

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
NÜKLEER BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PROSTAT KANSERİNİN KONFORMAL RADYOTERAPİ VE CYBERKNİFE ROBOTİK
RADYOCERRAHİ İLE TEDAVİLERİNİN DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Şaban Berat ARAL

SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA

2013

Her hakkı saklıdır

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
NÜKLEER BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PROSTAT KANSERİNİN KONFORMAL RADYOTERAPİ VE CYBERKNİFE ROBOTİK
RADYOCERRAHİ İLE TEDAVİLERİNİN DOZİMETRİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Şaban Berat ARAL

SAĞLIK FİZİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA

2013

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Şaban Berat ARAL tarafından hazırlanan "Prostat Kanserinin Konformal Radyoterapi ve Cyberknife Robotik Radyocerrahi ile Tedavilerinin Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Ankara Üniversitesi Sağlık Fiziği Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Bahar DİRİCAN

Jüri Üyeleri

İmzası

Doç. Dr. Niyazi MERİÇ
(Ankara Üniversitesi Sağlık Fiziği Anabilim Dalı)

Doç. Dr. Bahar DİRİCAN
(GATA Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı)

Prof. Dr. Haluk YÜCEL
(Ankara Üniversitesi Sağlık Fiziği Anabilim Dalı)

Prof. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ
(Ankara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı)

Prof. Dr. Müge AKMANSU
(Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı)

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Doç. Dr. Niyazi MERİÇ

Enstitü Müdürü

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROSTAT KANSERİNİN KONFORMAL RADYOTERAPİ VE CYBERKNİFE ROBOTİK RADYOCERRAHİ İLE TEDAVİLERİNİN DOZİMETRİK KARŞILAŞTIRILMASI

Şaban Berat ARAL

Ankara Üniversitesi

Nükleer Bilimler Enstitüsü

Sağlık Fiziği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Bahar DİRİCAN

Prostat kanserinde uygulanan CyberKnife robotik radyocerrahi tedavi yöntemi, tümör dozunun artırılması ve bununla beraber kritik organların hem maksimum hem de hacim dozlarının azaltılmasına olanak sağlamıştır. Bu çalışmada prostat kanseri tedavisinde kullanılan 3BKRT tekniği ile CyberKnife robotik radyocerrahi tedavisi karşılaştırılmış, yapılan planlamalar sonucunda hedef hacimdeki doz dağılımları incelenmiştir. Hedef hacimdeki dozlar ve kritik organların (mesane, rektum, femur başları) doz değerleri DVH'ler yardımıyla incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Ayrıca her iki tedavi tekniği için de konformite indeksi, homojenite indeksi ve tedavi süreleri parametreleri de karşılaştırılmıştır. 8 hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri 1.5 mm kesit aralıkları ile taranmıştır. BT kesitleri Precise Plan tedavi planlama sistemine (TPS) ve MultiPlan tedavi planlama sistemine aktarılarak hedef hacimler ve kritik organlar tanımlanmıştır. 3BKRT tekniğinde 18 MV foton enerjisi kullanılarak %95'lik izodoza 38 fraksiyonda 76 Gy doz verecek şekilde tanımlanmıştır. CyberKnife robotik radyocerrahi sisteminde ise 6 MV foton enerjisi kullanılarak %80'lik izodoza 5 fraksiyonda 36.25 Gy doz verilmiştir. CyberKnife'da verilen bu dozun 2 Gy eşdeğeri, 74.31 Gy'e karşılık gelmektedir. Planlama sonuçları incelendiğinde 3BKRT planlamalarında hedef hacmin tamamı tanımlanan dozun %95 ile %105'ini alırken, CyberKnife planlamalarında hedef hacmin tamamı tanımlanan dozun %93 ile %110'unu almaktadır.

3BKRT ve CyberKnife robotik radyocerrahi planlamaları karşılaştırıldığında, her ne kadar 3BKRT'de daha homojen doz dağılımına sahip planlar elde edilmiş olsa da, radyocerrahide elde edilen sıcak noktalar tümörün içinde olmakta ve kritik organ dozlarına bir etkisi olmamaktadır. Sonuçlarda görüldüğü üzere kritik organ dozları CyberKnife cihazında çok daha düşük doz değerindedir. Bu sonuç CyberKnife'da

%50 civarında büyük bir hızda doz düşüşü sayesinde elde edilmektedir. CyberKnife'da reçete edilen izodoz değerinin yüzdesi hedef hacimde eksi ve artı olarak daha geniş bir aralığa sahip olmasına karşın hastaların tamamında hedef hacmin tamamı ele alındığında en düşük hedef hacim dozu 69.30 Gy olarak elde edilmiştir. CyberKnife'da olumsuz bir parametre olarak tedavi süresi daha uzundur. 3BKRT'de ortalama bir tedavi süresi 11 dakika sürerken CyberKnife'da bu süre 39 dakika olarak belirlenmiştir.

2013, 83 sayfa

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, üç boyutlu konformal radyoterapi, cyberknife robotik radyocerrahi sistemi

ABSTRACT

Master Thesis

DOSIMETRIC COMPRASION OF TREATMENTS FOR PROSTATE CANCER WITH CONFORMAL RADIOTHERAPY AND CYBERKNIFE ROBOTIC RADIOSURGERY

Şaban Berat ARAL

Ankara University

Graduate School of Nuclear Sciences

Department of Health Physics

Supervisor: Doç. Dr. Bahar DIRICAN

The CyberKnife robotic radiosurgery treatment applied to prostate cancer allowed to increase the tumor dose as well as to reduce both maximum and volume doses of the critical organs. In the present study, 3D conformal radiotherapy and CyberKnife robotic radiosurgery treatment techniques in the treatment of prostate cancer were compared. Dose distributions on the target volume were examined after the treatment. Doses on the target volume and dose values of critical organs (bladder, rectum, femur heads) were analyzed and compared through dose volume histograms. Additionally, parameters for conformity index, homogeneity index and treatment periods were compared for both treatment techniques. Firstly, computed tomography (CT) images of 8 patients were screened with 1.5 mm slice thickness. CT slices were transferred to Precise treatment planning systems (TPS) and MultiPlan treatment planning system, respectively target volumes and critical organs were defined. 3D conformal radiotherapy technique was defined to provide 38 fractions of 76 Gy dose to 95% isodose by using a photon energy of 18 MV. In CyberKnife robotic radiosurgery system, 36.25 Gy dose was administrated on 5 fractions onto 80% isodose by using a photon energy of 6MV. 2 Gy equivalent of such dose given in CyberKnife corresponds to 74.31 Gy. When planning

results were examined, target volume receives %95 - %105 of the defined dose in 3DCRT plannings while target volume receives 93% to 110% of the defined dose in CyberKnife plannings. When 3D conformal radiotherapy and CyberKnife robotic radiosurgery plannings were compared; hot spots obtained in the radiosurgery treatment are seen in the tumor and have no effect on critical organ doses although more homogenous dose distribution planes were obtained in 3D conformal radiotherapy. According to the observed results, much better dose results were obtained on critical organ doses with CyberKnife device. This result, thanks to a great dose reduction to about %50 appears in CyberKnife. The lowest target volume dose was measured as 69.30 Gy on all patients although the percentage of the isodose value prescribed in CyberKnife has a wide range as minus and plus. The most unfavorable aspect of CyberKnife is longer treatment periods; an average treatment period was 11 min in 3DCRT while such treatment period was determined as 39 minutes in CyberKnife.

2013, 83 pages

Key Words: Prostate cancer, three-dimensional conformal radiotherapy, cyberknife robotic radiosurgery system

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğim boyunca yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen, ayrıca bu çalışmanın her aşamasında bilgi ve birikimini benimle paylaşarak bu tezin ortaya çıkması için çok büyük ilgi ve titizlik gösteren çok kıymetli danışman hocam **Sayın Doç. Dr. Bahar DİRİCAN'a**,

Tezin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Müdürü **Sayın Doç. Dr. Niyazi MERİÇ'e** ve Enstitüde görevli tüm hocalarıma,

Birlikte çalışma imkanı bulduğum zaman boyunca benden bilgi ve birikimini esirgemeyen ve çalışma hayatım boyunca bana sürekli destek olan **Sayın Doç. Dr. Yıldız Yükselen GÜNEY'e**,

Bu çalışma boyunca benden çok kıymetli tavsiyelerini esirgemeyen beni her zaman destekleyerek yanımda olan, daha iyisini yapabilmem için beni teşvik eden ve beraber çok mutlu bir ömrü paylaşacağım insan olan nişanlım **İpek Pınar TAŞYÜREK' e**,

Çalışmam boyunca bana destek olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak sürekli yanımda olan değerli dostlarım, hem sınıf hem de mesai arkadaşlarım **Hasan UYSAL ve Önder GÜL' e**,

Çalışmam boyunca bana hatırı sayılır derece de yardımı olan **Dr. Taciser DEMİRKASIMOĞLU ve Dr. Muzaffer Bedri ALTUNDAĞ' a**,

Çalışmam boyunca benden değerli tavsiyelerini esirgemeyen **Tamer BAŞER'e**,

Beni bugünlere getirip her zaman yanımda olan, bana hayatım boyunca hayallerimi gerçekleştirmek için her daim destek olan canım aileme,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Şaban Berat ARAL

Ankara, Mart 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
SİMGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1 Anatomik Bilgiler.....	3
2.1.1 Kanser ve Neoplazi Tanımı.....	3
2.1.1.1 İyi Huylu (Benign) Neoplazi.....	3
2.1.1.2 Kötü Huylu (Malign) Neoplazi.....	3
2.1.1.3 Kanser Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2 Prostat Hakkında Genel Bilgiler.....	4
2.1.2.1 Prostat Embriyolojisi (Gelişimi).....	4
2.1.2.2 Prostat Anatomisi.....	5
2.1.2.3 Prostat Komşulukları.....	5
2.1.2.4 Zonal Anatomi.....	9
2.1.2.5 Prostatın Vasküler Dolaşımı.....	11
2.1.2.5.1 Prostatın Arteriyel Dolaşımı.....	11
2.1.2.5.2 Prostatın Venöz Dolaşımı.....	11
2.1.2.5.3 Prostatın Lenfatikleri.....	12
2.1.2.5.4 Prostatın Uyarılması.....	12
2.1.2.6 Prostat Histolojisi.....	13
2.1.2.6.1 Prostatik Sekretuar Hücreler.....	13
2.1.2.6.2 Bazal Hücreler.....	13
2.1.2.6.3 Transisyonel Epitel.....	13
2.1.2.6.4 Endokrin - Parakrin Hücreler.....	14
2.1.2.7 Prostat Fizyolojisi.....	14
2.1.3 PSA Hakkında Genel Bilgiler.....	15
2.1.3.1 Prostat Kanseri Tanısında PSA.....	15
2.1.4 Prostat Kanseri Genel Özellikleri.....	16
2.1.4.1 Prostat Kanseri Risk Faktörleri.....	17
2.1.4.2 Klinik Bulgular.....	20
2.1.4.3 Prostat Kanserinde Tanı.....	21
2.1.4.4 Prostat Kanserinde Evreleme ve Derecelendirme.....	22
2.1.4.4.1 Prostat Kanseri TNM Evrelemesi.....	22
2.1.4.4.2 Gleason Mikroskopik Derecelendirme Sistemi.....	25
2.1.4.5 Prostat Kanserinde Güncel Tedavi.....	26
2.1.4.5.1 Çok Düşük Risk.....	26
2.1.4.5.2 Düşük Risk.....	27
2.1.4.5.3 Orta Risk.....	27
2.1.4.5.4 Yüksek Risk.....	27
2.1.4.5.5 Lokal İleri Hastalık Lenf Nodu Tutulumu Mevcut.....	27

2.1.4.5.6 Metastatik Hastalık.....	28
2.2 Stereotaktik Radyocerrahi	28
2.2.1 Stereotaktik Radyocerrahi Nedir?	28
2.2.2 Stereotaktik Radyocerrahi Uygulamalarında Kullanılan Cihazlar	29
2.2.3 CyberKnife Robotik Radyocerrahi Sistemi ile Tedavi Yaklaşımı.....	32
2.2.4 CyberKnife Tedavi Uygulaması.....	33
2.2.4.1 CyberKnife Sistemi İzleme Algoritmaları	34
2.2.4.1.1 6D SkullTM İzleme Algoritması	34
2.2.4.1.2 X-SightTM Omurga İzleme Algoritması	36
2.2.4.1.3 Fiducial İzleme Algoritması	37
2.2.4.1.4 X-SightTM Akciğer İzleme Algoritması	39
2.2.4.2 Hareketli Lezyonların Tedavisinde Senkronizasyon Seçeneği	39
2.2.5 MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi	40
2.2.5.1 Planlama Optimizasyonu.....	43
2.2.5.1.1 Tek Yönlü Optimizasyon.....	43
2.2.5.1.2 Tekrarlamalı Optimizasyon	44
2.2.5.1.3 Sıralı Optimizasyon.....	45
2.3 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi.....	46
2.3.1 Üç boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) Nedir?	46
2.3.2 Planlama İşlemi	47
2.3.3 Tedavi Aşaması.....	47
2.3.4 Elekta Synergy Platform Lineer Hızlandırıcı.....	48
2.3.5 Elekta Precise Plan Tedavi Planlama Sistemi	49
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	50
3.1 Materyaller	50
3.1.1 Philips Marka Bilgisayarlı Tomografi (BT)	50
3.1.2 Precise Plan Tedavi Planlama Sistemi	51
3.1.3 Elekta Synergy Platform Lineer Hızlandırıcı Cihazı	52
3.1.4 CyberKnife Robotik Radyocerrahi Cihazı	53
3.1.5 MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi	54
3.2 Yöntem	55
3.2.1 Konformal Tedavi Planlaması	56
3.2.2 Radyocerrahi Tedavi Planlaması.....	57
3.2.3 Veri Analizi	58
4. BULGULAR	60
4.1 Hedef Hacim İçin Elde Edilen Veriler	61
4.2 Kritik Organlar İçin Elde Edilen Veriler	64
4.3 Fraksiyon Başına Düşen Tedavi Süreleri İçin Elde Edilen Veriler	73
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	74
KAYNAKLAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ.....	83

SİMGELER DİZİNİ

3BKRT	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CI	Konformite İndeksi
ÇYK	Çok Yapraklı Kolimatör
DICOM	Digital imaging And Communications İn Medicine
DRR	Dijital Olarak Oluşturulmuş Radyolojik Görüntüler (Digitally Reconstructed Radiography)
DVH	Doz Hacim Histogramı
Gy	Gray
HCG	Human Koryonik Gonadotropinler
HI	Homojenite İndeksi
IAEA	Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (International Atomic Energy Agency)
ICRU	Uluslararası Birimler Ve Ölçümler Komisyonu
IGRT	Image Guided Radiation Therapy
MR	Magnetik Rezonans
MU	Monitor Birimi
MV	Milyon Volt
PAF	Prostatik Asit Fosfataz
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PRM	Parmakla Rektal Muayene
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSAP	Prostat Spesifik Asit Fosfataz
SSD	Kaynak Cilt Mesafesi
TD	Tolerans Dozu
TPS	Tedavi Planlama Sistemi
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
TNM	Tümör, Nodal Tutulum, Metastaz
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Prostat komşulukları.....	6
Şekil 2.2 Rektum komşulukları.....	7
Şekil 2.3 Prostatik üretra.....	8
Şekil 2.4 Zonal anatomi.....	10
Şekil 2.5 Prostat uyarılması.....	12
Şekil 2.6 Fibromuskuler stroma içinde glanduler yapılar.....	14
Şekil 2.7 Gleason mikroskopik derecelendirme.....	26
Şekil 2.8 Cyberknife robotik radyocerrahi sistemi.....	32
Şekil 2.9 Termoplastik maske.....	35
Şekil 2.10 DRR görüntüsü ile tedavi sırasında anlık olarak alınan X-ışını görüntüsü.....	36
Şekil 2.11 X-sight™ omurga izleme algoritması ile hasta alımı.....	37
Şekil 2.12 Altın işaretleyici.....	38
Şekil 2.13 Rigid body parametresi.....	38
Şekil 2.14 Eş merkezli ve eş merkezli olmayan tedavi.....	41
Şekil 2.15 3BKRT'de planlaması yapılmış hastaların tanımlanan alanları.....	47
Şekil 2.16 Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazı.....	49
Şekil 3.1 Philips marka bilgisayarlı tomografi cihazı.....	51
Şekil 3.2 Precise Plan tedavi planlama sistemi.....	52
Şekil 3.3 Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazı.....	53
Şekil 3.4 CyberKnife robotik radyocerrahi cihazı.....	54
Şekil 3.5 MultiPlan tedavi planlama sistemi.....	55
Şekil 3.6 Precise Plan 3BKRT tedavi planlaması.....	57
Şekil 3.7 MultiPlan radyocerrahi tedavi planlaması.....	58
Şekil 4.1 Radyocerrahi ve 3BKRT için hedef hacmin %95'inin aldığı doz değerleri.....	61
Şekil 4.2 Radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen homojenite indeksi değerleri.....	62
Şekil 4.3 Radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen konformite indeksi değerleri.....	63
Şekil 4.4 Mesane için %100'lük hacminin almış olduğu doz değerleri.....	65
Şekil 4.5 Mesane için %50'lik hacminin almış olduğu doz değerleri.....	65
Şekil 4.6 Mesane için %25'lik hacminin almış olduğu doz değerleri.....	65
Şekil 4.7 Rektum için %100'lük hacminin almış olduğu doz değerleri.....	67
Şekil 4.8 Rektum için %50'lik hacminin almış olduğu doz değerleri.....	67
Şekil 4.9 Rektum için %25'lik hacminin almış olduğu doz değerleri.....	67
Şekil 4.10 Mesane için 50 Gy doz alan hacim yüzdeleri.....	69
Şekil 4.11 Mesane için 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri.....	69
Şekil 4.12 Rektum için 35 Gy doz alan hacim yüzdeleri.....	71
Şekil 4.13 Rektum için 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri.....	71
Şekil 4.14 Fraksiyon başına düşen tedavi süreleri için elde edilen veriler.....	73

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1 Radyocerrahi ve 3BKRT için hedef hacminin %95'inin aldığı doz değerleri.....	60
Çizelge 4.2 Radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen homojenite indeksi değerleri.....	61
Çizelge 4.3 Radyocerrahi ve konformal radyoterapi için elde edilen konformite indeksi değerleri	63
Çizelge 4.4 Mesane için %100, %50 ve %25'lik hacminin aldığı dozlar.....	64
Çizelge 4.5 Rektum için %100, %50 ve %25'lik hacminin almış olduğu dozlar.....	66
Çizelge 4.6 Mesane için 50 ve 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri.....	68
Çizelge 4.7 Rektum için 35 ve 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri.....	70
Çizelge 4.8 Femur başı için 50 Gy doz alan hacim yüzdeleri	72
Çizelge 4.9 Fraksiyon başına düşen tedavi süreleri.....	73

1. GİRİŞ

Radyoterapinin amacı, tanımlanmış tümör hacmine tümörü çevreleyen sağlıklı dokuya en az zarar verecek şekilde yüksek doğrulukla ölçülmüş radyasyon dozunu vermektir.

