritması
Prostat ve karaciğer tümörleri ile X-Sight™ Omurga ve X-Sight™ Akciğer İzleme sistemleriyle izlenemeyen akciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılır (Accuray, 2010).

6D Skull™ (Kafatası) izleme algoritması

6D Skull™ İzleme Algoritması, kafatasına göre hareketsiz olarak düşünülen kafa içi yerleşimli ve servikal üçüncü omurgaya kadar olan lezyonların tedavilerinde kullanılmaktadır (Accuray, 2010).

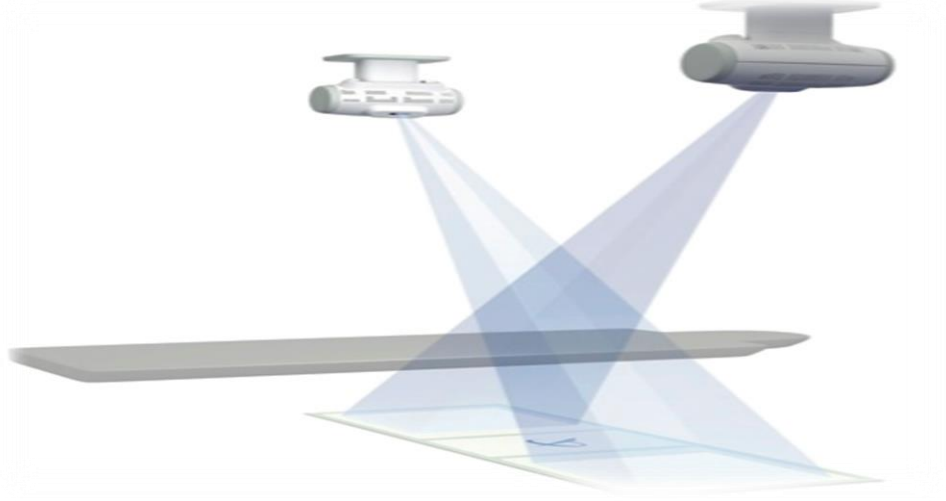
Bu yöntemde Gammaknife cihazındaki gibi invaziv yöntemle hastanın kafatasına bir çerçeve takmak yerine, çok daha zahmetsiz termoplastik maskeler kullanılarak kafatasının immobilizasyonu sağlanmaktadır. Cihazın izleme algoritması kafatası kemiklerini referans alarak, tümörün fizik planlamadan gelen koordinatları ile tedaviyi gerçekleştirmektedir (Accuray, 2010).



Şekil 2.8. 6 Boyutlu (6D) Kafatası İzleme Algoritması Tedavi Ekranı Görüntüsü

(<http://en.academic.ru/pictures/enwiki/54/6DSkull.jpg>)

Şekil 2.8' de de görüldüğü gibi, üstteki üç görüntü 45 derecelik açıyla anlık görüntü alan A kamerasından, alttaki üç görüntü ise yine aynı şekilde çalışan ve A kamerasının tam karşısına yerleştirilmiş olan B kamerasından gelmektedir (Şekil 2.9). İki kamera için de ilk görüntüler tomografiden gelenler olurken ikinci görüntüler tedavi anında anlık olarak alınanlardır. Son görüntüler ise eski ve yeni iki görüntünün üst üste bindirilmesiyle oluşmaktadır. Bu şekilde sayısal olarak eski ve yeni görüntüler arasındaki yüzdelik farklar milimetrik ve açısal olarak ifade edilir, bu değerler güven sınırları içerisindeyse tedaviye devam edilir. Bu işlemler diğer izleme algoritmalarında da benzer şekildedir (Accuray, 2010).

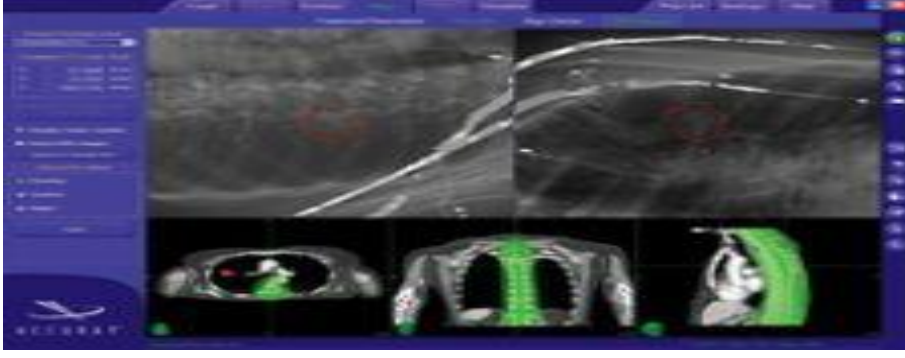


Şekil 2.9 CyberKnife Anlık Görüntüleme Sistemi

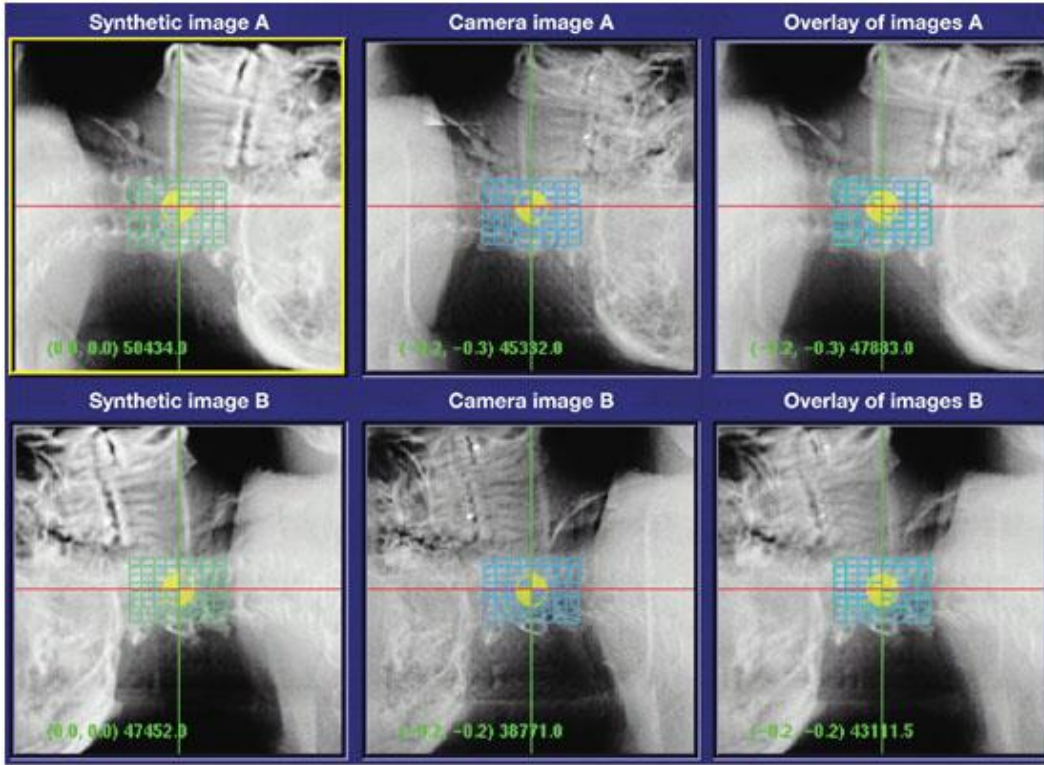
X-Sight™ spine (omurga) izleme algoritması

Bu izleme algoritması fiducial implantasyonuna gerek kalmaksızın hasta konumlandırılması amacına yönelik olarak omurga bölgesinde yer alan özellikle de servikal, torakal, lomber ve sakral bölgelerdeki lezyonlara yönelik izleme yapmaktadır. Genellikle vertebralarda hareketli olmayan deformasyonların izlenmesinde kullanılmaktadır (Accuray, 2010).

Bu izleme algoritmasının kullanılacağı lezyonların fizik planlamalarında, sağlık fizikçisi (radyoterapi fizikçisi), cihazın omurga segmentasyonunu sağlayabilmesi amacıyla BT görüntülerindeki tüm omurgayı içine alacak şekilde Spine Tracking Volume (Kontur-Omurğa İzleme Hacmi) konturlar (Şekil 2.10). Konturlanan bu hacim X-Sight™ Omurğa İzleme Algoritması' nın izleme için kullandığı DRR kesimini sınırlar. Belkemiği kesimlerini tam içine almayan izleme hacmi, tedavi sırasındaki hata olasılığını yükseltir (Accuray, 2010).