Günümüzde radyoterapi cihazlarında hızlı bir teknolojik gelişme ve ilerleme kaydedilmekte ve her geçen gün yeni bir teknoloji ve yeni bir ürünle karşılaşmaktayız. Bu teknolojik gelişmelerin sonuçlarından biri olan stereotaktik radyocerrahi (SRS), Dr. Lars Leksell tarafından Stockholm'de ortavoltaj X-ışını cihazı ile intrakraniyel uygulamalarla başlamıştır.

Stereotaktik radyocerrahi (SRS) tekniği tek fraksiyonda tedavi, stereotaktik radyoterapi (SRT) çoklu fraksiyonla tedavidir.

Leksell, 1968 yılında Co-60 kaynaklı Gamma Knife cihazını geliştirmiştir. Hedefe 201 farklı noktadan ışın gönderebilen sistem yalnızca intrakraniyel uygulamalar için kullanılmaktaydı. 1980'li yıllarda lineer hızlandırıcı tabanlı radyocerrahi uygulamaları başlamıştır.

CyberKnife robotik radyocerrahi sistemi, 1987 yılında Dr. John Adler tarafından geliştirilmiş ve ilk hastasını 1994 yılında tedavi etmiştir. Son yıllarda radyoterapideki hızlı teknolojik gelişmeler sonucundaki yeni tedavi teknikleri prostat kanseri tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Modern görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile hasta anatomisinin üç boyutlu görüntülenmesi sayesinde tümör ve normal doku sınırlarının daha iyi belirlenmesi ile hedefe uyumlandırılmış tedavilerin yapıldığı 3BKRT tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda CyberKnife robotik radyocerrahi sistemi ile hedefin tedavi sırasında sürekli görüntüler rehberliğinde izlenmesi sayesinde hedef dozunun doğruluğu artırılmış ve kritik organlar için daha düşük doz değerleri elde edilmiştir.

Bu çalışmada prostat kanserli hastalara 3BKRT ve CyberKnife robotik radyocerrahi uygulamaları ile bu iki tekniğin oluşturduğu doz dağılımları, konformite indeksi,

homojenite indeksi gibi tedavi parametreleri ve tedavi süreleri karşılaştırılmıştır. Her iki sistemin avantajlarının ve dezavantajlarının ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu çalışma Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Anatomik Bilgiler

2.1.1 Kanser ve Neoplazi Tanımı

Kanser kelimesi ile normal dokulara uyum göstermeyen ve kendisini uyaran faktörlerin yok olması durumunda bile büyümeye devam eden, anormal ve kontrolsüz doku büyümesi tariflenmektedir. Neoplazi ise patolojik anlamda yeni doku oluşumu anlamındadır. Neoplazide tariflenen doku büyümesi iyi huylu (benign) veya kötü huylu (malign) özellikte olabilmektedir (1,2).

2.1.1.1 İyi Huylu (Benign) Neoplazi

Kötü seyir göstermeyen, yıkıcı etki oluşturmayan, iyi diferansiye, yavaş büyüme gösteren, genellikle fibröz bir kapsüllü, iyi seyirli doku büyümesidir. Ancak bu tanım ile tamamen sorun çıkarmayan bir lezyon düşünülmemelidir. Benign tümörler lokalizasyonuna göre şiddetli şikayetlere neden olabilmektedir (3).

2.1.1.2 Kötü Huylu (Malign) Neoplazi

Malign neoplazi ile hızlı büyüyen, bulunduğu dokuda yıkıma neden olan ve uzak organlara metastaz yapan tümörler tariflenmektedir (1).

Burada bahsedilen tanımlamalar kanserin biyolojik davranışı dikkate alınarak yapılmıştır. Bunun dışında, morfolojik olarak makroskopik ve mikroskopik olmak üzere iki; histogenetik olarak da epitelyal ve mezenkimal, hematopoetik olarak üç alt gruba ayrılabilir.

2.1.1.3 Kanser Epidemiyolojisi

Kanser günümüzde giderek artan ve daha ciddi hale gelen bir halk sağlığı sorunudur. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre her gün 1500 kişi kansere bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (1). Her yıl dünyada 9 milyon kişiye kanser tanısı konulmakta ve 5 milyon kişi kansere bağlı hayatını kaybetmektedir (4). Kardiyovasküler hastalıklardan sonra tüm dünyada ikinci en sık ölüm nedeni kabul edilmektedir (4).

Kadınlarda en sık sırası ile akciğer, meme ve kolon kanseri, erkeklerde en sık sırasıyla akciğer, meme ve kolon kanseri görülmektedir.

Kanser oluşumu; coğrafi ve çevresel faktörler, genetik yatkınlık, yaş, herediter olmayan predispozan faktörlere göre değişim göstermektedir.

2.1.2 Prostat Hakkında Genel Bilgiler

2.1.2.1 Prostat Embriyolojisi (Gelişimi)

Prostat yaklaşık 20 gram ağırlığında, ovoid şekilli, altta daralmış bir tavan ve üstte mesane ile devamlılık gösteren geniş bir tabanı olan, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur (5,6).

Prostat mezonefrik kanalın üretral epitel tomurcuklarından, tübüller yapılar halinde, 11 haftanın sonunda, 5 ayrı grup halinde gelişmeye başlar ve gelişimini 16. haftada tamamlar. 16. haftadan sonra mezenkimal hücreler tübüller etrafında toplanmaya başlar. Mezenkimal hücreler periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftadan sonra muskuler kısım gelişmeye başlar ve gelişimini doğuma kadar devam ettirir (7).

5 ayrı tübül yapısından anterior, posterior, median ve iki lateral olmak üzere 5 lob gelişir. Bu beş lob gelişimine ayrı başlamasına rağmen daha sonra herbir lobun tübülleri birbirine karışmamak suretiyle birleşir (7).

Anterior lob tübülleri diğer loblarla eş zamanlı gelişmeye başlasa da yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarını kaybeder. Doğumdan sonra sert ufak doğumsal oluşum şeklinde görülür.

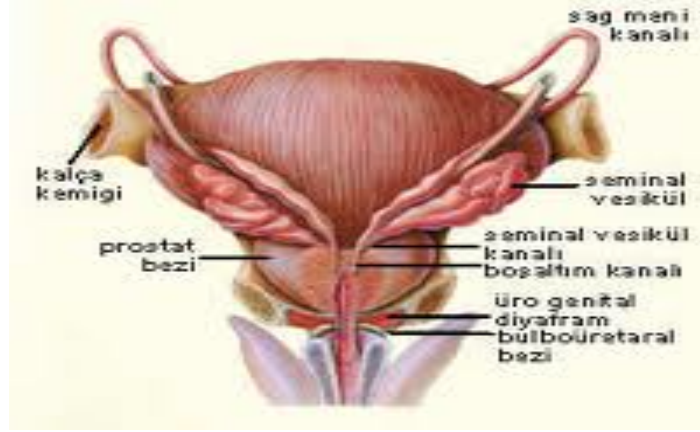
Posterior lob daha az sayıda ancak daha geniş dallanan tübüller yapılarına sahiptir. Tübüller büyüdükçe median ve lateral lobların posterioruna doğru uzanım gösterir ve prostatın rektumda hissedilen posterior yüzeyini oluşturur (8). PSA salınımı ise 28. haftada izlenir (7). Fetal hayatta büyüme ve gelişmeyi sağlayan ana etken androjenlerdir. Pubertede yine artan androjenlerin etkisi ile boyutu belirgin artar ve yaklaşık 20 gram ağırlığına ulaşır (6).

2.1.2.2 Prostat Anatomisi

Prostat erkeklerde üretranın ilk kısmını çevreleyen, yetişkindeki boyutları yaklaşık olarak yükseklik 20-25 mm, gövde ön-arka çap 25 mm ve enine çap yaklaşık 40 mm, ağırlığı 20-25 gram olan sekretuar bir organdır. Bir tabanı, tavanı (apeksi), arka (posterior), n (anterior) ve iki altıyan (inferolateral) yüzü vardır. Prostat %70 glandüler dokudan, %30 fibromusküler dokudan ve verumontanumdan oluşan sekretuar bir organdır (4,6).

2.1.2.3 Prostat Komşulukları

Prostat kas ve fasyalardan oluşmuş bir yapı olan ürogenital diyafram üzerine oturur. Yan ve arka taraflarında ise pelvik kaslarla çevrenmiştir (2).

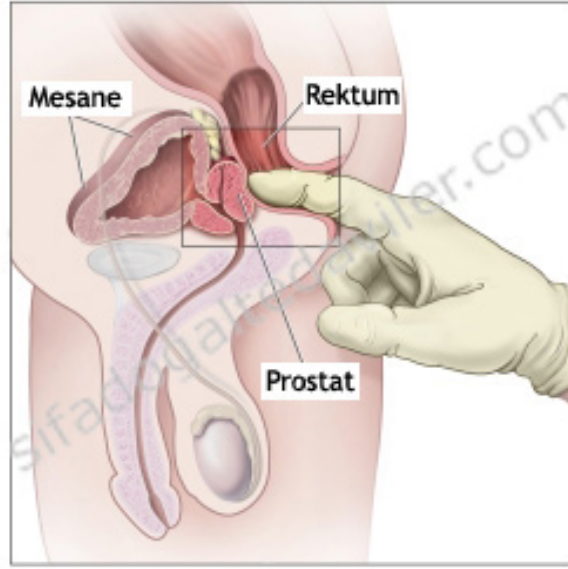


Şekil 2.1 Prostat Komşulukları

Prostat symphysis pubis'in arka sınırının inferiorundadır. Pubik kemikler prostat cerrahisi alanının önünde bulunması açısından önemlidir. Geniş olan pelvislerde operasyonlarda prostata ulaşmak kolaydır, dar olan pelvislerde prostata ulaşmak zordur (9).

Prostat arkada rektum, anterosuperiorunda mesane superoposteriorunda ise seminal vesikül ile komşudur (9).

a. Rektum: Rektum promontoryum hizasında başlayarak, alt sınırda anüs aracılığı ile dış ortama açılan, uzunluğu 12-15 cm olup, çapı dolu veya boş olmasına göre değişen gastrointestinal sistemin en distal kısmıdır (9).



Şekil 2.2 Rektum komşulukları

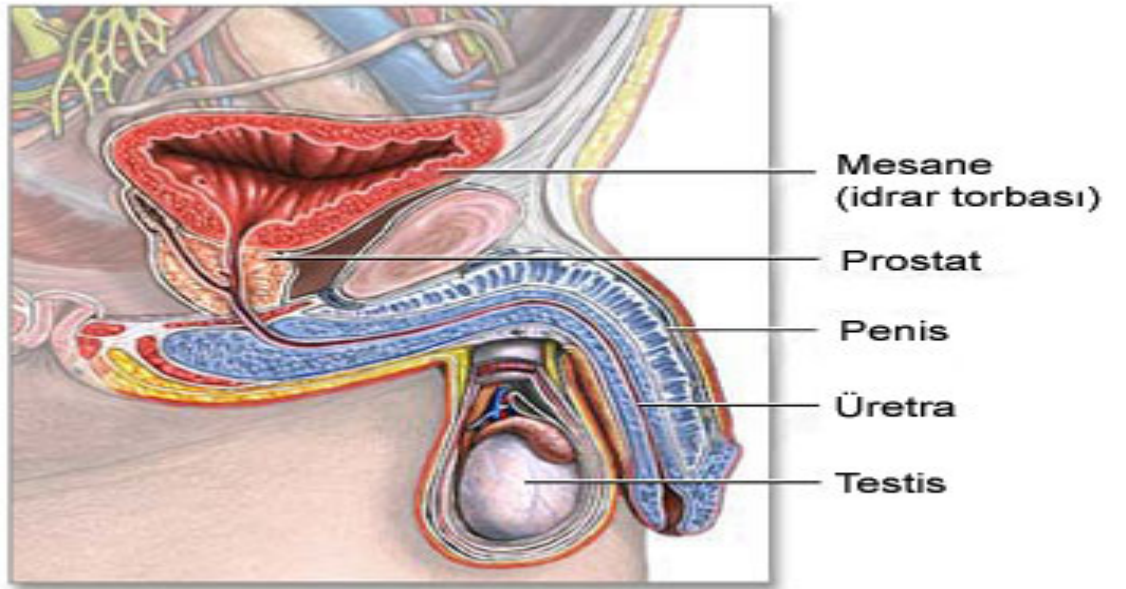
Rektum, arkada sakral kemiklerle komşudur. Öndeki komşulukları erkek ve kadında farklılık göstermekte erkekte mesanenin fundusu ve vesicula seminalisin üst bölümü ile komşu iken kadında uterus, vajinanın üst parçası ile komşudur. Prostat rektum komşuluğundadır. Rektumdan ayrılan bir kısım kas lifleri prostat ile ilişkilidir. Prostat rektum komşuluğu, prostat kanseri erken evre tespitinde önemli olan rektal muayene açısından önem taşımaktadır (9).

b. Mesane: Prostat anterosuperiorunda mesane bulunur. Mesane prostat tabanının üzerine oturur. Prostatın taban kısmı mesane komşuluğunda yukarı yerleşimli apeks kısmı ise aşağı yerleşimli bulunmaktadır. Mesaneden uzanan kas lifleri prostat ve çevresindeki fasyalar ile yakın ilişkilidir. Mesane prostat arasında uzanan bu düz kas lifleri musculus vesikoprostaticum'u oluşturmuştur. Bu kasın dış tarafında ise mesane adventisyası ile devam eden fibroadipoz doku bulunmaktadır (10).

c. Seminal Vesiküller: Prostat superoposteriorunda seminal vesiküller bulundurulur. Seminal vesiküller mesane posteriorunda mesane ile rektum arasında uzanan, sakküler yapıda bir çift organdır. Pubertede androjene bağlı olarak gelişimine devam eder. Ejakulasyon sekresyonlar salgılayarak fertiliteye etki etmektedir. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek

beraberce ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler, oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (9).

d. Prostatik Üretra: Prostatın içerisinden üretranın prostatik kısmı geçmektedir. Yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır ve üretranın en genişleyebilir kısmını oluşturmaktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Prostatik üretranın etrafında, mukus salgılayan küçük glandüler yapılar yer alır. Bu glandlar kadın üretrasındaki bezlerle aynı özelliktedir (11,12).



Şekil 2.3 Prostatik üretra

2.1.2.4 Zonal Anatomi

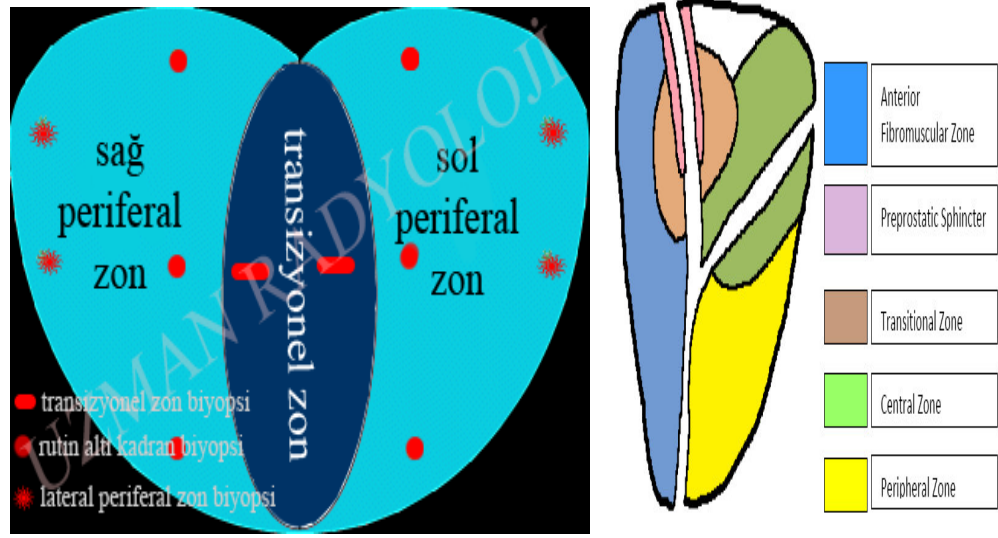
Zonal anatomi kavramı ilk olarak 1968'de McNeal'in, 1977'de ise Blacklock ve Boushill'in anatomik diseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile gelişmiştir. Günümüzde de sıklıkla kullanılan bu sınıflamanın temeli prostat dokusunun prostatik üretra ile olan ilişkisine dayanır.

Prostat bezi dokusu glandüler (%70) nonglandüler (düz kas ağırlıklı fibromuskuler stroma %30) doku olmak üzere ikiye ayrılabilir. Bu sınıflamaya göre prostatın glandüler kısmı periferal zon, santral zon ve transizyonel zon olmak üzere üçe ayrılırken nonglandüler kısım ise anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkterik zon olmak üzere iki kısma ayrılır (9, 11, 12).

a. Periferal Zon: Glandüler dokunun %70'ini oluşturur. Prostatın apikal posterior ve lateral kısımlarını oluşturur. Nonglandüler fibromuskuler stromal doku periferal zonlar arasındaki boşlukları doldurur. Apeks doğru anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i bu zondan kaynaklanır. Ayrıca bu zon kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir (11, 12).

b. Santral Zon: Prostatın %25'ini oluşturur. Prostatik üretranın arkasında olmak üzere ductus ejakulatoriusu çevreler, veromontorium apeksinde koni şeklini alır ve mesane tabanına doğru projekte olur. Prostat kanserinin yaklaşık %10'u santral zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır. Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glanduler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır ve bu doku periprostatik dokunun prostat içine doğru bir girintisidir. Santral zonu periferal zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferal zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (11, 12).

c. **Transizyonel Zon:** Prostatın %5'ini oluşturur. Ductus ejakulatoriusunun proksimalinde, proksimal üretranın distal kısmındadır. Küçük periüretal bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı temel bölgedir. Ayrıca prostat kanserinin %10'u da bu zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromuskuler bir doku ile ayrılır (11, 12).



Şekil 2.4 Zonal anatomi

Anterior fibromusküler stroma: Genellikle glanduler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfidır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur (13, 14).

Preprostatik sfinkter: Verrumontanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakulasyonu önlemede de görev almaktadır (13, 14, 21).

Yaşın ilerlemesiyle normal olarak zonlarda da değişiklikler oluşur. Santral zon atrofiye olup küçülür, transizyonel zon büyür ve BPH oluşumuna zemin hazırlanır. Büyüyen

transizyonel zonun kenarlarında, periferal zonun sıkıştırılması sonucunda düşük sinyalli bir bant oluşur (11, 12).

Lowsley tarafından yapılan diğer bir anatomik sınıflandırmada ise, prostat bezi, anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere 5 loba ayrılmıştır. Bu loblar anatomik olarak rahatça birbirinden ayrılabilir. Tümörler prostat bezinin belli bölgelerini etkilediği için prostat bezinin loblarının tanımı önemlidir (9, 16, 17).

Anterior (ön) lob: Üretranın önünde kalan kısımdır. Glandüler yapı içermez.

Posterior (arka) lob: Rektum komşuluğunda üretranın arkasında kalan kısımdır.

Median (orta) lob: Üretra ile ductus ejaculatoriuslar arasında kalan kısımdır.

2.1.2.5 Prostatın Vasküler Dolaşımı

2.1.2.5.1 Prostatın Arteryel Dolaşımı

Prostatın temel arteryel kan akımı, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Arteria vesikalis alt üreter ve seminal vesiküllere dallar verip prostata girer ve prostat içinde santral ve periferik olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerleyip üretral duvar ve periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteryel gereksinimini sağlar (9). Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (9).

2.1.2.5.2 Prostatın Venöz Dolaşımı

Prostatın venöz drenajı, prostat dokusu içindeki venüllerin birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülmesi ile gerçekleşir. Kapakçık içermeyen bu pleksus puboprostatik ligamanlar arasında lokalize olur. Penisin dorsal veni de bu pleksusa katılır. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksus aracılığı ile

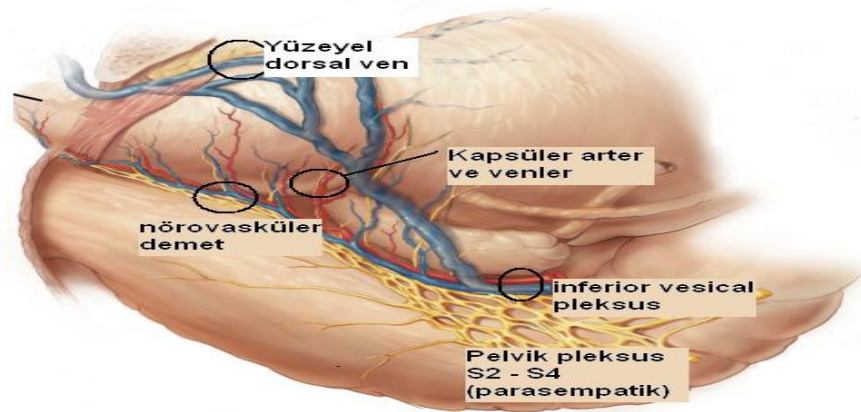
internal pudental vene dökülürken daha büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (9).

2.1.2.5.3 Prostatın Lenfatikleri

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiatik lenf nodlarına dökülürler (10).

2.1.2.5.4 Prostatın Uyarılması

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sistemi; hem sempatik hem de parasempatik sistem açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatik sistemin büyük çoğunluğu sekretuardır. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de uyarırlar. Parasempatikler ise prostatın muskuler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederek preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler (9,10).



Şekil 2.5 Prostat uyarılması

2.1.2.6 Prostat Histolojisi

Prostat esas olarak fibromüsküler stroma ve bunlarla iç içe geçmiş glandülepitelyal hücrelerden oluşmaktadır (16,18). Tübüloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik olsa da yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostatın epitelyal glanduler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

2.1.2.6.1 Prostatik Sekretuar Hücreler

Glandın luminal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Bu hücreler olgun hücreler olup seminal sıvı salgırlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijenin (PSA) sentezlendiği hücreler olduklarından, prostat spesifik antijen ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir. Yalnızca prostat asinuslarında değil, ayrıca prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar (18).

2.1.2.6.2 Bazal Hücreler

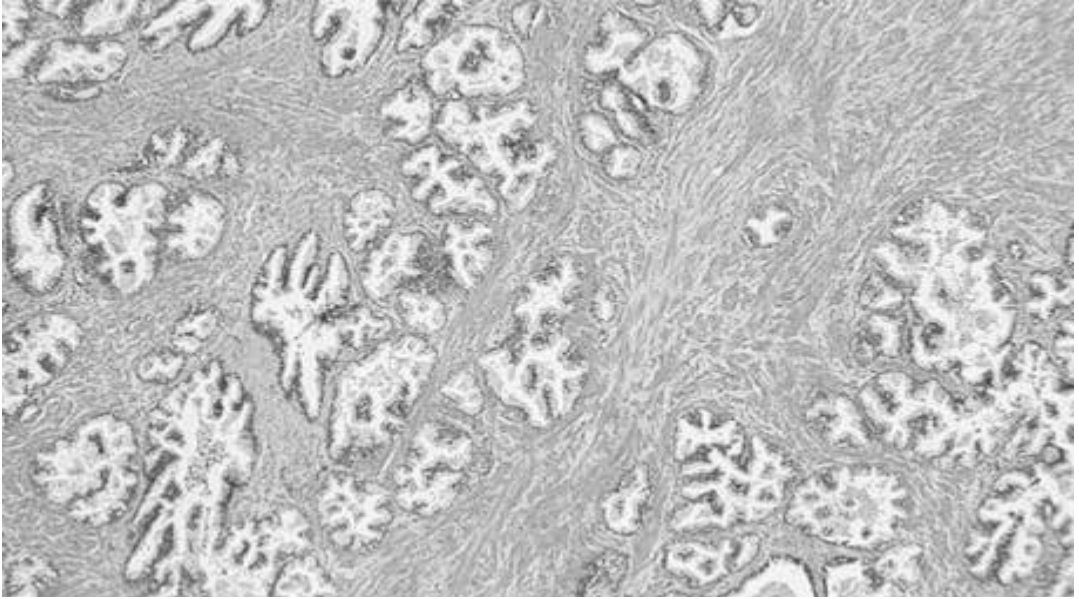
Bazal membranda bulunurlar. Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran devamlı bir hücre tabakası oluştururlar. Bazal hücreler, dar sitoplazmalı, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar, hiperkromatik, oval nüveli hücrelerdir. Bazal hücrelerin, sekretuar hücrelerin stem-cell popülasyonu olduğu düşünülmektedir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler (18).

2.1.2.6.3 Transisyonel Epitel

Prostat duktuslarının proksimal kısımları, üretradakine benzeyen transisyonel epitel ile döşelidir. Duktusların distal kısımlarında ve bazı asinularda transisyonelepitel ile karışık küboidal ve kolumnar epitel odakları izlenir (18).

2.1.2.6.4 Endokrin-Parakrin Hücreler:

Prostat genitoüriner sistemde en çok endokrin–parakrin hücre içeren organdır. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu serotonin, daha az oranda ise kalsitonin, somatostatin veya human koryonik gonadotropin (HCG) içerir. Androjen reseptörü içermezler (19).



Şekil 2.6 Fibromuskuler stroma içinde glandüler yapılar

2.1.2.7 Prostat Fizyolojisi

Prostat birleşiminde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla eş zamanlı prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bunun

sonucunda sıvı semen sıvısına geçer. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşırken sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. Prostatik asit fosfatazın (PAF) semendeki görevi net olarak bilinmemektedir. Ancak metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgırlar bu nedenle klinik önem taşır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinazdır. PSA günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçtir(18)

2.1.3 PSA Hakkında Genel Bilgiler

PSA ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstrelerinde tespit edilmiştir. 1979 yılında özellikleri tanımlanarak saflaştırılmış, 1980 yılında serumda saptanmıştır. 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiştir. Günümüzde prostat kanseri için en önemli tümör belirteçidir.

Prostat spesifik antijen, temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretal bezlerde üretilen bir glikoproteindir. PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen dolaşıma düşük miktarda geçtiği için serum konsantrasyonu (0,5-2,0 gr/l) düşüktür(2)

PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği ileri sürülmüşse de, ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır. PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Toplam PSA'nın ortalama yarı ömrü 2,6 gündür. Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klerens ile yok edilebilir ve ortalama yarı ömrü 1,5 saattir (3).

2.1.3.1 Prostat Kanseri Tanısında PSA

PSA'nın klinik kullanıma girmesinden sonra erken dönemde tanı koymak kolaylaştığından lokalize prostat kanseri insidansı giderek artmıştır. Ancak klinik açıdan önemsiz hastalıklarında tespitine ve gereksiz yere tedavi almasına yol açmıştır. Fakat PSA testi ile tanı alan klinik tümörlerin oranı %20'yi geçmemekte ve tespit edilen prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı lokalize safhada olan ve definitif lokal tedavilerle kür şansı bulunan tümörlerdir (2, 3).

PSA'nın prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez 1981 yılında Kuriyama ve arkadaşları ortaya koymuştur. Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin en uygun duyarlılık ve özgünlüğe yaklaştığı değer olarak 4,0 ng/ml gösterilmiştir. Bu eşik değerinde PSA'nın duyarlılığı %72 ile %90 arasında değişir. Ancak PSA'nın özgünlüğü, prostat kanseri ile ilişkisiz bazı faktörlerin serum PSA seviyesini etkilemesinden dolayı, yeterince yüksek değildir. Bu faktörler arasında PSA ölçümleri ile ilgili yöntemsel farklılıklar, hastanın yaşı, prostat hacmi, prostatı etkileyecek manipulasyonlar ve prostatik enflamasyon ilk akla gelenlerdir. Bu nedenle, eşik değer 4,0 ng/ml iken PSA'nın pozitif prediktif değeri %11 ile %45 arasında kalır (2, 3).

2.4 Prostat Kanseri Genel Özellikleri

Prostat kanseri görülme sıklığı, ölüm ve sekel bırakma yüksekliği nedeniyle dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemidir. Prostat kanseri ABD'de erkeklerde en sık görülen kanser olup, bu popülasyondaki ölümlerin %10'undan sorumludur (13). Gelişmiş ülkelerin epidemiyolojik çalışmalarına göre, prostat kanseri ikinci en sık tanı konulan ve dördüncü en sık ölüme yol açan malignitedir. Bu nedenle dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur (14-20). Aynı zamanda erkeklerde en sık görülen malignite olarak kabul edilir ve prostat kanserinin ardından ikinci en sık olarak akciğer kanseri görülür (14). Ölüm oranlarında bu istatiklere benzerdir. Sağlık Bakanlığının 1999 verilerine göre ülkemizde erkeklerde insidans hızı binde 2,52 olarak bulunmuştur. Bu değerle en sık görülen on kanser türü arasında 6. sıradadır. Elli yaşın

üzerindeki erkeklerde prostat kanseri görülme sıklığı otopsi çalışmalarıyla %30 oranında bulunmuştur. Hastaların %75'i 75 yaş ve üzerindedir (15).

2.1.4.1 Prostat Kanseri Risk Faktörleri

Prostat kanseri oluşumunda rol alan özel nedenler henüz tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır.

a. Irk: Prostat kanseri insidansları ırklar arasında büyük farklılıklar gösterir. Siyah erkeklerde beyaz erkeklere göre 1,5 kat daha fazladır (15, 22). Siyahlarda prostat kanseri daha erken yaşta ve daha ileri evrede teşhis edilir. Tüm yaş gruplarında siyahlarda prostat kanser insidansı beyazlardan daha yüksektir ve sağkalım oranları da farklılık göstermektedir. Prostat kanserinin tüm evreleri için 5 yıllık sağkalım oranı siyahlarda %62 iken, beyazlarda bu oran %72'dir. Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Avrupa'da daha fazla, Asya, Afrika ve Güney Amerika'da daha az görülmektedir (13,14).

b. Yaş: İleri yaş bir risk faktörüdür. Yaşla birlikte insidanda artma vardır. Prostat kanseri 50 yaş altı erkeklerde nadiren görülür (% 0,1). En sık vaka 70–74 yaş arasındadır. Yaşlara göre insidansları kıyaslarsak 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10.000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arası ise 1/8 olarak belirlenmiştir (13, 14). Tanı konulan hastaların % 85'i 65 yaş üzerindedir. Prostat kanserlerinin yaklaşık %95'inde tanı 45 ile 89 yaşları (ortalama; 72 yaş) arasında konulmaktadır. Otopsi çalışmaları sonucuna göre 50 yaşın üzerinde olan erkeklerin %30'unda 80 yaşın üzerinde olanların %60-70'inde insidental prostat kanseri mevcuttur. Prostat spesifik antijen ölçümünün tanımlanmasıyla birlikte 50–59 yaş arası erkeklerde prostat kanser insidansı belirgin şekilde artmıştır. Yeni tarama çalışmaları sonucunda prostat kanserinde erken tanı oranı artmış, metastatik hastalık insidansı buna paralel azalmıştır (13,14).

c. Kalıtsallık: Çeşitli çalışmalarda prostat kanserinin bazı ailelerde daha sık görülmesi incelenmiş ve ailesel ve genetik komponentin olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. Brott ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada etkilenen aile bireylerinin sayısı, bunların akrabalık derecesi ve tanı anındaki yaşlarıyla rölatif riskin ve nüks oranını arttığı bildirilmiştir (23). Özetle ailede prostat kanser öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir. Bu risk faktörüne sahip erkeklerin erken yaşta ve sık aralıkla yapılan PSA tarama testinden, genel popülasyona göre daha fazla yarar görebileceği kabul edilir (24, 25).