Şekil 2.10 Kontur - Omurga İzleme Hacmi (Yeşil Renkli Kontur)



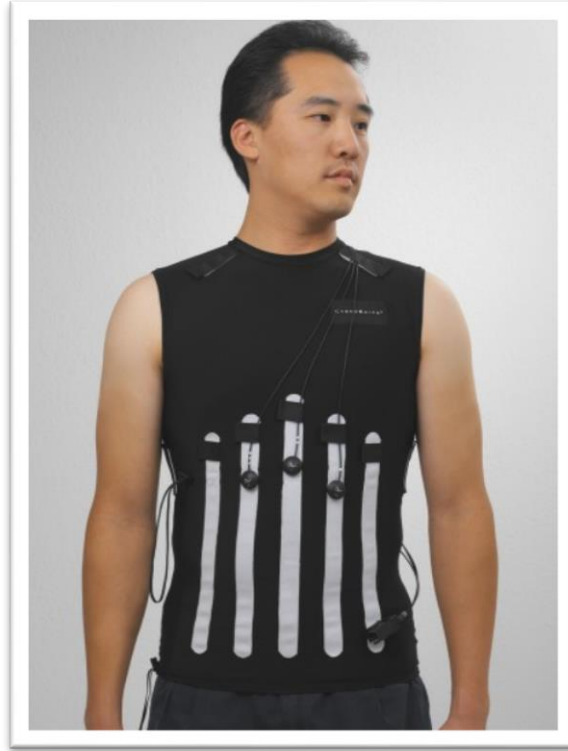
Şekil 2.11 X-Sight Spine İzleme Algoritması

Şekil 2.11’deki görüntüler üzerinde görülen kafes şeklindeki pencereye ROI adı verilir ve doğru biçimde yerleştirilmiş bir görüntüleme merkezini göstermektedir. Bu pencerenin kenarlıkları vertebraları tam olarak içine almalıdır. Şayet ROI çok küçükse ve ilgili iskelet yapılarını yeterli düzeyde kapsamaz ise optimal izleme sonuçlarını elde etmek için ilgili bilgiler hariç tutulur. Eğer ROI çok büyükse de bu kez ROI gereğinden fazla arka plan görüntüsünü içerecektir. Bu durumda da izleme algoritması büyük bir alanı tarayacak ve bu durum tedavi sırasında algoritmayı yavaşlatacaktır (Accuray, 2010).

X-Sight™ akciğer izleme algoritması

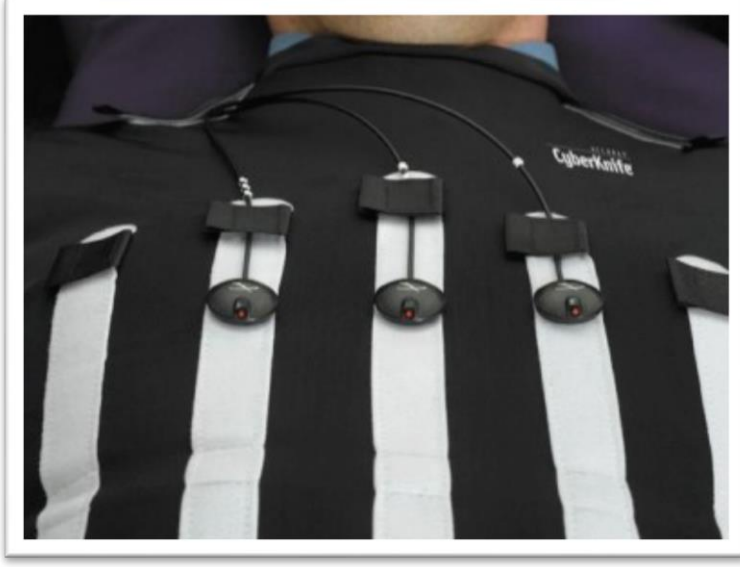
Bu izleme algoritması tümörün hareketiyle birlikte hastanın solunum kalıplarını izlemek amacıyla Synchrony (Senkron) sistemiyle beraber kullanılır. Akciğerin periferal bölgelerinde, konumu X-Işını görüntüleme geometrisindeki projeksiyon görüntülerinde iskelet yapılarınca tümüyle kapatılmamış ve çap boyutları her yönde 15 mm'den büyük olan tümörlerin tedavisinde bu yöntem kullanılır (Accuray, 2010).

Hastaya bu işlem için özel olarak hazırlanmış yeleklerden Şekil 2.12' deki gibi giydirilir ve hasta bu yelek ile tedaviye alınır. Yelek üzerinde bulunan ışıklı LED' ler (Şekil 2.13) tedavi sırasında solunum sebebiyle göğüs kafesi ile beraber hareket eder. Cihaz da bu LED' lere ait konumların o anlık koordinatlarını saptar. Arka arkaya alınan görüntüler sonucunda her görüntü anına ait olarak LED' lerin koordinatları kullanılarak cihaz tarafından bir modelleme oluşturulur. Sonuç olarak da hastanın derin nefes aldığı veya hareket ettiği anlarda tümör koordinatları bu modellemenin dışına çıktığı anda tedavi durur ve modellemeyi yinlemek gerekmektedir (Accuray, 2010).



Şekil 2.12 CyberKnife Özel Hasta Yeleği

(https://www accurayorders.com/media/catalog/product/cache/1/small_image/400x/040ec09b1e35df139433887a97daa66f/s/y/synchrony_vest_basic_26.jpg)



Şekil 2.13 Hasta Yeleği Üzerindeki LED'ler

(https://www accurayorders.com/media/catalog/product/cache/1/small_image/400x/040ec09b1e35df139433887a97daa66f/s/y/synchrony_markers_close_2.jpg)

Fiducial izleme algoritması

Yumuşak doku bölgelerinde bulunan lezyonların tedavisinde kullanılan izleme algoritmasıdır. Fiducial izleme algoritması, yerleştirilen fiducial (altın marker) işaretçilerinin takibi yoluyla tümörlerin izlenmesini sağlar (Şekil 2.14 ve 2.15) (Accuray, 2010).



Şekil 2.14 Fiducial İzleme Algoritması İşaretleyicileri

(https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSSA2Z2VMQaHBfwOAgW5F0_M-wTIFb5PEMiUVsOdSsxorbDKIQQ)



Şekil 2.15 Fiducial

(<http://www.qlrad.org/images/needles.jpg>)

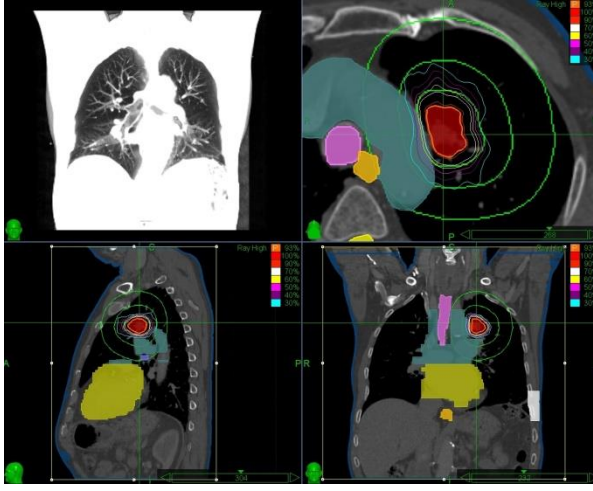
Yumuşak dokuya yerleştirilen bu işaretleyiciler zamanla belli yönlerde hareket edebilmektedir. Bu yüzden implantasyondan sonra en az 7 ile 10 gün beklenmeli ve hastanın tomografisi bu süreden sonra çekilmelidir. Aksi halde işaretleyicilerin tedavi sırasında yerleri değişmiş olabilir ve tedavi uygulaması zorlaşabilir veya yapılamayabilir. En az 3 adet altın işaretleyici ile lezyonun yeri üç boyutlu olarak belirlenebilmektedir. Bu sayıyı arttırmak tedavi sırasında sorunlu işaretleyicilerin yerine diğerlerini kullanma olanağı sunmaktadır. Aksi durumda iki işaretleyici ya da tek bir işaretleyicinin kullanıldığı tedavilerde açılabilir hatalar hesaplanamamaktadır. Her bir işaretleyici birbirine en az 2 cm uzaklıkta ve her birinin arasında da 15 derece açı olmalıdır. İşaretleyiciler lezyonun etrafına ve en fazla 5-6 cm uzaklığa konulmalıdır. Aksi takdirde algoritma düzgün şekilde çalışmayacak ve lezyon koordinatlarını hesaplarken yanlışlıklar yapabilecektir (Başer, 2011).

Fiducial İzleme Algoritması, sıklıkla karaciğer ve prostattaki lezyonların tedavisinde kullanılır. Bunun dışında X-Sight Spine ve X-Sight Lung İzleme Algoritmalarının kullanımına uygun olmadığı akciğer lezyonlarının tedavisinde de bu algoritmadan yararlanır. Fiducial izleme modu, referans DRR görüntülerindeki tümör konumlarının, anlık X ışını görüntüleriyle korelasyonunu kurarak fiducial konumlarını ayırır (Accuray, 2010).