d. Hormonal Faktörler: Androjenler prostatın gelişimi, mature olması fizyolojik aktivitelerinin devamı için ana uyarandır. Yüksek androjen seviyesinin prostat kanser riskini arttırıp arttırmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılsa da kesin ilişki saptanamamıştır. Bu konuda farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Shaneyfelt ve ark.'ları prostat kanserinin hormonal habercileri hakkında önceden yayınlanmış çalışmaların meta-analizini yapmışlar ve total testesteron seviyesinin yüksek olduğu erkeklerde kanser gelişme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (26, 27). Ancak, Prostat Kanser Çalışma Grubu tarafından 2008 yılında yapılan, endojen seks hormonları ile prostat kanseri arası ilişkiyi araştıran çok merkezli prospektif çalışmada arada bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (28). Bunun dışında hastalık puberteden önce ve hadım edilenlerde görülmemektedir (13, 29). Östrojenlerin prostat kanseri gelişiminde önemli bir rolü yoktur. Prostat kanseri tedavisinde östrojenin etkisi ise LH süpresyonu üzerindedir (29). Karaciğer sirozu nedeniyle hiperöstrojenizm izlenen olgularda ise görülme sıklığı düşüktür (15).

e. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) hem normal hem de transforme prostat epitelyal hücrelerinde mitojenik ve antiapoptotik etkileri vardır. IGF-1 Androjen reseptörleri büyütücü etkilerinin bir kısmına aracılık eder. Androjenler serumda IGF bağlayıcı proteinleri azaltır böylelikle serumdaki serbest IGF-1 düzeyini arttırırlar. Yapılan bir prospektif çalışma serumdaki IGF-1 miktarındaki 100 ng/ml'lik bir artışın prostat kanseri riskini 2 kat arttırdığını göstermiştir (30).

f. Coğrafi Özellikler: Prostat kanseri ile coğrafya ilişkisi çelişkili olmakla beraber dikkat çekicidir. Coğrafi dağılım açısından güneş ışığını daha çok alan bölgelerin prostat kanseri oranlarının daha düşük olduğunu temel alan çalışmalarda mevcuttur. En düşük insidans başta Japonya ve Çin olmak üzere Asya ülkelerindedir (1,9/100.000). En yüksek yeni vaka oranları ise İskandinav ülkeleri, Kuzey Amerika, özellikle Afrika kökenli Amerikalılardadır (272/100.000). Mortalite oranı da coğrafi farklılık gösterir. Prostat kanserine bağlı mortalite en fazla İskandinav ülkelerindedir. Prostat kanseri nedeniyle ölüm oranlarına bakacak olursak en yüksek oran İsveç'teyken (23/100.000 yıl), en düşük oran Asya ülkelerindedir (<5/100.000 yıl) (31). Ülkemizde yapılan ilk ve tek insidans çalışması İzmir ilinde yapılmıştır. Buna göre prostat kanseri en sık 5.kanser olarak belirtilmiştir ve 1995-1996 yılları arasında insidans 9,1/100.000 olarak bildirilmiştir (32). Prostat kanser insidansı 1995'ten beri yıllık yaklaşık %1,7 artış gösterirken, mortalite oranı 1994'ten bu yana her yıl için %4 azalmaya devam etmektedir (33).

g. Diyet: Diyetin prostat kanseri üzerindeki etkisini hem coğrafi değişiklikler hem de göçebeler üzerinde yapılan çalışmalar ortaya koymuştur (34). Kanser patogeneğinde gizli veya histolojik kanserlerin klinik olarak ortaya çıkmasında etkili olabileceği öne sürülmüştür.

Yüksek kalsiyum tüketiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber D vitamini üretimini azaltarak kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açarak prostat kanser riskini artırdığı öne sürülmüştür (35). Prostat kanseri hadisesi ve ölüm oranları özellikle çoklu doymamış yağlar olmak üzere diyetsel yağ miktarı ile uyumludur (34). Aşırı doymamış yağ tüketiminin hayvan modelleri çalışmalarında prostat kanser hücre çoğalmasını uyardığı gösterilmiştir (36). Obezite prostat kanseri ölüm oranı ve kötü seyirle ilişkilidir (37, 39). Obezite kanser ilişkisinde leptin tümör nekrosis faktör alfa gibi sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir (40). Domates içeriğindeki yüksek oranda bulunan bir karotenoid olan likopen sayesinde güçlü bir antioksidandır ve kanser riskini azalttığı düşünülmektedir. Domates suyu tüketiminin koruyucu etkisi bulunmamaktadır. Bu da likopenin biyoyararlanımının pişirmeyle arttığını göstermektedir (41). Selenyum, bir antioksidan olan glutatyon peroksidazın eser mineral

komponentidir. Yapılan olgu-kontrol ve plasebo-kontrol çalışmalarda selenyumun prostat kanser gelişimini karsinogenezin erken safhalarını etkileyerek azalttığı gösterilmiştir. Yağda çözünebilen vitaminlerden olan Vitamin E (alfa tokoferol), hücre zarlarını serbest radikallere karşı koruyan önemli bir antioksidandır. E vitamininin kanser koruyucu etkisi doğrudan antiandrojen aktivite ve apoptozis indüksiyonuna bağlıdır. E vitamininin bu etkisini ABD’de devam etmekte olan ve 10000’den fazla hastayı içeren bu konudaki "Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial" çalışması sonucunda daha net ortaya çıkacaktır (42).

h. Enflamasyon, İnfeksiyon ve Genetik Yatkınlık: Kronik enflamasyonda salgılanan mediatörlere bağlı olarak kanser patogeneğinde hücrel proliferasyonla rol oynar. Prostat spesimenlerinde enflamasyonla karakterize proliferatif enflamatuvar atrofiye sıkça rastlanır (44). Proliferatif inflamatuvar atrofiye yüksek grade prostatik intraepitelyal neoplazi veya erken kanser eşlik edebilir ve bu patolojik durumlar arasında genetik geçiş tanımlanmıştır (28).

i. Diğer: Yeşil çay ve soya tüketimi düşük kanser gelişme riskiyle ilgilidir (38). Prostat kanseriyle ilişkilendirilen diğer risk faktörleri ise tütün kullanımı, alkol, seksüel aktivite ve vazektomidir. Vazektomili hastalarda prostat kanseri riskinin arttığı, bazı çalışmalarda prostat kanserine yakalanma yaşının 35’e indiği gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktivitenin de kansere yakalanma riskini azalttığı görülmüştür (36).

2.1.4.2 Klinik Bulgular

Prostat kanserinin klinik bulguları değişkendir. Başlıca benign prostat hiperplazisine bağlı şikayetler gösterir. Bu şikayetler idrarda yanma (dizüri), sık idrara çıkma (pollaküri), gece idrara çıkma (noktüri), idrar akımında azalma şeklinde özetlenebilir. Bu şikayetlerin hem benign prostat hiperplazisinde hem prostat kanserinde ortak olması tanıyı zorlaştırabilir (2, 3).

Periferik zondan gelişen lezyonlar prostat kanserlerinin %70'ini oluşturur ve multifokal geliştiği için ilk dönemlerde tariflenen şikayetler görülmeyebilir. Transizyonel zondan gelişen tümörler nispeten düşük evrelidir ve yavaş büyüyüp geç yayılım gösterir. Ancak daha erken alt üriner sistem yakınmaları ile kendini gösterebilir. Hematüri hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve prostatik üretranın ve trigonun lokal yayılımına bağlıdır. Kanlı sperm atılımı (hemospermi) veya prostat bezi salgı hacmin azalması, salgı kanallarına yayılım oluşursa görülür. Denonviller fasyası rektuma invazyona engel olsa da lokal ileri hastalıkta rektum yayılım vardır. Rektuma invazyon sonucu karında ağrı, rektal kanama ve ishal şikayetleri oluşur. Korporeal cisimlere invazyon sonucu ise priapizm, penil endürasyon, şişlik ve ödem görülebilir. Renal yetmezlik, idrar yapmada güçlük, ödem ve akciğer ödemi ise tümörün trigona yayılımı sonucu üriner tıkanıklığa bağlı gelişir (2, 3).

İleri evre prostat kanserinde ise metastatik odaklara göre farklı şikayetlerle kendini gösterebilir. Kemiğe metastaz genellikle ağrı şeklinde kendini belli eder. Vertebra ve iliak kemiğe metastaz sonucu sırt ve gluteal bölge ağrısı görülebilir (2).

Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz olsa da ilerlemiş ve boyut artışı olan lenfadenopatilerde alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dönüşü engelleyerek ödeme neden olabilir. Nörolojik semptomlar prostat kanserli hastalarda %20 ile %37 arasında bir oranda görülebilir (2, 3).

Epidural metastaz sonucu gelişen akut spinal kord kompresyonu onkolojik acildir. Kauda ekuinanın başladığı L2'nin üzerindeki lezyonlar çok ciddi seyredir. İleri evrelerde akciğer ve karaciğer tutulumu, paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) çok daha az da olsa görülebilir. Metastatik odakların semptomları kötü prognoz göstergesidir (2, 3).

2.1.4.3 Prostat Kanserinde Tanı

Prostat kanserinin erken tanısında kullanılan yöntemler en önemli yöntemler parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA seviyesi ve TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. İlk aşamada en yararlı parametreler PRM ve serum PSA seviyelerinin beraber kullanımudur.

TRUS prostat kanserinin erken tanısında düşük prediktif değer olması nedeniyle ilk aşamada tarama amaçlı kullanılmaz.

Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsiyle konur. Biyopsiler TRUS ya da parmak eşliğinde transrektal yoldan kalınbiyopsi iğneleriyle yapılır. Parmak eşliğinde biyopsi artık tercih edilmemekle beraber TRUS olmayan yerlerde, mobilizasyonu çok güç hastalarda, PRM'de küçük belirgin nodülü olduğu halde ve bu nodülü TRUS ile görüntülenemeyen ve total PSA seviyesi yüksek olan hastalarda uygulanmak zorunda kalınabilir. TRUS ile prostat dokusunun görüntülenerek palpe edilemeyen lezyonlara iğne ile ulaşılma kolaylığı sağlanır. Bu şekilde erken tanı tedavi şansı artar (2, 3, 14).

2.1.4.4 Prostat Kanserinde Evreleme ve Derecelendirme

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması 1956'da Whitmore tarafından yapılmıştır ve Jewett tarafından 1975'te modifiye edilmiştir. Prostat kanseri evrelemesinde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) 1975 yılında "American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting (AJCC)" tarafından adapte edilmiştir. AJCC ve "International Union Against Cancer (UICC)" 1992 yılında prostat kanseri için yeni bir TNM sınıflaması uyarlamışlardır. Bu sistem 1997 ve 2002'de modifiye edilmiştir. TNM sistemi sadece adenokanserler için geçerlidir. Prostatın değişici epitel hücreli kanserleri ürotelyal kanser olarak değerlendirilir (29, 47).

2.1.4.4.1 Prostat Kanseri TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

To Primer tümör yok

T1 Görüntüleme ile saptanamayan, palpe edilemeyen tümör

T1a TUR materyalinde saptanan tümör spesmenin %5’de veya daha azında mevcut ve histolojikderece < 7

T1b TUR materyalinde saptanan tümör spesmenin %5’den daha fazlasında mevcut ve histolojikderece > 7

T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat iğne biyopsisinde tümör saptanması

T2 Prostata sınırlı palpabl tümör

T2a Tümör bir lobu %50’si ya da daha azını kaplıyor

T2b Tümör bir lob %50’den fazlasını kaplıyor

T2c Tümör her iki loba yayılmış

T3 Prostata aşan palpabl tümör

T3a Tek taraflı ekstrakapsüler yayılım

T3b Seminal vezikül invazyonu

T4 Tümör komşu dokulara (seminal vezikül hariç) fikse ya da yayılmış mesane boynu, eksternal sfinkter ve/veya rektuma, levator kasına invaze, pelvik duvara invaze

Bölgesel Lenf Düğümleri (N):

Nx Değerlendirilemiyor

N0 Lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

Uzak Metastaz (M):

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastazlar

M1a Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu

M1b Kemik tutulumu

M1c Kemik tutulumu olsun olmasın başka bölgelere metastaz var

T, N, M kategorileri belirlendikten sonra aşağıdaki tablodan evrelendirme yapılır:

EVRE I

T1a N0 M0 G1

EVRE II

T1a N0 M0 G2, 3, 4

T1b N0 M0 Herhangi bir G

T1c N0 M0 Herhangi bir G

T1 N0 M0 Herhangi bir G

T2 N0 M0

EVRE III

T3 N0 M0 Herhangi bir G

EVRE IV

T4 N0 M0 Herhangi bir G

T1-T4 N1 M0 Herhangi bir G

T1-T4 N1-N3 M1 Herhangi bir G

Gx Değerlendirilemiyor

G1 İyi diferansiye (hafif anaplazi)

G2 Orta diferansiye (orta derece anaplazi)

G3-4 Kötü diferansiye veya indiferansiye (belirgin anaplazi).

Mikroskopik derecelendirme sistemi Gleason'a göre yapılmaktadır. Bu sistem Veterans Administration Cooperative Urology Research Group tarafından bulunmuş olup

yıllardır kullanılmaktadır. Predominant tümör paterni 1 ile 5 arasında derecelendirilir. Sekonder tümör paterni de benzerdir ve iki skorun toplanması ile Gleason skor elde edilir. Eğer tümör aynı paterne sahipse (sadece primer tümör varsa) iki numara son skoru bulmak için 2 ile çarpılır. Toplam skor 2'den başlar. Prostatik adenokarsinom mikroskopik olarak, PAP ve PSA seviyeleri ile, klinik ve patolojik evreleme ile, apoptotik cisimlerin sıklığı ile, p53 ekspresyonu, survival hızı, ve terapiye yanıt ile korelasyon göstermektedir. Gleason derecelendirme sistemi ile mortalite hızı birbirini etkilemektedir. Gleason skor, 2-4 düşük derece, 5-7 orta derece, 8-10 ise yüksek derece tümördür. Skor 2'den 4'e kadar olanlarda kötü seyirli hastalık neredeyse hiç görülmezken, skor 8 ile 10 arasında siktir (13, 14, 48).

2.1.4.4.2 Gleason Mikroskopik Derecelendirme Sistemi

Gleason derecelendirme sisteminde 5 ana patern vardır. Gleason ilk 3 paterni 3 alt gruba, 4 ve 5 paternleri ise 2 alt gruba daha ayrılmaktadır. Buna göre;

1: Tek, ayrı, uniform glandlar sıkıca bir araya gelerek kitle yapmış, genelde yuvarlak, tümör sınırları belirgin.

2: Tek, ayrı, daha az uniform glandlar, stromayla hafifçe ayrılmış, tümör sınırları daha az belirgin.

3a: Tek, ayrı, değişik çaplarda glandlar, genellikle irregüler olarak birbirinden ayrılmış, düzensiz sınırlı tümör.

3b: 3a'ya benzer, daha küçük glandlar veya küçük hücre grupları halindedir.

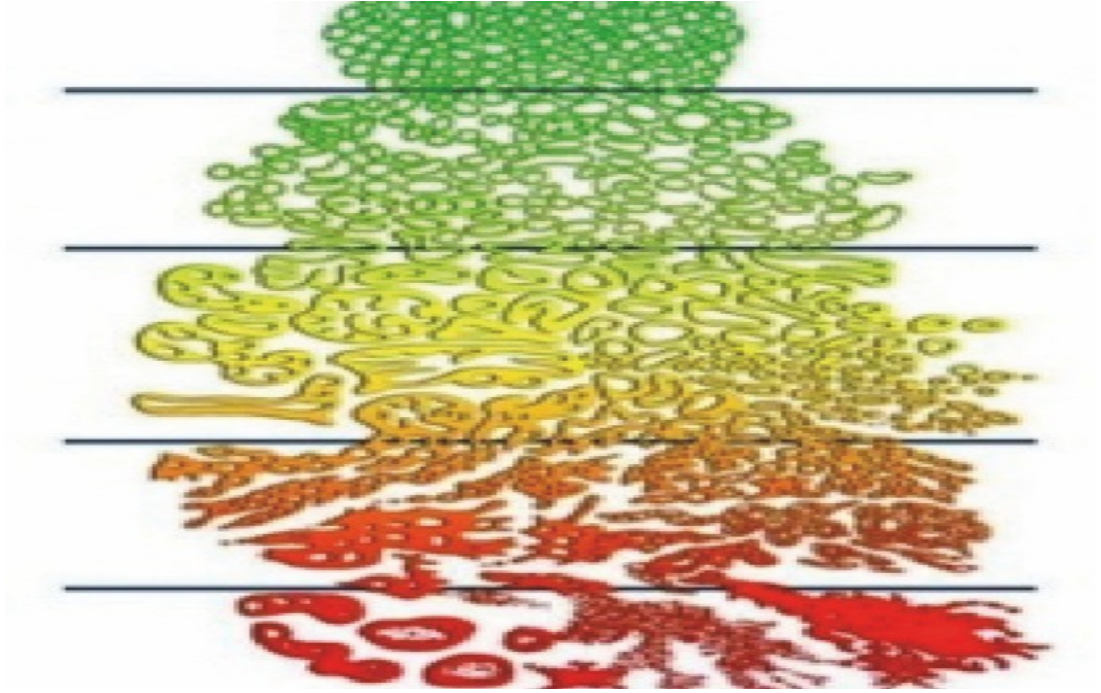
3c: Papiller veya dağınık kribriform tümör, keskin sınırlı yuvarlak kitle (papiller intraduktal tümör).

4a: Düzensiz sınırlı, düzensiz infiltrasyon gösteren glandüler tümör .

4b: 4a gibi, büyük soluk (hiper nefroid) hücreler.