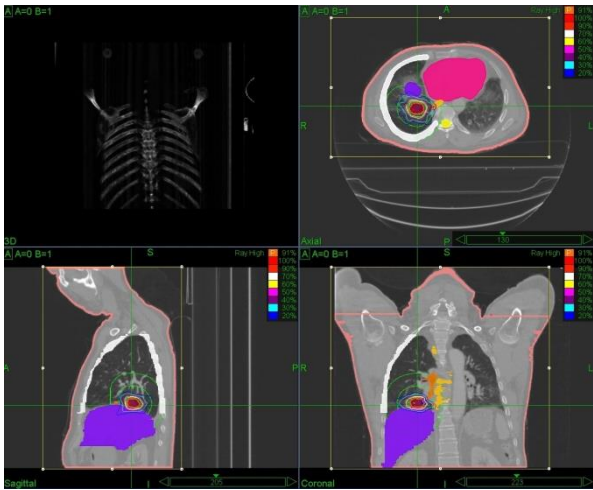
2.9 CyberKnife İle Tedavisi Yapılabilen Kanser Türleri

2.9.1 Akciğer kanseri

Akciğer kanseri kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (Heist, 2009). Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda sıklık açısından 7. sıradadır. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31'i akciğer kanserine bağlıdır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 25'inden akciğer kanseri sorumludur. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı kolon, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır (Damadoğlu, 2007).



Şekil 2.16 Akciğer kanseri tedavi planlama görüntüsü - 1



Şekil 2.17 Akciğer kanseri tedavi planlama görüntüsü - 2

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) kötü klinik seyirle giden, hızla ilerleyen bir tümördür (Aygenel vd., 2005). Akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturur. KHAK' nin “dubbling time” çok yüksektir; bu nedenle çok hızlı büyür. Erken dönemde uzak organ metastazı yaptığı için sistemik bir hastalık kabul edilir. KHAK kemiğe, karaciğere ve karşı akciğere sıklıkla metastaz yapar. Ayrıca KHAK %40'ı bulan beyin metastazı yapar (Altınbaş vd., 2007). Yaygın evrede tedavisiz sağ kalım ortalama 1-3 aydır. Fakat kemoterapi ve radyoterapiye çok iyi yanıt vermektedir. Kombine kemoterapilerle yanıt oranı %80'lere ulaşmaktadır. Tedaviyle sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise 8-11 aya uzamaktadır. Uzun dönemde sağ kalımsa oldukça düşüktür; 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %4 civarındadır (Aygenel vd., 2005). Her türlü kanserde olduğu gibi, bu kanser türünde de uzun dönem sağ kalımı belirleyecek prognostik faktörleri ve tedavilere iyi yanıt verecek kişileri belirleyecek prediktif faktörleri göstermeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Bazıları klinik gözlemlere (yaş, performans durumu, klinik evre vb. gibi), bazıları ise tedavi öncesi bazı laboratuvar parametrelerine bağlı (serum sodyum [Na], ALP vb. gibi) bu prognostik faktörler hastaların sağ kalımını belirlemede kullanılmaktadır (Aygenel vd., 2005).

Hastaların çoğu intratorasik kitle veya yaygın hastalık ile ilgili semptomlarla gelirler. Öksürük, dispne (nefes darlığı), kilo kaybı ve halsizlik en yaygın belirtileridir (Heist, 2009).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin % 80' inden fazlasını oluşturmaktadır. Bu histopatolojik bir belirleme olup üç ana tipten oluşmaktadır (Sequist, 2009).

- a) Adenokarsinom
- b) Skuamoz hücreli karsinom
- c) Büyük hücreli karsinom

Tarihsel olarak skuamoz hücreli karsinom en sık görülen KHDAK tipi olmakla beraber son 35 yıldır adeno karsinom skuamoz hücreli karsinomdan iki

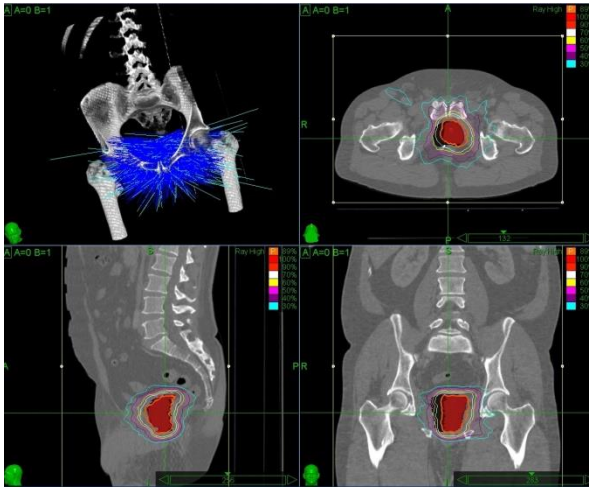
kat fazla ortaya çıkmaktadır. Bu durumun olası nedeni sigaraların bileşimindeki değişikliklerdir (Sequist, 2009).

Hastaların çoğu KHDAK ile hastaneye başvurduğunda semptomları bulunmaktadır. Semptomlar; tümörün yeri ve büyüklüğü, metastaz varlığı ve metastazın yerine göre değişmektedir (Sequist, 2009).

2.9.2 Lokalize prostat kanseri

ABD’de prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebebiyet veren kanserdir. Elli yaşındaki bir erkeğin yaşamı boyunca “latent” prostat kanserine (otopsi kanseri) yakalanma riski % 40 iken, “manifest” (klinik olarak belirti veren) prostat kanseri görülme oranı %9,5 ve bu kanserden ölme olasılığı ise %2,9 olarak hesaplanmaktadır. Tanı konulduktan sonra çeşitli tedavi seçenekleri ve bunlara bağlı komplikasyonlar nedeniyle, prostat kanseri yaşam kalitesi açısından ilgi çekici bir alandır. İlgi odağı olmasının bir diğer nedeni de tanı sonrası beklenen yaşam süresinin oldukça uzun olmasıdır (Eryıldırım vd., 2011).

Prostat kanserini diğer üro-onkolojik hastalıklardan ayıran en önemli özelliği; prostat spesifik antijenin (PSA) tümör belirleyici olarak kullanıma girmesi ve hastalığın biyokimyasal olarak taranması ile erken evrelerde tanı konulabilir bir hastalık haline gelmiş olmasıdır (Yalçın, 2012). Prostat kanseri tercihen bölgesel lenf nodları ve kemiğe yayılır. Klinik olarak kanıtlanmış karaciğer, akciğer ve diğer organ metastazları çok nadirdir.



Şekil 2.18 Prostat Tedavi Planlama Görüntüsü

2.9.3 Yumuşak doku ve kemik sarkomları

Yumuşak doku ve kemik sarkomları pek sık görülmeyen malign hastalıklardır. Yumuşak doku malign tümörleri nadir olmakla birlikte, lipomları da içeren benign tümörlere 100 kat daha sık rastlanır. Yumuşak doku sarkomları genelde 50 yaş çevresinde olmak üzere her yaşta oluşabilirken cinsiyetler arasındaki dağılımı eşittir. En çok görülen kemik sarkomları ise primer kemik sarkomu osteosarkom olup bunu kondrosarkom ve Ewing sarkomu izlemektedir. Osteosarkom ve Ewing sarkomu çocukluk ve büyüme çağlarında oluşurken; kondrosarkom, fibrosarkom ve malin primer kemik sarkomları ise yetişkinlerde oluşur (DeLaney et al., 2009).

Yumuşak doku sarkomları kemik ve kıkırdak doku kökenliler dışında mezodermal dokulardan (yağ, kas, bağ doku ve damarlar gibi) kaynaklanan tüm malin tümörleri kapsar (DeLaney et al., 2009).

Yumuşak doku sarkomlarındaki tedavi başarısı son 25-30 yılda anlamlı bir gelişme göstermiştir. Özellikle cerrahiye ek olarak uygulanan radyoterapi ve kemoterapi bazı yumuşak doku sarkomları olgularının tedavi yaklaşımlarında önemli paya sahiptir (DeLaney et al., 2009).

2.9.4 Beyin Tümörleri

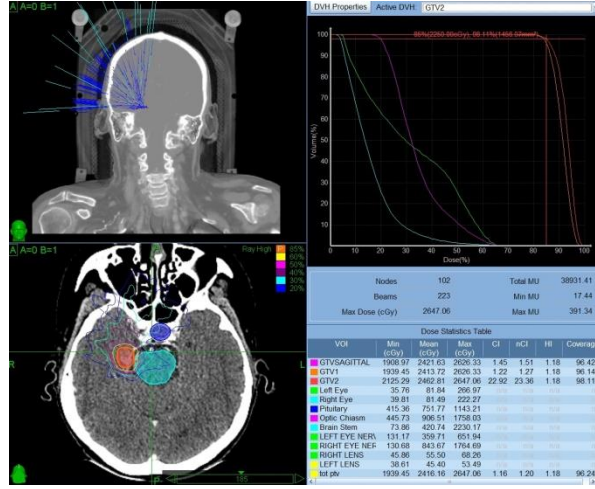
Primer beyin tümörleri

Primer beyin tümörlerinin heterojen biyolojiye sahip ve değişik klinik sonuçlara yol açan 100' ün üzerinde değişik tipleri bulunmaktadır. Tüm dünyada merkezi sinir sistemine ait malin primer beyin tümörlerinin oranı yılda yaklaşık 100.000 de 3' tür. Göreceli olarak nadir görülseler de, primer beyin tümörlerinin orantısız bir morbidite (hastalanmaya) ve mortaliteye (ölüme) neden olurlar. Ölüm oranı yaklaşık olarak % 30' dur (Batchelor and Chi, 2009).

Primer beyin tümürlü hastalarda bulgular ani atak ve belli bir yeri olan veya olmayan nörolojik semptomlar ile gelişir. Belirli fokal özelliği olmayan semptomlar baş ağrısı, kusma, yorgunluk, mental değişiklikler, ruh durumu bozuklukları, denge kaybı, duyu bozuklukları ve kafa içi basınç artışı sendromuna yol açabilir (Batchelor and Chi, 2009).

•Akustik Nörinom

Akustik nörinomlar 8. Kranyal sinirden kaynaklanan ponto-serebellar köşenin ve internal akustik kanalın en sık görülen benign tümörleridir. Bütün intrakranyal tümörlerin % 5-10' unu ve ponto-serebellar köşe tümörlerinin ise % 85-90' ını oluştururlar. Klinik olarak genelde yavaş ilerleyen unilaterale nöro-sensoryal tip işitme kaybıyla ortaya çıkar. Bazen tinnitusa neden olur. Baş dönmesi ve denge bozukluğu gibi vestibüler semptomlar relatif olarak seyrek görülür (Gümele vd., 1995).



Şekil 2.19 Akustik nörinom tedavi planlama görüntüsü

•Hipofiz Tümörleri

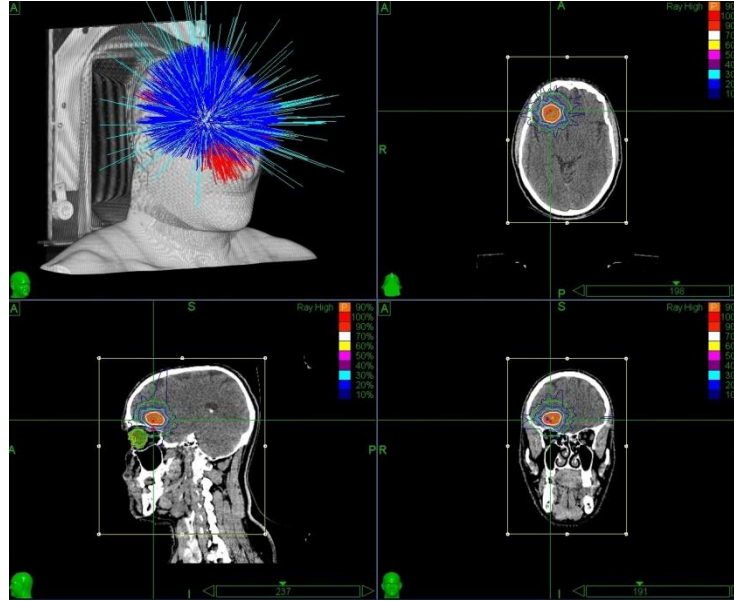
Hipofiz tümörlerinin büyük çoğunluğu iyi huylu salgı bezi tümörleridir. Bu yüzden vücuda yayılmaları gözlenmez. Ancak beyine çok yakın bir yerde oluştukları ve aşırı miktarda hormon salgılanmasına neden oldukları için önemli sağlık sorunlarına neden olurlar. Hipofiz tümörleri kafatası dışına yayılmazlar. Kafatasının altında, hipofizin içinde yerleşmiş olduğu eyer şeklindeki kemikten çukurla sınırlı kalırlar. Çok fazla büyüme göstermemelerine rağmen insan sağlığını ciddi şekilde etkileyebilirler. Büyüme yeri sınırlı olduğu için beyin ve damarlar üzerinde yapacağı baskı sonucu görme bozuklukları ve baş ağrılarına neden olabilirler.

•Meningiyom

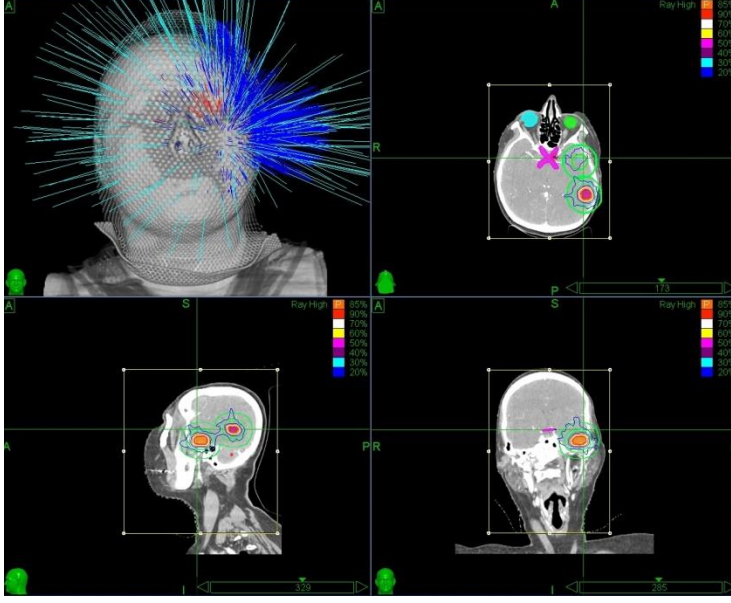
Meningiyom genellikle içe doğru büyüyen, beyin veya omurilikte basınca neden olan ve kanserli olmayıp yavaş büyüyen bir tümör türüdür. Kafatasında dışa doğru kalınlık oluşturabilir. Tüm primer beyin tümörlerinin %34' ünü oluşturur. Meningiyomun 60 yaş üstü kişilerde görülme sıklığı yüksektir ve yaşa paralel olarak artış gösterir. Çocuk yaşta nadiren görülür. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre iki kat fazladır (ABTA, 2013).

Metastatik Beyin Tümörleri

Beyin metastazı kanserin yaygın bir komplikasyonudur. Yakın geçmişe ait veriler kanser geçmişi olan erişkinlerde yaşamları sırasında % 20' ye varan oranda semptomatik beyin metastazı gelişeceğini öngörmektedir. Otopsi çalışmaları da ölüm gerçekleşmesi döneminde % 25-30 oranında yayılmış metastaz varlığına işaret etmektedir. Beyin metastazı en yüksek oranda akciğerlerde oluşan kanser sonrası (% 20) görülmektedir (Eichler and Plotkin, 2009).



Şekil 2.20 Metastatik beyin tümörü tedavi planlama görüntüsü - 1



Şekil 2.21 Metastatik beyin tümörü tedavi planlama görüntüsü - 2

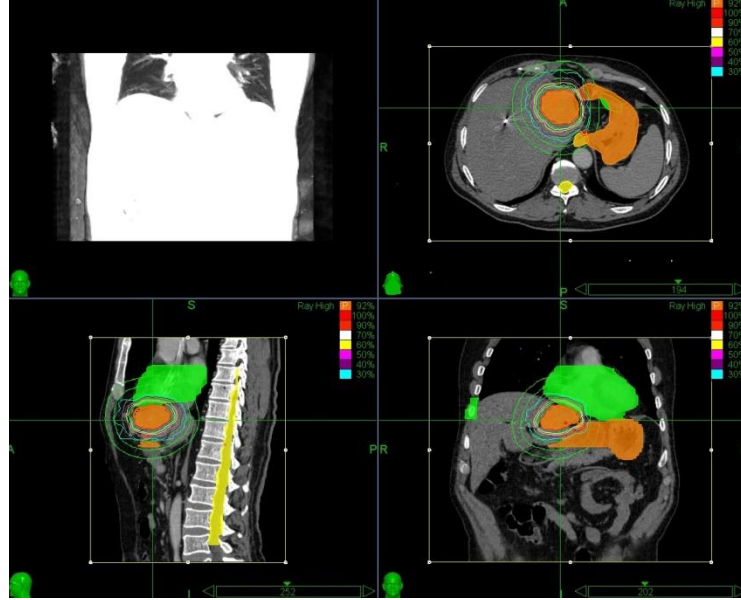
2.9.5 Hepatoselüler kanser

Karaciğer kanserlerine tüm kanserler içinde daha az rastlanır. Batı toplumlarında daha nadir rastlanan bir tümördür ve özellikle hepatit B enfeksiyonunun yaygın olduğu Güneydoğu Asya ve Güney Afrika' da görülür. Karaciğer kanserleri çoğunlukla hepatosit adı verilen karaciğer hücrelerinden köken alırlar. Bu nedenle, karaciğer kanserlerinin %85-90'ına hepatoselüler kanser adı verilir (THSK, 2014).

Karaciğer kanserine neden olan etkenler tam olarak bilinmemekle birlikte toplumda risk altında olan kişiler mevcuttur. Hepatit B ve hepatit C virüsüyle sarılık hastalığı geçirip virüs taşıyıcısı olanlarda karaciğer kanseri riski artmaktadır. Bu virüsler kan yoluyla ve cinsel yolla insandan insana bulaşır. Karaciğer kanseri, bu tür virüs enfeksiyonları görüldükten yıllarca sonra ortaya çıkabilir. Hepatit virüsleriyle yakınmanız olmadan da hastalığı geçirebilirsiniz ve ancak kan testleri ile hastalığı geçirdiğiniz anlaşılabilir. Yine, siroz hastalarının %5'inde de karaciğer kanserine yakalanma riski vardır (THSK, 2014).