5a: Keskin sınırlı, yuvarlak, neredeyse tamamen solid kribriform tümörkitleleri, genelde santral nekroz mevcut (komedokarsinom).

5b: Adenokarsinomu tanıtacak kadar gland formasyonu veya vakuoller içeren düzensiz sınırlı anaplastik karsinom (26,15,17).



Şekil 2.7 Gleason mikroskopik derecelendirmesi

2.1.4.5 Prostat Kanserinde Güncel Tedavi

Prostat kanseri tedavisi planlanırken öncelikle risk sınıflaması yapılmalıdır. Risk sınıflamasında gleason derecelendirmesi, tedavi öncesi PSA, tanı anındaki evre, pozitif kor biyopsisi ve biyopsi sayısı, tümör boyutu, perinöral invazyon göz önüne alınmaktadır. Bu prognostik faktörler ışığında NCCN çeşitli risk grupları ve önerilen tedaviler protokolü oluşturmuştur.

2.1.4.5.1 Çok Düşük Risk

T1a, Gleason ≤ 6 , PSA < 10 , < 3 kor biyopsisi ve biyopsi örneğinde %50 den az tutulum, PSA yoğunluğu $< 0,15$ ng/ml. Bu durumda hastanın beklenen yaşam süresi 20 yıldan az ise aktif izlem tercih edilir. İzlemlerinde PSA ve rektal muayene kullanılır (26).

2.1.4.5.2 Düşük Risk

T1-T2a, Gleason ≤ 6 ve PSA < 10 olması gerekir. Bu durumda hastanın beklenen yaşam süresi önem kazanır. Beklenen yaşam süresi 10 yıldan az ise PSA ve rektal muayene ile aktif izlem tercih edilirken beklenen yaşam 10 yıldan fazla ise IGRT, brakiterapi veya cerrahi tercih edilir (26).

2.1.4.5.3 Orta Risk

T2b-T2c, Gleason 7, veya PSA 10 –20. Orta risk grubunda kısa süreli androjen baskılayıcı hormonoterapinin yeri tartışmalı olsa da pek çok merkezde uygulanmaktadır. IGRT-YART ile eşzamanlı hormonoterapi veya brakiterapi ile boost uygulaması yapılabilir. Diğer bir tedavi seçeneği ise cerrahidir (26).

2.1.4.5.4 Yüksek Risk

T3a, Gleason 8 –10, veya PSA > 20 . IGRT-YART ile uzun dönem androjen baskılayıcı hormonoterapi başlanır. Diğer bir tedavi seçeneği ise radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılır. Bu cerrahi tedaviye hastanın durumuna göre radyoterapi eklenebilir (26).

2.1.4.5.5 Yüksek Risk – Lokal İleri Hastalık

T3b–T4 hastalıktır. Uzun dönem androjen baskılayıcı hormonoterapi ile IGRT-YART uygulanır veya radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılır, tedaviye adjuvan radyoterapi ve hormonoterapi eklenebilir (26).

2.1.4.5.6 Lokal İleri Hastalık Lenf Nodu Tutulumu Mevcut:

T evrelemesine bakılmaksızın lenf nodu tutulumu pozitif olan hasta grubudur. Tedavi seçeneği hormonoterapi veya IGRT-YART ile beraber uzun dönem hormonoterapidir (49).

2.1.4.5.7 Metastatik Hastalık:

Metastatik prostat kanserinde tek başına hormonoterapi tercih edilmektedir.

2.2 Stereotaktik Radyocerrahi

2.2.1 Stereotaktik Radyocerrahi Nedir?

Stereotaktik radyocerrahi özel bir eksternal radyasyon tedavi çeşididir. Kelime olarak "stereotaktik" bir hedefe görüntüler eşliğinde üç boyutta ulaşabilmek demektir. Sterotaktik radyocerrahi (SRS) ilk kez 1951 yılında İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell tarafından uygulanmaya başlanmıştır (50).

Stereotaktik radyocerrahide hedef konvansiyonel ışınlamalara göre daha küçük emniyet paylarıyla, 1 ile 5 fraksiyonda yüksek radyasyon dozuyla ışınlanır (51). Radyocerrahi tedavi başarısını lezyon büyümesinin durdurulması, damarsal anormalliğin tıkanması ve sinir yollarının seçilerek harap edilmesiyle sağlar. Fonksiyonel stereotaktik radyocerrahi aynı zamanda ağrıyı ortadan kaldırmak, tremoru (irade dışı titreme) veya bayılma sıklığını azaltmak için de kullanılmaktadır (51). Dünyada stereotaktik uygulamalardaki en büyük deneyim metastatik beyin tümörleri üzerinedir. Diğer endikasyonlar ise AVM (Arterio-Venöz Malformasyon), meningiom, akustik nöroma, hipofiz adenomları, glial tümörler ve trigeminal nevraljidir. Bu tecrübeler lineer hızlandırıcılarda ve Gamma Knife cihazında yapılan uygulamalar sonucu oluşmuştur. Bütün bu kafa içi lezyon tedavilerinin yanısıra son yıllarda vücudun diğer bölgelerinde de radyocerrahi kullanılmaya başlanmıştır. Etkinliği gösterilen tedavi endikasyonları içinde omurga,

akciğer ve karaciğerin metastatik ve primer tümörleri, pankreas ve prostat kanserleri sayılabilir.

Radyocerrahinin 3 ana hedefi vardır:

1. Hedefin üç boyutlu olarak tanımlanması.
2. Hedef dokuya yeterli dozda radyasyonun verilmesi.
3. Hedefi çevreleyen sağlıklı dokunun yüksek doz radyasyondan korunması.

Tüm bu parametreler ışığında baktığımızda stereotaktik radyocerrahinin özel bir radyoterapi uygulaması olduğunu söyleyebiliriz.

2.2.2 Stereotaktik Radyocerrahi Uygulamalarında Kullanılan Cihazlar

Stereotaktik radyocerrahi ilk olarak 1960'lı yıllarda Co-60 gamma ışınıyla yapılmaya başlanmıştır. Daha sonra 1980'li yıllarda lineer hızlandırıcılar kullanılarak X-ışınıyla uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde de her iki yöntem de uygulanmaya devam etmekle beraber günümüz teknolojosinin gelişmesiyle beraber proton ışını kullanılarak da radyocerrahi yapılabilmektedir. Fakat proton ışını kullanan radyocerrahi sistemlerinin ciddi bir maliyeti olduğundan sınırlı merkezlerde bulunmaktadır. Bu nedenle en sık kullanılan stereotaktik radyocerrahi sistemleri; X-ışını ve gama ışını ile yapılan stereotaktik radyocerrahi sistemleridir. Gama ışınıyla uygulanan stereotaktik radyocerrahi için üretilen ilk cihaz Leksell Gamma Knife cihazıdır. Gamma Knife cihazında 201 adet radyoaktif Co-60 kaynağı bulunmaktadır. Hastanın kafasına stereotaktik çerçeve dört vida yardımıyla sabitlenir. MR, BT veya anjio görüntüleriyle hedef kitlenin uzaydaki yeri belirlenir (52). Hedef kitle küçük hacimlere bölünür ve referans noktadan uzaklık değerleri kaydedilir.

Tedavi planlama sisteminde hasta tedavi planı yapıldıktan sonra hastanın kafasına sabitlenen çerçeve otomatik pozisyon sistemine takılır. Bu sayede tedavi için istenilen hasta pozisyonu sağlanmış olur. Bu küçük hacimlerin her biri 201 adet kaynaktan yayılan ışınların kesiştiği eşmerkeze getirilerek tedavi planlama sisteminden elde edilen ve cihaza online olarak aktarılan verilere göre hedef kitlenin istenen radyasyon dozunu

alması sağlanır. Gamma Knife cihazının Perfection modeli servikal 1 ve 2 nolu vertebraların tedavisini yapabilmektedir. Bunun dışında Gamma Knife cihazı yalnızca kafa içi tedavilerde kullanılmaktadır. Yine gama radyasyon tipini kullanan bir diğer cihaz "American Radiosurgery" firmasının ürettiği "Rotating Gamma System GammaART-6000" cihazıdır. Bu cihaz Gamma Knife ve lineer hızlandırıcı tabanlı stereotaktik radyocerrahi sistemlerinin özelliklerini taşır. Leksell Gamma Knife benzeri bir doz dağılımı sağlanmaktadır (52).

X-ışını kullanılarak yapılan radyocerrahinin ise günümüzde iki farklı uygulaması vardır:

1. Lineer akseleratör tabanlı stereotaktik radyocerrahi
2. CyberKnife robotik radyocerrahi

Lineer hızlandırıcı kullanılarak yapılan stereotaktik radyocerrahi, konvansiyonel radyoterapide de kullanılan lineer hızlandırıcılara eklenen stereotaktik radyocerrahi malzemeleri ve radyocerrahi planlama programlarıyla yalnızca intrakraniyel uygulamalarda kullanılır. Hastanın başına hasta hareketini sınırlayıcı stereotaktik çerçeve takılır. Bu çerçeve sayesinde, hastaların planlama görüntüsünün alındığı andaki pozisyonla birlikte hastanın hareketsiz durması da sağlanır. Zira hastanın herhangi bir olası hareketi durumunda bu hareketi yakalayacak bir sistem yoktur. Konvansiyonel lineer hızlandırıcıların ürettiği X-ışını demeti cihaz kafasının farklı açılarda ve farklı masa açılarında eşmerkez çevresinde dönmesi ile hastaya uygulanır. Cihazın hareketinin sınırlı olması hasta tedavi planlamalarına hatırı sayılır derece bir kısıtlama getirmiştir (52).

CyberKnife robotik radyocerrahi sistemi, radyocerrahi uygulamalarına iki önemli yenilik getirmiştir. Bunlardan biri hastanın kafasına takılan sabitleme çerçevesi kullanmaması, tedavilerde bunun yerine termoplastik maske kullanılması ve eşmerkezli olmayan bir lineer hızlandırıcı sistemine sahip olmasıdır. CyberKnife sistemi hedefi invaziv yöntemlerle sabitlemek yerine hedefi izlemektedir. Bu izleme işlemini ise sahip olduğu radyolojik sistem ve yazılım desteğiyle gerçekleştirmektedir.

Çok küçük alanlarla fraksiyon başına yüksek radyasyon dozlarını bir çok noktadan non-koplanar olarak görüntüleme eşliğinde uygulayan radyoterapi cihazıdır.

Temel olarak robotik kol üzerine monte edilmiş lineer hızlandırıcıdan oluşan sistem, 6 MV X-ışınları üretir. Doz hızı 800 cGy/dk'ya çıkabilir (53).

Cihazın sahip olduğu ikincil kolimatörler, yuvarlak ve çapları 5 mm ile 60 mm arasında değişen sabit kolimatörlerdir. Bu kolimatörler elle ya da otomatik kolimatör değiştirme sistemi ile otomatik olarak da değiştirilebilir. Cihazın sahip olduğu bir diğer ikincil kolimatör sistemi ise iris adı verilen özel bir kolimatördür. Tungsten segmentlerden oluşan iris kolimatör sistemi bilgisayar kontrollü otomatik olarak çap değiştirebilen bir mekanizmadır. İris kolimatör iki tane üst üste binmiş altıgen segmentten oluşur. Her bir segment 6 cm kalınlığındadır.

CyberKnife cihazında lineer hızlandırıcının hedefe konumlandırılması ve hedefi izleyebilmesi için altı ekseninde hareket edebilen robotik bir kol kullanılır. Tedavi esnasında 1200 farklı noktaya hareket edebilen robotik kol, tedavi planlaması açısından oldukça farklı noktalardan ışın demeti geçişine olanak sağlar (53).

CyberKnife sistemi görüntü eşliğinde tedaviyi tavana 45° açı yapacak şekilde monte edilmiş X-ışın tüpleri ve tabandaki sezyum iyodür (CsI) sintilatörleri içeren amorf silikon (a-si) yarı iletken dedektör sistemleri ile sağlamaktadır. X-ışınlarının kesiştiği merkezi eksen noktasında görüntülenen alan boyutu 15 cm x 15 cm iken dedektörler 41 cm x 41 cm boyutlarındadır. Görüntü çözünürlüğü 16 bit olarak elde edilmektedir.

CyberKnife, bilgisayar kontrollü hasta pozisyonu ayarlama yeteneği olan tedavi masasına sahiptir. Düzlemsel ve rotasyonel hareketler yapabilen tedavi masasının altı serbestlik derecesi vardır.



Şekil 2.8 CyberKnife robotik radyocerrahi sistemi

2.2.3 CyberKnife Robotik Radyocerrahi Sistemi ile Tedavi Yaklaşımı

Cyberknife cihazında 2000'li yılların başından günümüze gelen çalışmalarda da söz konusu endikasyonlara örnek olarak şunları verebiliriz;

Kraniyal Radyocerrahi Endikasyonları:

1. Damarsal patolojiler

Arteriovenöz malformasyonlar

Kavernomalar

2. Tümörler

Benign tümörler

Akustik nöronomlar

Meningiomalar

Pineal ve pituiter tümörler

Malign tümörler

Glial tümörler ve astrositomalar

Düşük dereceli tümörler

Metastatik beyin tümörleri

3. Fonksiyonel Bozukluklar

Trigeminal nevralji

Esansiyel tremor (Kasların istemsiz kasılması)

Parkinson tremoru

Epilepsi

Cluster tipi baş ağrısı

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

Cyberknife cihazında yapılacak olan tedavi planlaması hastada söz konusu bölge için çekilen tomografi görüntüsü eşliğinde yapılmaktadır.

2.2.4 CyberKnife Tedavi Uygulaması

CyberKnife Görüntüleme Sistemi iki adet X-ışını tüpü, 1024 x 1024 pikselden oluşan iki adet 40 cm x 40 cm boyutunda amorf silikon (a-si) dedektör ve alınan görüntüleri işleyip iki boyutlu radyolojik görüntüyü ekrana yansıtan bir donanım ve yazılıma sahiptir. Görüntüleme sistemi sayesinde lezyon tedavi süresince izlenmektedir. Tedavi uygulaması sırasında iki boyutlu anlık radyolojik görüntüler alınır ve planlamadan gelen, dijital olarak oluşturulan radyolojik görüntülerle (DRR) birebir aynı pozisyonda olması beklenir. Bu görüntüler anatomik olarak üstüste oturtularak hasta

pozisyonlaması yapılmaktadır. Herhangi bir uyumsuzluk sözkonusu olduğunda hasta tedaviye giremez. Çünkü bu durumda planlanan hacim ile ışınlanan hacim ciddi anlamda farklılık gösterecek ve hem tümör doz sarımı hem de kritik organların korunması bakımından ciddi sıkıntılar ortaya çıkacaktır. CyberKnife tedavi uygulama sistemi kompakt bir lineer hızlandırıcının, 6 eklemden oluşan ve üç boyutlu hareket yeteneği olan bir robot kolu üzerine monte edilmesiyle oluşturulmuştur. Bu özelliği sayesinde eşmerkezli olmayan, çok düzlemlili tedavi uygulama olanağı sağlamaktadır. Bu sayede hedef lezyona birçok farklı açıdan ışın gönderilebilmektedir. CyberKnife'ı diğer radyoterapi cihazlarından ayıran en önemli özelliklerinden biri budur. Böylelikle CyberKnife cihazı radyasyon tedavisinin birincil amacı olan hedef kitle etrafında klinik gereksinime uygun izodoz eğrilerini oluşturabilmekte ve hedef kitleyi tamamen saran bir radyasyon dozunu oluştururken sağlıklı doku ve organı en iyi şekilde korumaktadır. CyberKnife cihazında hedef kitlenin yerleşimi baz alınarak değişik izleme algoritmaları geliştirilmiştir (52).

2.2.4.1 CyberKnife Sistemi İzleme Algoritmaları

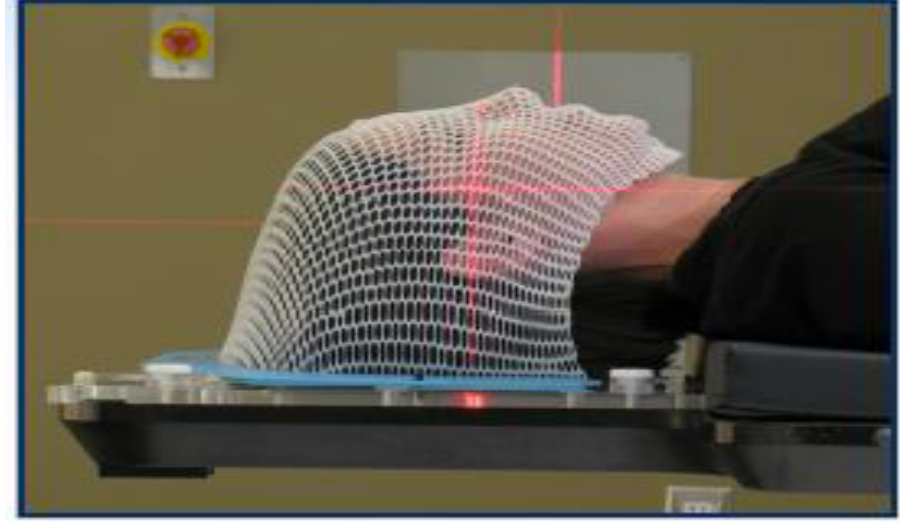
Bu izleme algoritmaları şunlardır.