Erken evre hepatoselüler kanser hastaları cerrahi müdahale ya da karaciğer nakli ile tedavi edilebilirken, çıkarılamayan tümörlerin ya da metastatik hastaların sağ kalımı 6-8 ay civarındadır (Zhu, 2009).

Karaciğer kanserinden korunmak için hepatit virüsleri enfeksiyonundan kaçınmak gerekir. Hepatit B virüsüne karşı aşılanmak iyi bir koruyucudur. Ayrıca, alınan besinlerde aflatoksin olmamasına dikkat etmek gerekir. Siroza ve uzun dönem kullanımında karaciğer kanserine neden olabileceği için aşırı alkol tüketiminden de uzak durmak gerekir (THSK, 2014).



Şekil 2.22 Hepatoselüler kanser tedavi planlama görüntüsü

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Tez İçin Gerekli Cihazlar ve Malzemeler

3.1.1 Tez için gerekli cihazlar

- Accuray CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Cihazı
- Accuray Multiplan® Tedavi Planlama Sistemi

3.1.2 Tez için gerekli malzemeler

- Termoplastik maske
- X-Sight Lung sistemi için gerekli hasta yeleği
- Gold-Seed fiducial işaretleyiciler
- Kurşun kolimatörler (5-7,5-10-12,5-15-20-25-30-35-40-50-60 mm çaplı)

3.2 Accuray CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Cihazı

CyberKnife® Robotik Radyocerrahi Sistemi hareketsiz lezyonların tedavisinin 0,5 mm' nin altında, hareketli lezyonların tedavisini ise 0,75 mm'nin altında bir doğrulukla uygulanabilmesini sağlamaktadır. Ana sistem altı eksen den oluşan bir robotun (KUKA Roboter, Augsburg, DE) ucuna monte edilmiş kompakt bir 6 MV foton enerjili ve 9,5 GHz X-band lineer hızlandırıcıdan oluşmuştur. 6 eksen den oluşan ve 3 doğrusal (x,y,z) ve 3 rotasyonel (roll, yaw, pitch) hareketlerini yapabilen bir karbon fiber tedavi masası mevcuttur. Tavana monte edilmiş kV mertebesinde foton üreten X-ışını tüpleriyle, bu tüplerin amorf silikon dedektörleri sistemi tamamlamaktadır (Şekil 3.1).

Vücutun herhangi bir yerindeki lezyonların tedavisi için üretilen sistem konvansiyonel tedavi cihazlarının aksine radyasyon tedavilerini lezyonun vücuttaki yerine göre geliştirilen özel izleme algoritmaları ile yapmaktadır. Tedavi süresince görüntü eşliğinde gerçekleştirilen tedaviler kullanıcılara ve hastalara maksimum güvenlik ve tedavi doğruluğu sunmaktadır (Başer, 2011).



Şekil 3.1 CyberKnife Tedavi Cihazının Bölümleri

http://cyberknifeindia.net/yahoo_site_admin/assets/images/cyberknife10.145232940_std.jpg

3.3 Tezin Yöntemi ve Amacı

Bu çalışmaya CyberKnife ile tedavi edilen toplam 231 hasta dahil edilmiştir. İlk adımda bu hastalar lezyonların buldukları bölgelere göre baş-boyun, akciğer, spinal, karaciğer ve prostat kanserleri olarak gruplandırılmış; ardından da yine tüm bu kanser türleri kendi içlerinde tanılarına göre ayrılmıştır. Ayrıca burada önemli olan bir başka parametre ise tüm lezyonların volümetrik olarak da gruplandırılmasıdır ki bu sebeple tanılarına göre ayrılan bu hastalar lezyon hacimlerine göre de incelenmiştir.

Çalışmanın ikinci adımında ise tanılarına ve lezyonlarının volümetrik büyüklüklerine göre gruplandırılan hastalara ait sık kullanılan fraksiyonasyonlar da ilave edilerek tablolar oluşturulmuş ve ortaya bir şablon çıkması sağlanmıştır.

Son aşamada ise CyberKnife tedavi dozlarının Lineer Kuadratik Model kullanılarak bu modele göre BED ve Eşdeğer Doz niceliklerinin hesaplanması sağlanmış; medyan hesabı yapılarak da fraksiyonasyonların ve BED ile Eşdeğer Doz değerlerinin hasta sayısı içerisindeki yüzdeleri bulunmuştur. Böylece tüm hastaların retrospektif analizi yapılarak hastalıkların tanılarına göre bir protokol oluşturulması amaçlanmıştır.

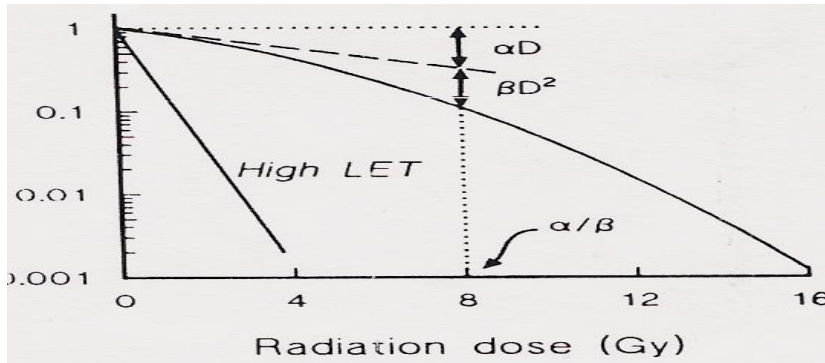
Bu çalışmada İstatistiksel analizler SPSS 15.0 bilgisayar programı ile yapılmıştır.

3.4 Lineer Kuadratik Model ile Eşdeğer Doz ve BED Hesabı

Bu modele göre iki ayrı bölüm sağkalım eğrisini oluşturmaktadır. Eğrinin lineer komponenti (α) hücrelerin cevap şeklidir. Hücrelerin radyasyona cevapları doz ile orantılı olup normal dokuların erken cevabı ile tümör cevabını ifade eder. Kuadratik komponent ise (β) tipi cevap şekli olup dozun karesi ile doğru orantılıdır. Radyasyona geç cevap veren normal dokularda ve radyasyona karşı hassas olmayan tümörlerde görülür (Pak, 2001).

α / β oranı (Şekil 3.2) hücre ölümünü ifade eder ve Gy olarak tanımlanır. Hücre sağkalımı ele alınırsa [$S = S_0 S_{\beta} = \exp (\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2)$] şeklinde sağkalım formülü yazılabilir; α tipi hasar onarılamazken, β tipi hasar onarılabilir (Kemikler, 2007). Burada α lineer komponent radyasyon etkisi altında kalan hücre popülasyonunun tek ışınlamada kendini yenileyemeyen komponentidir. β ise birçok ışınlamadan sonra çoğalması duran ama bu arada kendini yenileyebilen kuadratik komponenttir. α / β oranları akut cevap veren dokularda ve tümörlerde yüksek iken (10-15 üzeri) bu oran geç cevap veren dokularda ve malign melanom gibi bazı dirençli tümörlerde 5 ve 5' in altındadır. Örneğin serviks kanserlerinde bu oran 13.9' dur. Buna karşın pelvik ışınlama sırasında tedavi alanındaki normal dokulardan ince barsaklar, kolon ve mesanenin α / β oranları 2.5-10 arasında değişir. Tümörün α / β oranı yüksek, tedavi alanına giren normal dokuların ise küçük olduğu durumlarda normal dokulara zarar vermeden tümörü kontrol etme şansı yüksektir (Pak, 2001).

Günümüz radyoterapi protokolleri ve protokollerin radyobiyojik etki mukayesesi, α / β oranlarından yararlanılarak düzenlenen biyolojik eşdeğer doz (BED) kavramıyla yapılmaktadır (Pak, 2001).



Şekil 3.2 Radyasyon dozu-LET değeri- α / β ilişkisi (Kemikler, 2007)

n: Fraksiyon Sayısı

d: Bir fraksiyonda verilen doz miktarı

α / β : Radyasyon alan dokuların erken veya geç cevap verme durumuna göre seçilen sabit değer olmak üzere BED formülü;

$$BED = n \times d \times (1 + d / [\alpha / \beta])$$

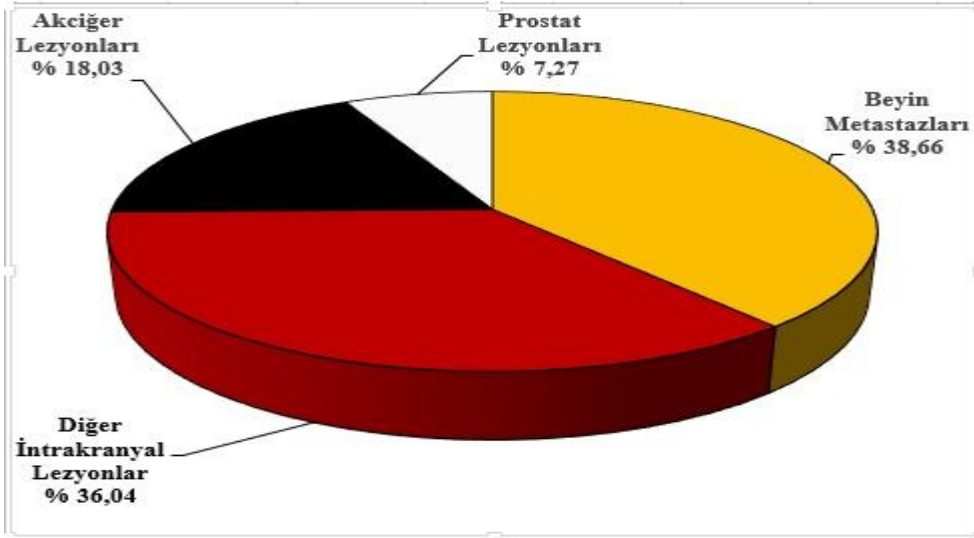
şeklinde ifade edilir.

Bu tez çalışmasında BED formülü kullanılarak CyberKnife tedavisinde uygulanan fraksiyonasyonun ve hastaya verilen dozların lineer kuadratik modele göre karşılıklarının bulunması sağlanacaktır.

4. BULGULAR

Çalışmada 231 hasta ele alınmış olup, birden fazla lezyona sahip hastalar da hesaba katıldığında tedaviye alınan toplam lezyon sayısı 344 olarak saptanmıştır.

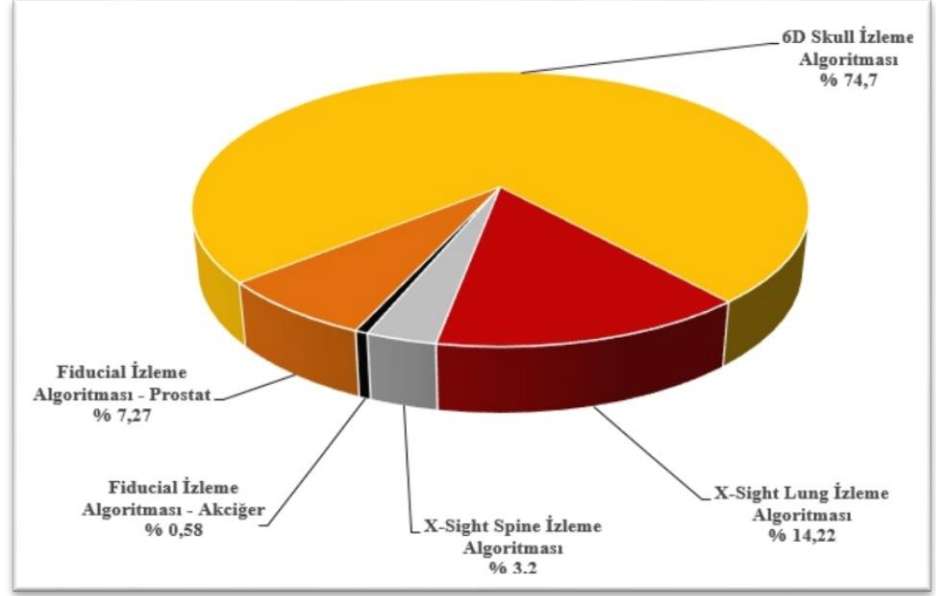
Yapılan tüm tedavilerde beyin metastazları % 38.66 (133 tane) ile ilk sırada yer alırken, diğer intrakranyal tedavilerin % 36.04 (124 tane), akciğer lezyonlarının % 18.03 (62 tane) ve prostat lezyonlarının ise % 7.27 (25 tane) yüzdelerine sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Farklı lezyonların toplam hasta sayısı içerisindeki yüzdelerdeki dağılımı

İlk olarak intrakranyal tümörler incelendiğinde, % 38.66'lık beyin metastazlarının dışında, % 36.04'lük orana sahip diğer intrakranyal tümörler içerisinde akustik nörinom, menenjiyom ve hipofiz adenom tanılı lezyonların oldukça yüksek orana sahip oldukları saptanmıştır. Tüm intrakranyal lezyonlar 6D Skull izleme algoritmasıyla tedavi edilmişlerdir.

Akciğer lezyonlarının tedavileri ise üç farklı izleme algoritmasıyla gerçekleştirilmiş olup; tüm lezyonların % 18.03'ünü kapsayan bu tedavilerin % 78.90'ı X-Sight Lung, % 17.80'i X-Sight Spine, % 3.30'u ise Fiducial izleme algoritmasıyla takip edilmiştir. Yine Fiducial izleme algoritmasının kullanıldığı Prostat lezyonları ise tüm tedavilerin % 7.27'sini kaplamıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Tüm tedaviler için izleme algoritmaları oranı

Çizelge 4.3 İncelemeye alınan tüm tedavilerin doz ve fraksiyon retrospektif analizi

TANI	SAYI	YÜZDE (%)	TOPLAM DOZ (GY), MEDYAN (ARALIK)	FRAKSİYON DOZU (GY), MEDYAN (ARALIK)	FRAKSİYON SAYISI, MEDYAN (ARALIK)
Beyin Metastazı	133	36.66	22 (15-24)	18 (5-24)	1 (1-3)
Diğer İntrakranyal Tümörler	124	36,04	25(15-36)	5 (4-11)	5 (1-9)
X-Sight Lung Akciğer Tümörleri	48	14.22	48 (30-60)	13 (8-20)	4(3-5)
X-Sight Spine Akciğer Tümörleri	12	3.20	50 (24-60)	12 (4-20)	4.5 (2-7)
Prostat Tümörleri	25	7.27	36.25 (35-36.25)	7.25 (7-7.25)	5

İncelenen tüm tedaviler sonucunda öncelikle fraksiyonasyon ve verilen dozların retrospektif analizini yapmak amacıyla, SPSS 15.0 programı kullanılarak beyin metastazları, diğer intrakranyal tümörler, X-Sight Lung ve X-Sight Spine izleme algoritmaları kullanılan akciğer tümörleri ile prostat tümörlerinin toplam doz, fraksiyon dozu ve fraksiyon sayısı değerlerinin medyanları ve dağıldıkları aralıklar hesaplanmıştır (Çizelge 4.1). Ardından yine aynı yöntem kullanılarak ele alınan toplam 344 tedavideki tüm lezyonların hacimleri mm³ cinsinden SPSS 15.0 programına girilerek ortalama hacim, hacim medyanları, minimum ve maksimum hacimler ile minimum ve maksimum hacimler arası farklar (range) saptanmıştır

(Çizelge 4.2). Son olarak da kullanılan tüm fraksiyonasyonlara ait Biyolojik Etkin Doz (BED) ve Eşdeğer Doz (EQD) değerleri, α/β sabitlik değeri 3 kabul edilerek, 3. bölümde anlatıldığı gibi Lineer Kuadratik Model'e göre hesaplanmıştır (Çizelge 4.3). Sonuç olarak ise oluşturulan bu 3 çizelgenin retrospektif analizi yapılmıştır.

Çizelge 4.4 İncelenen tüm tedavilerdeki lezyonlara ait hacimlerin retrospektif analizi

TANI	HACİM (mm ³) MEDYAN	ORTALAMA HACİM (mm ³)	MİNİMUM HACİM (mm ³)	MAKSİMUM HACİM (mm ³)	MİN. ve MAKS. HACİM ARASI FARK (RANGE)
Beyin Metastazı	1630.40	3273.08	88.78	45980.22	45891.44
Diğer İntrakranial Tümörler	4916.68	11439.69	372.11	186435.48	186063.37
X-Sight Lung Akciğer Tümörleri	16785.21	18422.30	5837.61	42101.06	36263.45
X-Sight Spine Akciğer Tümörleri	23269.08	21965.45	1865.50	54362.92	52497.42
Prostat Tümörleri	47646.89	48742.43	15315.68	87094.02	71778.34

Çizelge 4.3 Sıklıkla kullanılan fraksiyonasyonlara ait BED ve EQD değerleri

FRAKSİYONASYON [Gün Sayısı x Doz (Gy)]	BED	EQD
1x18	126	75.6
1x20	153.3	92
1x22	183.3	110
2x10	86.7	52
2x11	102.7	61.6
2x12	120	72
3x6	54	32.4
3x7	70	42
3x8	88	52.8
3x10	130	78
3x15	270	162
3x20	460	276
4x12	240	144
4x15	360	216
5x4	46.7	28
5x5	66.7	40
5x6	90	54
5x7	116.7	70
5x7.25	123.9	74.3
5x10	216.7	130
5x12	300	180
7x4	65.3	39.2
7x5	93.3	56
9x4	84	50.4

Tüm tedavilerin % 36.66'sını oluşturan 133 beyin metastazı lezyonunun ortalama hacminin 3273.08 mm³, hacim medyanının ise 1630.40 mm³ olduğu Çizelge 4.2' den görülebilmektedir. Çizelge 4.1' de ise beyin metastazından ötürü CyberKnife tedavisi yapılmış bu lezyonlara, toplam doz medyan 22 (15-24), fraksiyon dozu medyan 18 (5-24) ve fraksiyon sayısı medyan 1 (1-3) olarak tedavilerin uygulandığı görülmektedir.