- 6D SkullTM izleme algoritması
- X-SightTM omurga izleme algoritması
- Fiducial izleme algoritması
- X-SightTM akciğer izleme algoritması

2.2.4.1.1 6D SkullTM İzleme Algoritması

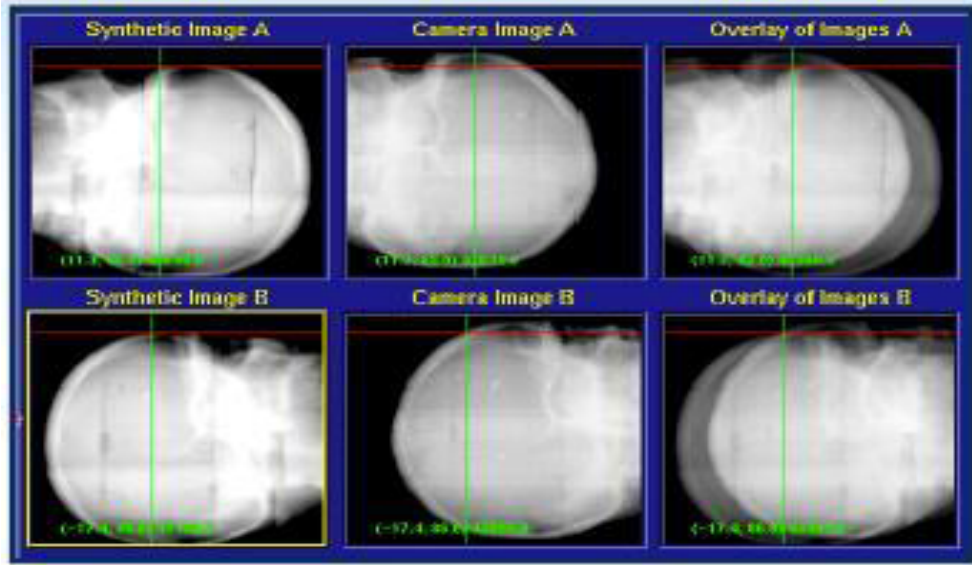
İntrakraniyel lezyonların tedavisinde bu izleme yöntemi kullanılmaktadır. Servikal üçüncü omurgaya kadar olan yerleşmiş olan hedef kitlelerin tedavilerinde de bu izleme yöntemi kullanılmaktadır. Hastanın kafasına diğer radyocerrahi uygulamalarının aksine herhangi bir çerçeve takılmasına veya işaretleyici implante edilmesine ihtiyaç duyulmamaktadır. Fakat hasta kafasını sabit tutması, hareketleri sınırlaması ve tedavi

süresini daha kısaltma olanağı sağladığı için termoplastik maske kullanılmaktadır. Tedavi izleme sistemi, hastanın kafa kemik yapısını referans alarak lezyonun yerini belirlemekte ve tedavi etmektedir.



Şekil 2.9 Termoplastik maske

Bu algoritmada radyolojik görüntüleme için X-ışını parametreleri çok önemlidir. Sistem anlık alınan iki radyolojik görüntüyle DRR görüntülerini karşılaştırmakta ve aralarındaki parlaklık "brightless gain" (parlaklık kazancı) ve "gradient gain" (gradyant kazancı) parametrelerinden yararlanarak hesap yapmaktadır (53). Bu nedenle görüntüleme sistemi parametreleri (kV, mA, mAs); parlaklık parametresi $1 \pm 0,1$ kazanç parametresi de bire yakın olacak şekilde ayarlanmalıdır. Aksi takdirde sistem algoritması yanlış hesap yapabilir (52).



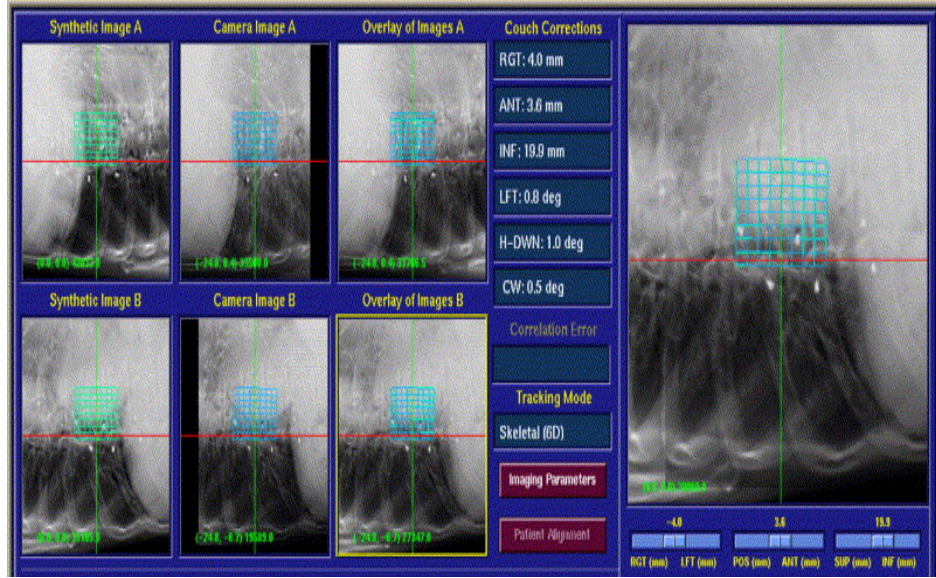
Şekil 2.10 DRR görüntüsü ile tedavi sırasında anlık olarak alınan X-ışını görüntüsü

2.2.4.1.2 X-SightTM Omurga İzleme Algoritması

X-SightTM omurga izleme algoritması, spinal kord boyunca yerleşmiş ya da korda en fazla 5-6 cm uzaklıkta bulunan ve hedef hacim hareketinin yalnızca kord hareketine bağlı olduğu vakalarda kullanılabilir. Nefes veya benzeri bir hareketin lezyona etki etmesinin söz konusu olduğu durumlarda bu izleme algoritması kullanılmamalıdır. Bu algorithmada "dxAB" parametresi çok önemlidir. "dxAB" parametresi işaretleyicilerin A ve B kamerasındaki izdüşümlerinin x eksenine uzaklığı olarak tanımlanır ve bu uzaklık 2,5 cm'yi geçerse algoritma hesaplamasında hata yapabilir. Algoritma omurgadaki bir bölgeyi izlemektedir. Bunun için de "mesh" (ağ) adı verilen 9 x 9 bir matris kullanmaktadır. Algoritmanın doğru olarak çalışabilmesi için "mesh" boyutunu ayarlamak gerekmektedir.

"Mesh" omurgayı anterior/posterior yönünde tam olarak sarmalıdır. Dikkat edilmesi gereken bir başka parametre ise "False Node" (Yanlış Node) parametresidir. Bu parametre 9 x 9' luk matristen gelen 81 noktanın DRR görüntülerindeki 81 nokta ile karşılaştırılması sonucu hatalı noktaları yüzde olarak veren parametredir. Bu hata ne kadar az olursa hasta anatomisi o kadar iyi hizalanmış olur. Bu parametreye etki eden faktörlerden biri de X-ışını parametreleridir. Bu nedenle X-ışını parametreleri en iyi

görüntüyü verecek şekilde ayarlanmış olmalıdır (52).



Şekil 2.11 X-Sight™ omurga izleme algoritması ile hasta alımı

2.2.4.1.3 Fiducial İzleme Algoritması

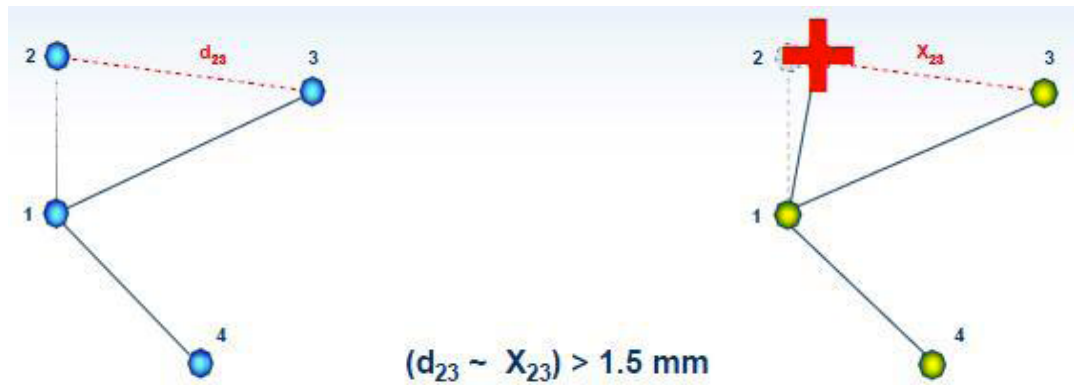
Akciğer, karaciğer ve prostat gibi yumuşak doku bölgelerinde bulunan lezyonların tedavisinde kullanılmakta olan izleme algoritmasıdır. Hastanın içine (tedavi edilecek bölgesine) yerleştirilen altın işaretleyiciler referans olarak kullanılmaktadır. Fakat yumuşak dokuya yerleştirilen bu işaretleyicilerin zamanla hareketi söz konusudur. Bu nedenle bu izleme algoritmasının kullanılacağı hastalar implantasyondan sonra en az 7 ile 10 gün beklenmeli ve hastanın tomografisi çekilmelidir. Zira aksi bir durum söz konusu olduğunda işaretleyicilerin tedavi sırasında yerleri değişmiş olabilir ve tedavi uygulaması istenilen plan dahilinde gerçekleşmeyecektir. Bu algorithmada en az 3 adet altın işaretleyici kullanılarak lezyonun yeri üç boyutlu olarak belirlenebilmektedir. İki işaretleyici ya da tek bir işaretleyicinin kullanıldığı tedavilerde açısal hatalar hesaplanamamaktadır. Bu nedenle fazladan yerleştirilen işaretleyiciler, istenilen parametrelere uygun olmayarak yerleştirilen işaretleyici ihtimalini azaltacak ve daha sağlıklı bir tedavi uygulama olanağı sunacaktır (52). 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 konmalıdır. İstenilen parametrelerin sağlanamaması durumunda algoritma düzgün şekilde çalışmayacak ve lezyon koordinatlarını hesaplarken yanlışlıklar meydana gelecektir.



Şekil 2.12 Altın işaretleyici

Bu algoritmada ise "Rigid Body Mesafesi" ve "Güvenirlilik" parametreleri çok önemlidir. "Rigid Body Mesafesi" parametresi işaretleyicinin iki dedektör üzerindeki izdüşümlerinin x eksenindeki farkı olarak tanımlanır. Algoritma DRR görüntüsünde kullanılan tüm işaretleyicilerin geometrik yerlerini belirler ve her birini ayrı ayrı anlık görüntülerle karşılaştırır. "Rigid Body Mesafesi" hata değeri 1,5 mm'nin üzerinde olduğu durumlarda hesaplama yanlış koordinatlar verebilir (52).



Şekil 2.13 Rigid body parametresi

"Güvenirlilik" parametresi ise algoritmanın kameralar üzerinde işaretleyici olarak tanımladığı cismin gerçekten işaretleyici olma olasılığının yüzde olarak verilmesidir. Bu değer de X-ışını parametrelerinin en iyi görüntüyü verecek şekilde ayarlanmasına bağlı olarak farklılık gösterir. Unutulmamalıdır ki sistem "Güvenirlilik" parametresinin çok düşük olarak ayarlanması sonrasında herhangi bir cisim işaretleyici olarak algılayabilir ve yanlış koordinatlar verilebilir.

2.2.4.1.4 X-Sight™ Akciğer İzleme Algoritması

Akciğer hastalarında kullanılabilen izleme algoritması olmakla beraber lezyonu görüntülerdeki kontrast farkından yararlanarak algılar. Dolayısıyla lezyonu yakalayabilmek için lezyon boyutu her yönde 1,5 cm'den fazla olmalıdır. Ayrıca tedavi sırasında 45 derecelik açılarla alınan görüntülerde lezyon omurga ile üst üste gelmemelidir. Zira algoritmanın kontrast farkından yararlanarak lezyonu yakaladığı için omurgayla üstüste gelmesi lezyonun algılanması zorlaşmakta veya olanaksız hale gelmektedir. Bu izleme algoritması X-Sight™ Spine algoritmasındaki parametrelerle çalışmaktadır. Senkroni sistemiyle uyumludur. Tedavinin yapılabilmesi için tedavi sırasında alınan anlık görüntülerde lezyon görülebilmesi esastır (52).

2.2.4.2 Hareketli Lezyonların Tedavisinde Senkronizasyon Seçeneği

Solunum kaynaklı hareket eden lezyonların takip ve tedavisinde kullanılan oldukça faydalı, yardımcı bir algoritmadır. "Fiducial" ve "X-Sight™ Lung" izleme algoritmalarıyla uyumlu bir şekilde çalışan bu algoritma sayesinde cihaz hasta nefesine uyumlu bir şekilde hareket ederek ışınlama yapmakta ve bu sayede tedavide yüksek doğruluk sağlanmaktadır. Zira aksi durumda hastanın her nefesiyle hareket eden lezyon ışınlanamadığı gibi fazladan sağlam doku ışınlanması da söz konusudur. Bu algoritma kullanıldığında; hasta üzerine 25 Hz frekansı ile yanıp sönen 3 adet ışık yayan diyot (LED) yerleştirilir. Bu ışık yayan diyotları (LED) algılayabilen bir kamera vardır. Hastanın toraks bölgesinin hareketi ile hareket eden ışık yayan diyotların (LED) 25 Hz frekansta yaydıkları kırmızı ışık kamera tarafından algılanıp senkroni bilgisayarı ve özel

bir yazılım ile işlenerek hastanın solunum fonksiyonu oluşturulur. Bu solunum fonksiyonu tedavi bilgisayarına gönderilir. Tedavi bilgisayarı da solunum hareketinden dolayı oluşan lezyon hareketini hesaplayarak tedavi robotuna aktarır. Tedavi robotu tedaviyi bu yeni koordinat bilgisi ışığında anlık olarak güncelleyerek tüm tedavi boyunca hasta nefesine uyumlu bir şekilde hareket ederek ışınlama yapar (52).

2.2.5 MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi

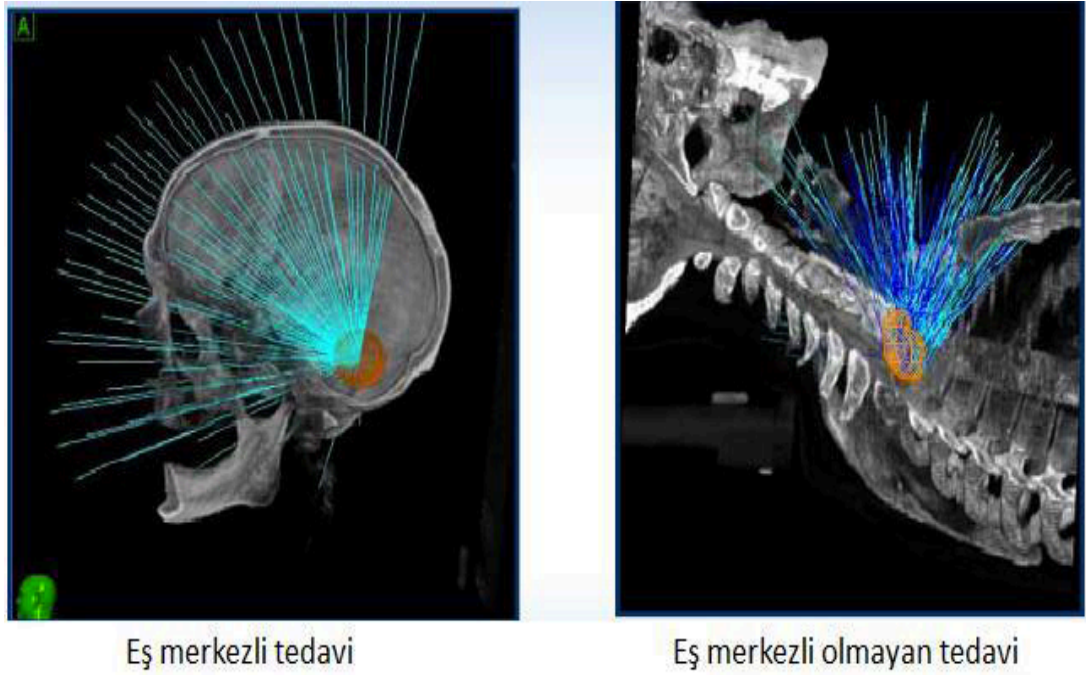
CyberKnife cihazının sahip olduğu planlama sistemi olan MultiPlan, kullanıcıya kolaylık sağlayan belirli bir sıraya göre dizilmiş menüler bulunan veters planlama özelliğine sahip bir tedavi planlama sistemidir.

MultiPlan planlama sisteminde iki grid çözünürlüğünde hesaplama opsiyonu vardır. Düşük hesaplama gridinin çözünürlüğü 64 x 64 x 64 pikseldir. Yüksek hesaplama gridinin çözünürlüğü ise BT piksellerinin sayısı kadardır (54).