Toplam CyberKnife uygulamalarının % 36.04' ü oranında tedavi uygulanan 124 adet diğer intrakranyal lezyonun olduğu yine Çizelge 4.1' den görülebilmektedir. Bu primer beyin lezyonlarının büyük kısmını menenjiom, akustik nörinom ve hipofiz adenomlar oluşturmaktadır. Ortalama hacmin 11439.69 mm³, hacim medyanının 4916.675 mm³; toplam doz medyanının 25(15-36), fraksiyon dozu medyanının 5(4-11) ve fraksiyon sayısı medyanının ise 5(1-9) olduğu Çizelgeler 4.1 ve 4.2' den incelenebilmektedir.

Akciğer lezyonları tüm uygulamaların % 18.03'ünü kapsamaktadır ve sayıları 62'dir. Bu tümörlerin 48'i (% 78.9) X-Sight Lung, 12'si (% 17.8) X-Sight Spine, 2'si (% 3.3) ise Fiducial izleme algoritmalarıyla takip edilerek tedavi edilmişlerdir. CyberKnife akciğer tedavilerinin büyük oranını kaplayan X-Sight Lung tedavilerinde ortalama hacmin 18422.30 mm³, hacim medyanının 16785.21 mm³; toplam doz medyanının 48(30-60), fraksiyon dozu medyanının 13(8-20) ve fraksiyon sayısı medyanının ise 4(3-5) olduğu; X-Sight Spine tedavilerinde ise ortalama hacmin 21965.45 mm³, hacim medyanının 23269.08 mm³; toplam doz medyanının 50(24-60), fraksiyon dozu medyanının 12(4-20) ve fraksiyon sayısı medyanının ise 4.5(2-7) olduğu görülebilmektedir.

Tüm uygulamalar içerisinde % 7.27' lik oranı ile son sırada yer alan prostat kanseri tedavilerinde ise ortalama hacim 48742.43 mm³, hacim medyanı 47646.89 mm³; toplam doz medyanı 36.25 (35-36.25), fraksiyon dozu medyanı 7.25(7-7.25) ve fraksiyon sayısı medyanı ise 5 olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Stereotaktik radyoterapi yöntemlerinin günlük tedavi uygulamalarımıza girmesi, teknolojik gelişmelere paralel olarak hızla ilerlemiş ve kranyum dışı vücut bölgelerinde kullanımı artmıştır. CyberKnife, tüm vücudun stereotaktik radyoterapisinde kullanılan, çerçevesiz radyocerrahi yapabilme imkanı sağlayan ve gerçek zamanlı tümör takibi yapabilen bir cihazdır (Atalar, 2011). 2014 yılı itibariyle Türkiye’de İzmir ve Samsun’da 1’ er, Ankara ve İstanbul’da toplam 8 adet olmak üzere toplamda 10 adet CyberKnife Robotik Radyocerrahi Merkezi bulunmaktadır.

Radyasyon Onkolojisindeki tedavilerde komplikasyon sağlam bir dokuya veya istenmeyen bir yere yüksek dozda radyasyon vermekle oluşabilmektedir. CyberKnife®’ ın 1 milimetrenin altındaki duyarlılığı ve hastayı planlarken istenen nokta, doku ya da bölümü belirleyerek radyasyonun istenmeyen yerlere gitmemesini sağlayacak, önlemler alacak mekanizmalar; yazılımında bulunmaktadır. Bu tamamen kullanan hekim ve sağlık fizikçisi tarafından belirlenebilmektedir. Bir başka özelliği de dozun bölünme şansının olmasıdır. Böylelikle komplikasyon görülme olasılığı çok düşük olabilmekte; başka cihazlarda 45 güne kadar çıkabilen tedaviler, genelde 1-5 gün arası zaman dilimlerinde yapılabilmektedir.

CyberKnife cihazında hasta profilini belirlemek radyasyon onkoloğunun deneyimiyle orantılı olarak kolaylaşan bir durumdur. Lezyonun yeri, kritik organlara yakınlığı, hacmi ve tanısı bu profili belirlemek için oldukça büyük önem teşkil eder.

Bu tez çalışmasında hasta profili oluşturmak için 344 lezyon üzerinde gruplandırma ve istatistiki analiz çalışması yapılmış olup, bir protokol meydana getirmek amaçlanmıştır.

Tedavi uygulanan beyin metastazlarından en küçük lezyonun 88.78 mm^3 , en büyük olanının ise 45980.22 mm^3 olduğu düşünülürse çok geniş bir hacim yelpazesindeki beyin metastazı hastalarına CyberKnife tedavisi uygulanabildiği görülmektedir. Diğer intrakranyal tümörlerde de yine bu hacim aralığı geniştir. Bu iki tip beyin tümörlerini kıyaslamak gerekirse metastatik tümörlerin medyan ve ortalama hacimlerinin, diğer intrakranyal tümörlerden çok daha düşük olduğu, toplam doz medyanlarının ise birbirlerine yakın olduğu görülmektedir. Buradaki

farklılığı yaratan durum ise fraksiyon sayısındadır. Daha düşük hacim medyanına sahip metastatik tümörlere tek seferde 22 (15-24) Gy toplam doz medyanıyla yüksek doz verilip radyocerrahi yapılabildiği; daha büyük hacimli olan primer beyin tümörlerinin ise tedavisinin 1 fraksiyondan 9 fraksiyona kadar geniş aralıkta, dozun genellikle günlere bölünmesiyle başarılı tedavi yapılabildiği ortaya çıkmaktadır. Bu durum metastatik tümörlerin fraksiyon dozu medyanının 18(5-24) Gy, diğer intrakranyal tümörlerin fraksiyon dozu medyanının 5(4-11) Gy olmasıyla da açıklanabilir.

BED ve EQD değerleri karşılaştırıldığında ise tümör hacmi ile tanı ve doz arasındaki ilişkinin niteliği açıkça görülebilmektedir. Metastatik beyin tümörlerinde 50 kez kullanılan 1x22 Gy doz fraksiyonasyonunun sıkça kullanılan BED ve EQD değerleri 4.Bölüm'deki 4.3 Çizelgesi'nden tespit edildiğinde sırasıyla 183.3 ve 110 olduğu görülmüştür. Metastazın hacmi büyüdükçe bu fraksiyonasyon 1x20 (BED=153.3; EQD=92) hatta 1x18 (BED=126; EQD=75.6) Gy seviyelerine inmiştir. Ayrıca metastazın yeri kritik organlara yaklaştıkça fraksiyon sayısının arttığı ve özellikle 38 kez kullanılan 2x11 (BED=102.7 EQD=61.6) Gy fraksiyonasyonu ile kritik organların maruz kalacağı dozun BED ve EQD değerlerinin düşürülmesinin ve kritik organ toleransının artırılmaya amaçlandığı görülmüştür.

Diğer intrakranyal tümörlerde, özellikle de hipofiz adenom ve akustik nörinom gibi primer lezyonlarda hacmin metastatik tümörlere göre büyük olması sebebiyle fraksiyon sayısı artırılmış, 51 kez kullanılan 5x5 (BED=66.7; EQD=40) Gy fraksiyonasyonu ve yine sıkça yararlanılan 3x8 (BED=88 EQD=52.8) Gy fraksiyonasyonu ile BED ve EQD değerlerinin azaldıkça tedavi yanıtı açısından daha faydalı olabildiği görülmüştür.

Akciğer tümörlerinde ise tümör izleme algoritmalarının gruplandırılması sonucunda durum incelendiğinde, algoritmaların tamamen tümörün yeri ile alakalı olduğu, fraksiyonasyonu etkilemediği; tümör hacim ve fraksiyon medyan değerlerinin birbirlerine yakın olmasıyla açıklanabilmektedir.

Prostat tedavilerinde ise belli bir protokolün geçen süre ve deneyimle iyice stabil hale geldiği görülmektedir. Prostat lezyonlarının hacim medyanının 47646.89 mm^3 , hacim ortalamasının ise 48742.43 mm^3 olduğu düşünüldüğünde; birbirine çok yakın bu iki değer tedaviye alınan prostat lezyonlarının belli bir hacim değerinde yaklaşık olarak sabit hale gelmeye başladığını göstermektedir.

Yine prostat tedavilerinde kullanılan fraksiyonasyonun da çok yüksek oranda 5x7.25 (BED=123.9 ; EQD=74.3) Gy olması bunun bir diğer kanıtıdır.

Bu tez çalışmasından da anlaşıldığı üzere; CyberKnife tedavisinde lezyonların yeri, kritik organlara yakınlığı, hacmi ve bunlara bağlı olarak fraksiyonasyonu oldukça önemlidir. Kritik organlara yakın tümörler, yaklaşık hacim ve aynı tanıya sahip olsalar bile genelde çoklu fraksiyonasyonla tedavi edilirler. Büyük boyutlu lezyonlar küçük olanlara göre daha düşük BED ve EQD değerleriyle tedavi edilirlse başarı oranı artabilmekte; metastatik beyin tümörlerine yüksek oranda radyocerrahi; primer tümörlere ise çoklu fraksiyonasyon uygulandığı takdirde sağ kalım oranı yüksekselebilmektedir.