MultiPlan planlama sistemi, hedefin şekline göre ışın demetlerinin konformal olarak hedeflenmesini sağlayan algoritmalara sahiptir. Hedef hacminde homojenite indeksi, konformite indeksi, kritik organ dozları ve monitör ünit (MU) sınırlandırmalarını dengeleyen bir plan oluşturmak amacıyla ışın demetlerinin ağırlıklarını değiştirmektedir (54).

Ortalama bir tedavi planı lezyon büyüklüğü ve kritik organ sayısına da bağlı olarak genellikle 100-200 ışın demetinden oluşur. Tedavi planlamasında çapları 5 mm ile 60 mm arasında değişen en fazla 3 adet sabit kolimatör kullanılabilir. Sistemin yeni versiyonunda ise iris isimli bir otomatik değişken kolimatör yapısı bulunmaktadır. İris tedavi sırasında otomatik olarak kolimatör çap büyüklüğünü msn mertebesinde değiştirebilmektedir. İris, çapları 5 mm ile 60 mm arasında değişen tüm kolimatör çaplarına geçebilmektedir. Planlama hesaplaması yapmaya başlamadan önce de hangi kolimatörlerin kullanılacağı seçilmektedir. Planlama algoritması klinik koşullara en uygun kolimatörleri belirleyerek bir tedavi planlaması oluşturur. Bu planlamada on iki kolimatörün hepsi kullanıldığı gibi tek bir kolimatör de kullanılabilir (52).

CyberKnife cihazında ışınlar uzayda tanımlanan sabit noktalardan uygulanır. Bu noktalara "Node" adı verilir. "Node" lar tedavi planlama sistemi tarafından intrakraniyel tedavi uygulamalarında sanal bir yarı küre yüzeyinde ekstrakraniyel tedavi uygulamalarında ise sanal bir yarı elipsoidin yüzeyinde oluşturulur. MultiPlan planlama sistemi CyberKnife'in hareket kabiliyeti sayesinde eş merkezli ve eş merkezli olmayan tedavi planlama seçeneklerine sahiptir.



Şekil 2.14 Eş merkezli ve eş merkezli olmayan tedavi

Planlama yaparken lezyonun şekline göre eş merkezli ya da eş merkezli olmayan tedavi uygulaması seçilir. Eş merkezli ve eş merkezli olmayan tedavi örneklerinin görüntüleri için planlama öncesi plan hazırlığı yapılması için özel bir menü bulunmaktadır. Burada yoğunluk modeli, kontur düzeltmesi, ışınların geçişine izin verilen ya da verilmeyen yapıların seçimi ve dozun hesaplanması istenen hacim belirtilir.

1. Yoğunluk modelinin belirlenmesi: Tedavi planlamasına geçilmeden önce yoğunluk modeli seçimi hayati önem taşımaktadır. Zira planlama sistemi bu yoğunluk modelini temel alarak doz hesaplaması yapmaktadır. Bu yoğunluk modeli klinikte kullanılan

tomografi cihazının "Hounsfield Unit (HU)" değerlerinin planlamaya girilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Hounsfield Unit değerleri, hava için -1000, kemik için +1000 ve su için ise 0 olan BT numaralarının normalize edilmesiyle elde edilir. Hounsfield numarası suyun soğurma katsayısındaki % 0,1'lik değişimi vermektedir (57).

2. Kontur doğrulanması: Özellikle oblik gelen ışınların efektif derinliğinin doğru belirlenmemesi hesaplanan dozda yanlışlıklara neden olur. Ayrıca homojen olmayan bölgelerdeki büyük alan kullanımları da efektif derinliğin doğru bir şekilde belirlenmemesine neden olmaktadır. Bu nedenle efektif derinliğin doğru bir şekilde belirlenmesi bu kısmın seçili olması ile mümkün olabilmektedir. Kontur doğrulaması kullanılarak yapılan hesaplamaların sonuçları gerçeğe daha yakındır, fakat hesaplama süresi daha uzun olmaktadır.

3. Işın geçişinin yasaklanması: Bazen bazı kritik organların hiç doz almaması istenilebilmektedir. Bu zellik sayesinde istenilen yapılardan ışın geçmesi engellenerek istenilen doz seviyesi yakalanabilmektedir. Fakat birden fazla yapı için bu özelliği kullanmak ışın girişlerini oldukça kısıtlayacağından dolayı istenilen hedef hacim doz sarımını sağlamak oldukça güçleşecektir.

4. Doz hacmi : Doz istatistiklerinin ve doz hacim histogramının gösterilmesi istenen yapıların bulunduğu hacmi tanımlar. Bu hacmin dışında kalan bölgelerde sadece nokta doz değerleri görülebilir. Hesaplama giridi olarak da tanımlanan bu hacim, düşük znrlk ve yüksek znrlk hesaplamalarında farklı sayıda hesaplama noktalarına sahiptir. Bu noktaların sayıları ne kadar fazla olursa sonuç o kadar gerçeğe yakın olacaktır. Düşük znrlkl optimizasyonlar yapmak planlama süresini oldukça kısaltmaktadır. Hesaplama gridi tümörü ve çevresindeki kritik yapıları içine alacak şekilde seçilmelidir. Diğer taraftan doz doğruluğu ve hesaplama süresi bakımından da mümkün olan en kk grid seçilmelidir. Yüksek znrlkl hesaplamaya geçerken her taraftaki dozu görebilmek adına hesaplama gridi tüm BT görüntüsünü içine alacak şekilde büyütülebilir.

2.2.5.1 Planlama Optimizasyonu

MultiPlan tedavi planlama istasyonunda 3 çeşit optimizasyon yöntemi bulunmaktadır.

2.2.5.1.1 Tek Yönlü Optimizasyon

Hedef hacmin alacağı en az ve en fazla doz değerleri ve ağırlıkları kritik yapıların maksimum doz değerleri ve ağırlıkları sisteme girilir. Girilen ağırlıklar 0 – 100 arasında tam sayı değerleri olmalıdır. Girilen bu ağırlıklar her bir yapının girilen doz değeri için önem yüzdesi olarak tanımlanır. Bu değerleri sözel olarak şu şekilde ifade edebiliriz:

100 = Kesinlikle olmalı

75 = Olmalı

50 = Olsa iyi olur

25 = Olsada olur olmasada

0 = Hesaba katılmaz

Bu parametreler ışığında ışınlanmak istenen hedef hacme ağırlık olarak 100 girilmelidir. Bu sayede planlama algoritması da tümörün her bir hesaplama noktasında istenen dozu oluşturmaya çalışır. Tümör içinde homojen bir doz dağılımı meydana getirebilmek için maksimum doz değeri de tanımlamak gerekmektedir. Fakat her bir yapı için istenen her doz değerine %100 ağırlık vermek algoritmanın herhangi bir sonuç bulamamasına neden olacaktır. Bu nedenle planlama şartları içerisinde uygun koşullar gözetilerek ağırlık faktörleri de bu oranda uygun bir şekilde verilmelidir. Algoritmanın rahat çalışmasını sağlamak esastır. Ayrıca tümör için girilen minimum ve maksimum doz değerlerinin birbirine çok yakın olması, özellikle hacmi büyük tümörlerde, algoritmanın bir çözüm bulamamasına neden olabilmektedir. Kullanıcı bu bilgiler ışığında istekleri doğrultusunda bu değerleri girip başla tuşuna bastıktan sonra planlama bilgisayarı otomatik olarak çalışmaya, girilen parametre değerlerini sağlamaya çalışacaktır (52).

Optimizasyon işlemi tanımlanan 1200 kadar ışın modelinin planlama sistemi tarafından oluşturulmasından sonra başlar (53). Optimizasyon girilen değerlerin eşliğinde MU değerini ve ışın sayısı değerini en aza indirger. Optimizasyon bir defa yapılır ve biter. Çözüm ekrana taşınır. Optimizasyon işlemi süresi girilen doz ağırlıkları, hesaplama

noktası sayısı, kritik organ sayısı ve hesaplama gridinin büyüklüğüne göre değişecektir. Çözüm beğenilmezse yapılan değerlendirmeyle doz ağırlıkları değiştirilerek yeniden hesaplatılabilir veya gelen çözüm ışığında uygun değerler verilmeye devam edilerek mümkün olan en iyi sonuç yakalanılmaya çalışılmalıdır (52).

2.2.5.1.2 Tekrarlamalı Optimizasyon

Bu optimizasyonda ise hedef hacmin alacağı maksimum ve minimum doz değerleri ve ağırlıkları, kritik yapıların düşürülmesi istenen maksimum doz değerleri ve ağırlıkları sisteme girilir. Girilen ağırlıklar 0 – 100 arasında tam sayı değerleri olmalıdır ve istenen klinik sonuca göre uygun bir şekilde dağıtılmalıdır. Tekrarlamalı optimizasyon algoritmasındaki bu ağırlık değerleri tek yönlü optimizasyon algoritmasındaki gibi bir yüzde ağırlıktan farklı olarak ele alınmalıdır. Zira bu ağırlıklar sadece planlamada girilen yapıların birbirlerine olan önceliklerinin tanımlanması anlamında göreceli değerlerdir. Kullanıcı istekleri doğrultusunda bu parametreleri de dikkate alarak bahsi geçen değerleri girdikten sonra ve başla tuşuna bastıktan sonra optimizasyon başlayacaktır (52).

Tüm yapıların bu şekilde doz ve doz ağırlıkları girildikten sonra algoritma klinik isteklere en uygun mümkün olan en iyi sonucu ortaya çıkarmaya çalışacaktır.

Optimizasyon işlemi tanımlanan 500 kadar ışın geometrilerinin planlama sistemi tarafından oluşturulmasından sonra başlar. Her bir ışına rastgele dozlar yüklenir. Kabaca bir doz dağılımı ortaya çıkar. Algoritma yüksek doza maruz kalan hacimlerdeki dozu düşürmek eksik doza maruz kalan hacimlerdeki dozu yükseltmek için ardışık tekrarlar yapar. Her seferinde istenilen doz değerlerine biraz daha yaklaşır. Bu tekrarlar sırasında küçük doz değerleriyle yüklü ışınlar da tümör içinde oluşan soğuk noktalara yönlendirilerek tümör içi başarılı bir şekilde ısıtılır. Her bir tekrar sonrası çözüm ekrana taşınır. Çıkan sonuçlar doğrultusunda kullanıcı yeni direktifler vererek istenilen klinik gereksinimleri sağlamaya çalışır ve istenilen sonuç elde edilinceye kadar bu işlemler tekrarlanır. Tekrarlama optimizasyonu toplam MU ve ışın sayısı gibi değerleri optimize etmez. Bu nedenle tekrarlama optimizasyonunda MU ve ışın değeri parametreleri diğer

optimizasyonlara göre fazla olmaktadır. Bu da hasta tedavi süresini oldukça arttırmaktadır. Bu nedenle bu optimizasyonun kullanıldığı planlamalarda bu olumsuzluğa dikkat etmek gerekmektedir (52).

2.2.5.1.3 Sıralı Optimizasyon

Geliştirilen en son optimizasyondur. Bu optimizasyonla beraber iris ismi verilen özel kolimatör yapısı da kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bu kolimatörü kullanma zorunluluğu söz konusu değildir. Diğer sabit kolimatörleri kullanma seçeneği mevcuttur.

Klinik gereksinimler önem sırasında belirtilerek, optimizasyona hangi gereksinimin daha önemli olduğu bilgisi verilir. Algoritma ile sırayla klinik istekler doğrultusunda optimizasyon yapılmaya başlanır.

Optimizasyon yapılırken öncelikle hedef hacim için istenilen minimum, ortalama ve geçmemesi gereken maksimum doz değerleri girilir. Böylelikle optimizasyona başlanır. Cihazın istenilen doz dağılımını sağlaması için shell adı verilen kabuklar kullanılır hedef hacmi saracak şekilde belirli aralıklarla oluşturulan bu kabuklar sayesinde hem dışarıdaki dozlar kontrol altında tutulur hem de sıcak noktanın hedef hacimde tutulması sağlanır. CI değerinin düşürülmesi de sağlanabilir.

Hedef hacim için istenilen doz değerleri sağlandıktan sonra önem sırasına göre kritik organ dozlarında istenilen değerler çalışılan optimizasyon parametrelerine eklenir. Girilen bu değerler kritik organın düşürülmesi istenilen maksimum doz değeri olduğu gibi belli doz değerlerini alan hacimleri düşürmek amacı ile ortalama doz değeri de girilebilir. İstenilen maksimum doz değeri girilirken dikkatli olunmalıdır. Zira kritik organ hedef hacim ile kesişiyorsa ya da çok yakınsa önceki optimizasyonlarda hedef hacim için sağlanan doz değerlerinin bozulması muhtemeldir. Bu bir klinik yaklaşım olmakla beraber, kritik organ dozları çalışılırken buna dikkat edilmelidir.

Hem hedef hacim için hem de kritik organ için istenilen doz değerleri sağlandıktan sonra ışın azaltması yapılır. Zira düşük MU değerinde ve çıkarıldığında sağlanan doz değerlerini bozmayan çok sayıda ışın vardır. Bu ışınları azaltmak tedavi süresinin azalmasında çok önemli rol oynamaktadır. Fakat bu azaltma işlemi çok fazla yapılırsa istenilen doz değerleri kaybolabilir. Bu nedenle bu işlemi çok iyi ayarlamak esastır.

İstenilen bütün doz değerleri sağlanıp makul bir hasta tedavi süresi elde edildikten sonra son olarak yüksek çözünürlükte yapılan planı hesaplama işlemi yapılmalıdır. Zira bu işlem sayesinde hasta üzerinde her bir noktanın aldığı doz değeri görülebilmekte ve planlama bu noktada yapılabilecek herhangi bir hataya izin vermemektedir.

2.3 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

2.3.1 Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) Nedir?

3BKRT tekniği üç boyutlu anatomik bilgilere dayanır. Sadece hedef hacme verilen doz miktarını değil, hedef hacimdeki doz dağılımını daha homojen tutan ve normal dokulara da mümkün olan en az dozu vermeyi amaçlayan tedavi şeklidir. Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi tümörün ve hasta anatomisinin üç boyutlu görüntülenmesini sağlamaktadır.

3BKRT tekniğinde ilk olarak hastanın BT de görüntüsü alınır. Radyasyon onkoloğu da bu görüntüler üzerinden kritik organların (mesane, rektum, sağ ve sol femur başları) ve hedef organların (prostat ve seminal veziküller) sınırlarını belirler. Hedeflerin ve ilgili anatomik yapıların çizilmesindeki bu işlem "konturlama" olarak adlandırılır. Ayrıca Ululararası Birimler ve Ölçümler Komisyonu (ICRU) 50 ve ICRU 62 kriterlerine uygun olarak klinik hedef hacim (CTV) ve planlanan hedef hacim (PTV) tanımlanır.

Bu hacim kavramları;

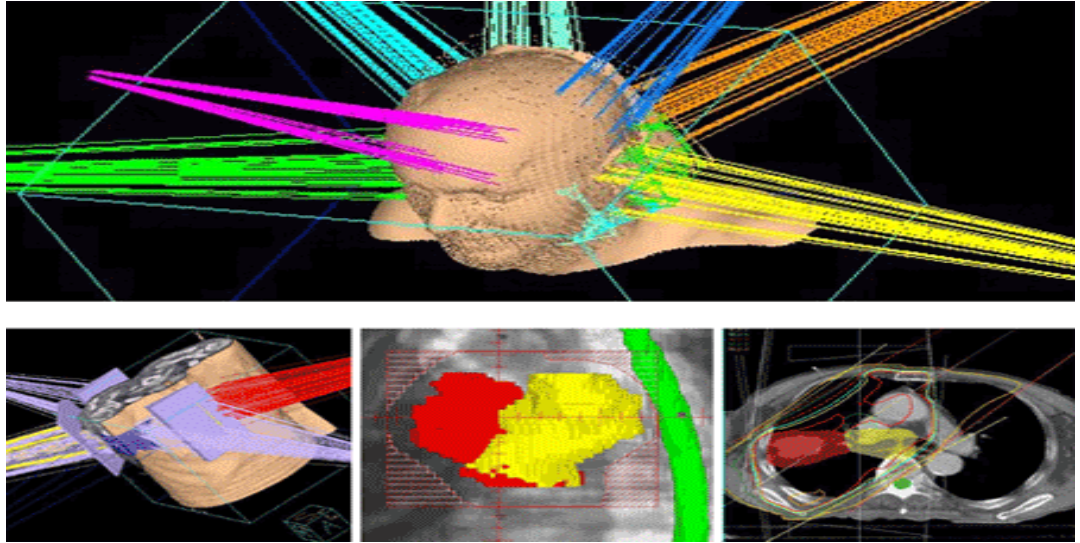
1. Görüntülenebilir Tümör Hacmi (GTV): Malign büyümenin gerçekleştiği, tanımlanabilir, sınırları belirgin, görüntülenebilir tümör hacmidir (ICRU62).
2. Klinik Hedef Hacim (CTV): GTV'ye fizik inceleme ya da görüntüleme yöntemleriyle

saptanamayan olası mikroskopik tümör yayılımının eklenmesi ile belirlenir (ICRU 62).