Bu tez çalışmasının devamında yapılabilecek çalışmalarla; CyberKnife hasta tedavi protokollerindeki fraksiyonasyonların daha çeşitli ve özel hale getirilmesi sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Akfırat, C. ve Kurtman, C.,** 2001, Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Planlaması, *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı*, 2(1)
- Altınbaş, M., Dikilitaş, M., Doğu, G.G., Er, Ö. Ve Özkan, M.,** 2007, Küçük Hücreli Akciğer Kanserine Yaklaşım, *Türk Onkoloji Dergisi*, 22(1):44-53
- American Brain Tumor Association,** 2013, Meningioma, Chicago, 16p.
- American Cancer Society,** 2014, The History of Cancer, Atlanta, 16p.
- American Cancer Society,** 2014, Pituitary Tumors, Atlanta, 43p.
- Anadolu Grubu,** <http://www.anadolusaglik.org/tr/tibbi-bolumler/onkolojik-bilimler/radyasyon-onkolojisi/radyocerrahi-cyberknife/cyberknife-teknolojisi-kimler-icin-kullaniliyor> (2010) (Erişim Tarihi: 13.10.2014)
- Anadolu Grubu,** <http://www.anadolusaglik.org/tr/tibbi-bolumler/onkolojik-bilimler/radyasyon-onkolojisi/radyocerrahi-cyberknife/karaciger-ve-bobrekustu-bezlerinin-metastazlarda-cyberknife-tedavisi> (2010) (Erişim Tarihi: 12.09.2014)
- Atalar, B., Dağoğlu, N., Engin, K., Koçak, M., Küçük, N., Mayadağlı, A., Özşeker, N., Özyar, E.,** 2011, İstanbul CyberKnife Koalisyon Merkezlerinde Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Analizi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 26(3):101-107s.
- Atıcı, E.,** 2007, Tıp Tarihinde Kanser ve Lösemi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 22(4): 197-204s.
- Aygençel, Ş.G., Oğuzülgen, İ.K. ve Öztürk, C.,** 2005, Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Uzun Dönem Sağkalımda Prediktif ve Prognostik Faktörlerin Gözden Geçirilmesi, *Türk Toraks Dergisi*, 6(1):81-84s.
- Başer, T.,** 2011, Cyberknife® Robotik Radyocerrahi Cihazının Tedavi Planlama Sisteminin Dozimetrik Kontrolü, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Batchelor, T.T. and Chi, A.S.,** 2009, Primer Beyin Tümörleri, (Çev. L.M. Işıklı), Onkoloji El Kitabı, 623, İstanbul, 567-575s.
- Brady, LW. and Perez, A.C.,** 2008, Principles and Practice of Radiation Oncology, Aptara, Inc., Philadelphia, 76p.
- Brown, J.M., Brenner, D.J. and Carlson, D.J.,** 2013, The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More Than the 5 Rs Involved?, New York

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Çakmak, A., Kurtman, C. Ve Serin M.,** 1992, Radyasyon Onkolojisi' nde Brakiterapi Uygulamaları, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 12(6):492-4988s.
- Çetinkaya, E.,** 2013, Alt Alanlı IMRT Planlarında Tedavi Planı Kalite Kontrollerinin Epİd Ve 2d Array ile Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Damadoğlu, E.,** 2007, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tanı Ve Tedavi Gecikmeleri ve Bu Gecikmelerin Patolojik Tümör Evresine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Süreyya Paşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- Dinçer, F.,** 2001, Yirminci Yüzyılda Türk Onkolojisine Bakış, Ankara
- Dirican, B.,** 2001, I. Ulusal Parçacık Hızlandırıcıları ve Uygulamaları Kongresi, TAEK, Ankara.
- DeLaney, F.T., Harmon, D.C., Hornicek, F.J. and Yoon, S.S.,** 2009, Yumuşak Doku ve Kemik Sarkomları, (Çev. L.M. Işıkılı), Onkoloji El Kitabı, 623, İstanbul, 549-565s.
- Eichler, A.F. and Plotkin R.S.,** 2009, Metastatik Beyin Tümörleri, (Çev. L.M. Işıkılı), Onkoloji El Kitabı, 623, İstanbul, 576-582s.
- Eryıldırım, B., Faydacı, G., Metin, M., Özgül, A., Tarhan, F. ve Tuncer, M.,** 2011, Lokalize ve Metastatik Prostat Kanserli Hastalarda Tedavi Sonrası Yaşam Kalitesi Değişiklikleri, *Türk Onkoloji Dergisi*, 37(3):184-190s.
- Eyiler, F.,** 2006, Türk Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Ve Kliniklerinin Uluslararası Yayınlarının Değerlendirilmesi; Olanaklar Ve Yorumlar, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
- Gibbs, I.C.,** 2006, Frameless İmage-Guided Intracranial And Extracranial Radiosurgery Using The Cyberknife™ Robotic System, *Cancer/Radiothérapie*, 10(2006):283-287 pp
- Gümele, H.R., İmamoğlu, M., Özgür, E.U., Sarı, A., Serçe. K., Şenakaylı, C.Ö.,** 1995, Bileteral Akustik Nörinom, Akustik Nörinomlarda Tanı ve Cerrahi, *K.B.B. ve BaşBoyun Cerrahisi Dergisi*, 3:267-271s.
- Heist, R.S.,** 2009, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, (Çev. Ö. Kandemir Gürsel), Onkoloji El Kitabı, 623, İstanbul, 479-483s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- International Agency for Research on Cancer**, 2013, Latest World Cancer Statistics Global Cancer Burden Rises to 14.1 Million New Cases in 2012: Marked Increase in Breast Cancers Must be Addressed, 3p.
- Kahn, F.M.**, 2003, The Physics of Radiation Therapy, Maple Press Compony, York, 467p, 507p.
- Kemikler, G.**, 2007, HDR ve LDR Doz Dağılımlarının Fizik ve Radyobiyojik Değerlendirilmesi, XI. Ulusal Medikal Fizik Kongresi, Ankara
- Kıngır, İ.**, 2013, Cyberknife Robotik Radyocerrahi Sisteminin Değişebilir Açıklıklı İris Kolimatörünün Dozimetrik Parametrelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 79s.
- Medicana Sağlık Grubu**, “Tümör Tedavisinde Cyberknife Yöntemi”
<http://www.medicana.com.tr/formlar/2013/aralik/medicana-international-ankara-cyberknife.aspx> (Erişim Tarihi: 22 Eylül 2014)
- Miller, J.**, “What is robotic stereotactic radiosurgery, e.g. Cyberknife?”,
<http://www.aboutcancer.com/radiosurgery.htm> (Erişim Tarihi: 10 Eylül 2014)
- Pak, Y.**, “Radyasyon Onkolojisi Temel Bilgiler Kitabı”,
<http://radonk.tripod.com/RTKitapG2.htm> (Erişim Tarihi: 22 Eylül 2014)
- Pak, Y.**, 2001, Radyasyon Onkolojisi ve Radyoterapi Kavramları, *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı*, 2(1)
- Parker, L.**, 2014, Cancer Genomics From Bench to Personalized Medicine, 449–465pp.
- P/N 030174B-TRK. CyberKnife® Accurray MDsuite Tedavi Uygulama Klavuzu
- Podgorsak, E.B.**, 2005, Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, IAEA, Vienna, 508p, 543p.
- Radontek Medikal İthalat İhracat Sanayi ve Ticaret LTD**,
<http://www.cyberknife.com.tr/galeri.php> (Erişim Tarihi: 13 Eylül 2014)
- Sequist, L.V.**, 2009, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, (Çev. Ö. Kandemir Gürsel), Onkoloji El Kitabı, 623, İstanbul, 455-467s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- T.C. Sağlık Bakanlığı Türk Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı,** “2009 Kansere İnsidansları”, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> (2009) (Erişim Tarihi: 4 Eylül 2014)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türk Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı,** “Karaciğere Kanseri”, <http://thsk.saglik.gov.tr/2013-10-01-11-00-51/halk-sagligina-yonelik-bilgiler/325-karaciger-kanseri.html> (Erişim Tarihi: 30 Eylül 2014)
- Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği,** “Türkiye’de Radyasyon Onkolojisinin Tarihçesi ve Gelişimi”, <https://www.trod.org.tr/hakkimizda.php?id=127>, (Erişim Tarihi: 5 Eylül 2014)
- Yalçın, Y.,** 2012, Prostat Kanserinde Stereotaktik Radyocerrahi , Dinamik Ark ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniklerinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Zhu, A.X.,** 2009, Hepatoselüler Karsinom, (Çev. H. Akbörü), Onkoloji El Kitabı, 623, İstanbul, 410-415s.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Emir BÜYÜKOK

Doğum Yeri: İzmir / TÜRKİYE

Doğum Tarihi: 14.04.1988

Öğrenim Durumu:

Lisans: Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü

(2007 – 2012)

Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü

Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı (2012 -)

Projeler:

Tübitak 2209 Bilimsel Araştırma Projesi: İzmir İli İlçelerinde Bina İçi Radon²²² Konsantrasyonunun Araştırılması (Proje Yürütücülüğü) (2011-2012)

Kazdağları Orman Topraklarında Doğal ve Yapay Radyonüklidlerin Araştırılması (Örneklendirme Çalışması Yürütücülüğü) (2012)