3. Planlanan Hedef Hacim (PTV): Planlamadan sonra organ hareketleri, hasta yatış pozisyonundaki hatalar gibi nedenlerle ortaya çıkabilecek bazı belirsizlikler nedeniyle tedavi boyunca CTV'nin radyoterapi alanı dışına çıkmasını engellemek amacıyla CTV'ye belirli bir pay verilerek oluşturulan hacimdir (ICRU 62).

2.3.2 Planlama İşlemi

Konturlama işlemi tamamlandıktan sonra planlama sisteminde lezyon lokalizasyonu, kritik organ dağılımı ve varsa hasta duyarlılıkları göz önünde bulundurularak farklı açılardan farklı ağırlıklarda alanlar açılarak, eğer ihtiyaç varsa kama filtre (wedge) kullanılarak, en uygun tümör sarımı ve mümkün olan en az kritik organ dozu elde edilecek şekilde bir doz dağılımı elde edilir (55).



Şekil 2.15 3BKRT'de planlaması yapılmış hastaların tanımlanan alanları

2.3.3 Tedavi Aşaması

3BKRT uygulamasında blok koruma yerini çok yapraklı kolimatör (ÇYK) sistemine bırakmıştır. Tedavi esnasında açılıp kapanabilen bu kolimatörler hasta tedavi kalitesi

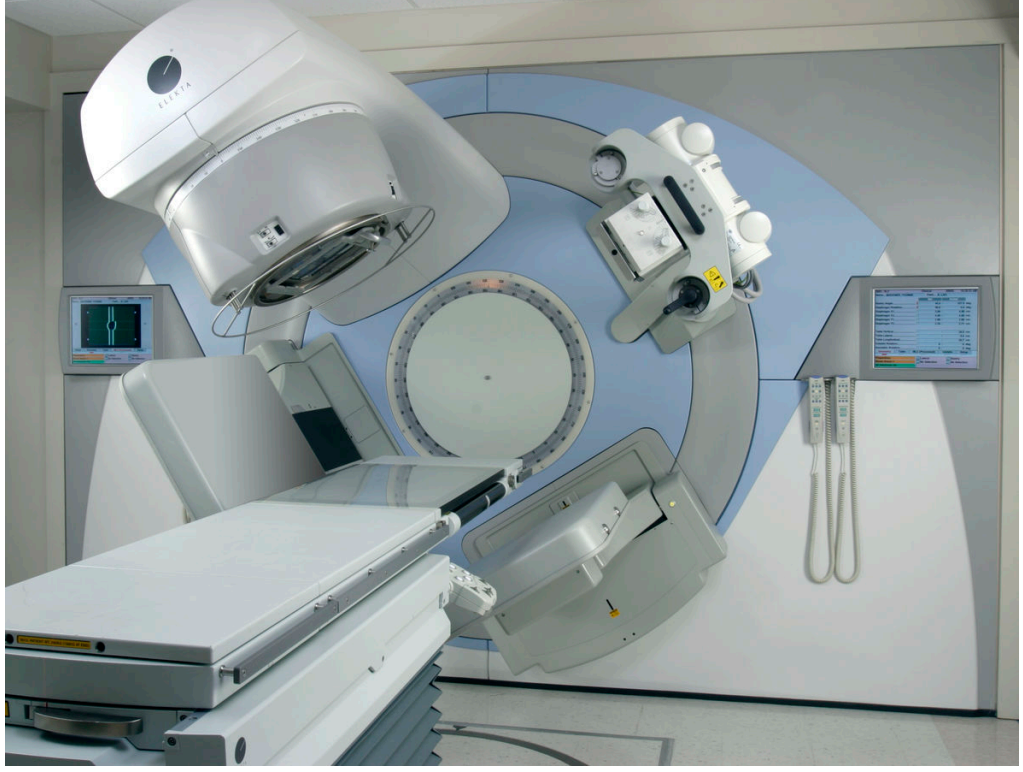
açısından çok büyük önem arz etmektedir. Zira bu sayede kritik organ koruması konvansiyonel ışınlamalara göre çok daha iyi sağlanmaktadır. 3BKRT'de tedavi uygulamasında planlama aşamasında, hasta planlamanın yapıldığı BT görüntüsündeki gibi pozisyonlandıktan sonra belirlenen alan parametreleri aynen sağlanarak hastaya uygulanmaktadır. Işınlamadan hemen önce çekilen film ile hasta pozisyonunun doğrulaması yapılmaktadır. Her bir alandan yapılan ışınlama işlemi en fazla 3-5 dakika sürmektedir. Hastanın ışınlama süresi boyunca kesinlikle hareket etmemesi gerekmektedir. Zira 3BKRT'de ışınlama esnasında hasta hareketini takip eden bir sistem yer almamaktadır. 3BKRT'de küratif hastalar yaklaşık olarak 25 ile 35 fraksiyon, palyatif hastalar ise 5 ile 10 fraksiyon arasında tedavi edilmektedir.

2.3.4 Elekta Synergy Platform Lineer Hızlandırıcı

Elekta marka Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazı 40 çift çok yapraklı kolimatör (ÇYK) sistemine sahip, 6 MV ve 18 MV enerjisinde iki foton enerjisi ve 6 MeV, 8 MeV, 10 MeV, 12 MeV, 15 MeV ve 18 MeV olmak üzere altı farklı elektron enerjisi bulunan bir lineer hızlandırıcıdır. ÇYK sistemi sayesinde koruma bloklarına ihtiyaç duyulmadan istenilen şekilde uygun geometrik alanlar kolaylıkla elde edilebilmektedir. Kaynak cilt mesafesi (SSD) 100 cm'de açılabilen alan boyutları en az 0,5 cm x 0,5 cm ve en çok 40 cm x 40 cm boyutlarındadır. Her bir yaprağın genişliği eş merkez noktasında izdüşümüne bakıldığında 1 cm'dir (56).

Cihazın kafası içinde bulunan her bir yaprak kolimatörün kalınlığı 75 mm'dir. Yaprakların hareketi her bir yaprağa ait birbirinden bağımsız olarak çalışan motorlar tarafından sağlanır. ÇYK'ler arasındaki sızıntıyı azaltma görevi gören X diyaframlarının kalınlığı 30 mm, Y kolimatörlerinin kalınlığı ise 78 mm'dir. Yaprakların merkezi ekseninden karşı tarafa geçme mesafesi 12,5 cm'dir (56).

Konformal radyoterapi için planlanan bu cihaz aynı zamanda yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) yapabilme özelliğine de sahiptir. Bu cihazda alan kontrolü elektronik ortamda yapılmaktadır. Cihaz motorize kama filtreye (wedge) sahiptir. Karbon fiber masası sayesinde tedavi tüm açılar için uygun hale gelmektedir.



Şekil 2.16 Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazı

2.3.5 Elekta Precise Plan Tedavi Planlama Sistemi

Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazının tedavi planlama sistemi olan Precise Plan, BT görüntülerini bilgisayar ağı üzerinden alabilen ve bu görüntüleri üç boyutta düzenleyerek tedavi planlamasına olanak sağlayan bir programdır. Linux işletim sistemiyle çalışmakla beraber DICOM RT uyumu sayesinde bilgi alışverişi yapabilmektedir. Yazılım, kullanıcının sisteme görüntü tarayıcılarından hasta verisini girmeyi, bu veriyi kullanarak tedavi planı oluşturmayı, son olarak da planın değerlendirilmesini sağlar. Precise Plan planlama sisteminde doz hesaplamalarında fotonlar için "Full Area Integration" algoritmasını, elektronlar için "Hogstrom's Pencil Beam" algoritmasını kullanmaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyaller

Bu çalışmada Philips marka bilgisayarlı tomografi cihazı, Precise Plan tedavi planlama sistemi, Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazı, CyberKnife robotik radyocerrahi cihazı ve MultiPlan tedavi planlama sistemi kullanılmıştır.

3.1.1 Philips Marka Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT), X-ışını tüpleri kullanılarak, belirli derinlikteki cisimlerin görüntülenmesi sağlayan çok önemli bir radyolojik cihazdır. Işın demeti veren X-ışını tüpü ile karşısındaki radyasyon dedektörü beraber hastanın etrafında hareket ederek tarama yapmaktadır. BT'de yüksek kalitede görüntü elde edilebilmektedir (Şekil 3.1). Çalışmamızda Philips marka bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmıştır. 8 hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü, sırt üstü (supin) pozisyonda çekilmiştir ve kesitler 1, 5 mm kalınlıkta alınmıştır.

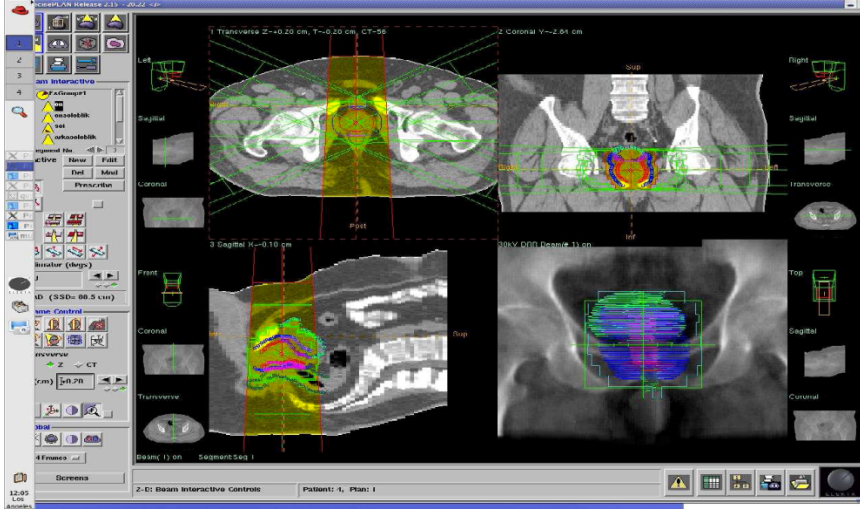
Tedavi planlaması için BT çekimi esnasında hasta tedavi pozisyonunda yatırılmalıdır. Zira planlama yapılan görüntü ile tedavi sırasındaki yatış pozisyonu uyumlu olmalıdır.



Şekil 3.1 Philips marka bilgisayarlı tomografi cihazı

3.1.2 Precise Plan Tedavi Planlama Sistemi

Precise Plan, Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazının tedavi planlama sistemidir. İşletim sistemi olarak Linux ile çalışmakta, network sistemi olarak IMPAC sistemini kullanmakta ve DICOM RT uyumu sayesinde bilgi alışverişi yapabilmektedir. Yazılım, kullanıcının sisteme görüntü tarayıcılarından hasta verisini girmeyi, bu verileri kullanarak tedavi planı oluşturmayı ve planın değerlendirilmesini sağlar.



Şekil 3.2 Precise Plan tedavi planlama sistemi

3.1.3 Elekta Synergy Platform Lineer Hızlandırıcı Cihazı

Elekta marka Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazı, 6 MV ve 18 MV değerinde iki foton, 6 MeV, 8 MeV, 10 MeV, 12 MeV, 15 MeV ve 18 MeV değerinde altı farklı elektron enerjisi bulunan, 40 çift yapraklı çok yapraklı kolimatör (ÇYK) sistemine sahip lineer hızlandırıcıdır.

ÇYK sistemi sayesinde özellikle koruma bloklarına ihtiyaç duyulmadan tümörün şekline uygun geometrik alanlar oluşturulabilmektedir. YART yapabilme yeteneğine de sahip olan cihaz ülkemizde birçok merkezde kullanılmaktadır.



Şekil 3.3 Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı cihazı

3.1.4 CyberKnife Robotik Radyocerrahi Cihazı

Radyasyon onkolojisinde kullanılan son teknoloji cihazlardan biri olan CyberKnife, altı ekseninde hareket edebilen robotik kola monte edilmiş 6 MV değerinde foton enerjisinde foton üretebilen lineer hızlandırıcıdan oluşmaktadır. 12 adet sabit kolimatör (5 mm, 7,5 mm, 10 mm, 12 mm, 15 mm, 20 mm, 25 mm, 30 mm, 35 mm, 40 mm, 50 mm, 60 mm) ve bir adet değişken çaplı iris kolimatöre sahiptir. İris kolimatör 12 sabit kolimatörün çapına 0.1 mm hassasiyetle otomatik olarak geçebilmektedir. Bu sayede hasta tedavi sürelerinde önemli ölçüde azalma imkanı sağlamaktadır. Ayrıca cihazın birbirleriyle 90 derece açı yapacak şekilde yerleştirilen iki X-ışın tüpü sayesinde tedavi öncesinde ve tedavi esnasında otomatik olarak gerçek zamanlı yüksek çözünürlüklü kV görüntüleme sistemi vardır. Bu sayede CyberKnife tedavilerinde çok yüksek bir doğrulukla hedefi görerek tedavi yapılabilmektedir.

İlk tasarlandığında sadece intrakraniyel vakalarda kullanılan CyberKnife günümüzde intrakraniyel, ektrakraniyel vakalarda başarı ile uygulanmaktadır.



Şekil 3.4 CyberKnife robotik radyocerrahi cihazı

3.1.5 MultiPlan Tedavi Planlama Sistemi

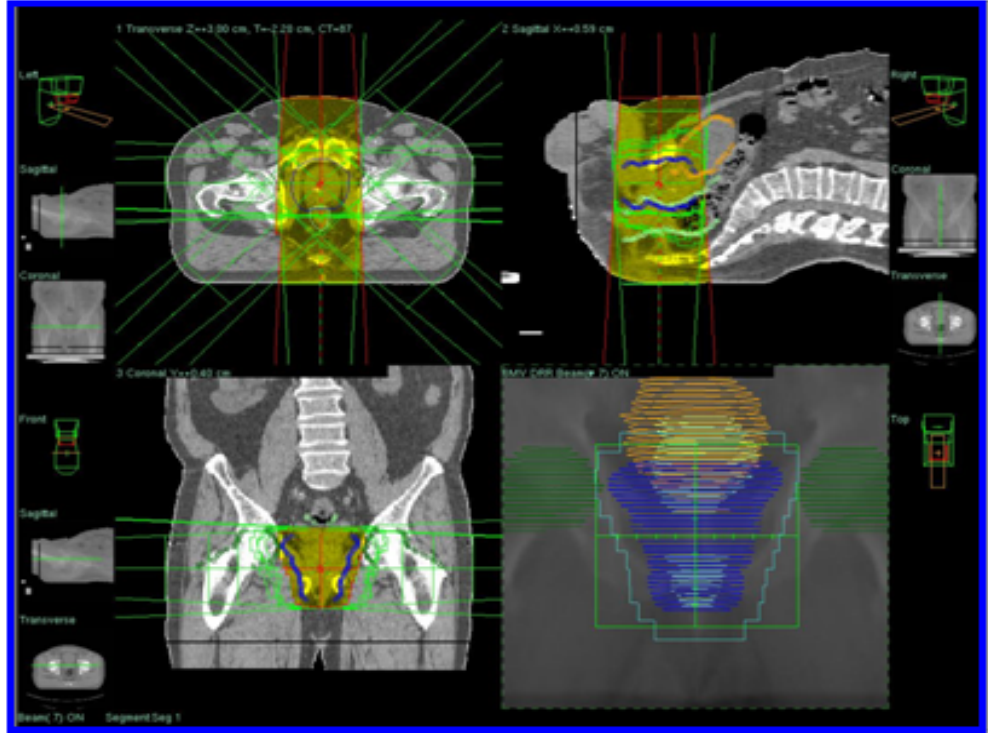
CyberKnife robotik radyocerrahi sisteminin tedavi planlama istasyonu olan MultiPlan, Windows tabanlı bir planma sistemidir. MultiPlan tedavi planlama sistemi de Precise Plan tedavi planlama sistemi gibi DICOM RT uyumu sayesinde bilgi alışverişi yapabilmektedir. Hesaplama algoritması olarak Ray-Tracing doz hesaplama algoritması kullanan cihaz, aynı zamanda BT görüntüleri ile MR, PET, PET-BT görüntüleri füzyonları yapabilme yeteneğine sahiptir.

eşdeğer biyolojik etkiyi yaratacak doza dönüştürüldü. Dönüştürülen eşdeğer doz " $EQD_2 = D \cdot [(d + (\alpha/\beta))/(2 \text{ Gy} + (\alpha/\beta))]$ " formülü ile hesaplandı. Formüldeki " EQD_2 " 2 Gy fraksiyon dozundaki toplam eşdeğer dozu, "D" 2 Gy'den farklı fraksiyon dozlu tedavinin toplam dozunu, "d" aynı tedavinin fraksiyon başına düşen dozu ve " α/β " ise dozla orantılı olan hücre ölmünün dozun karesiyle orantılı olan hücre ölümüne eşit olduğu doz olarak ifade edilir. α/β geç etkiler için 3 Gy olarak alınır (87). Planlamalar bu parametreler göz önünde bulundurularak karşılaştırıldı.

3.2.1 Konformal Tedavi Planlaması

Işın demetlerinin merkezi PTV merkezine yerleştirilmiş ve PTV'yi kapsayacak şekilde ÇYK ile şekillendirilmiştir. Yapılan planlamada PTV hacmine günlük fraksiyon dozu 2 Gy olmak üzere toplamda tedavi dozu 76 Gy olacak şekilde 38 fraksiyonda reçete edilmiştir.

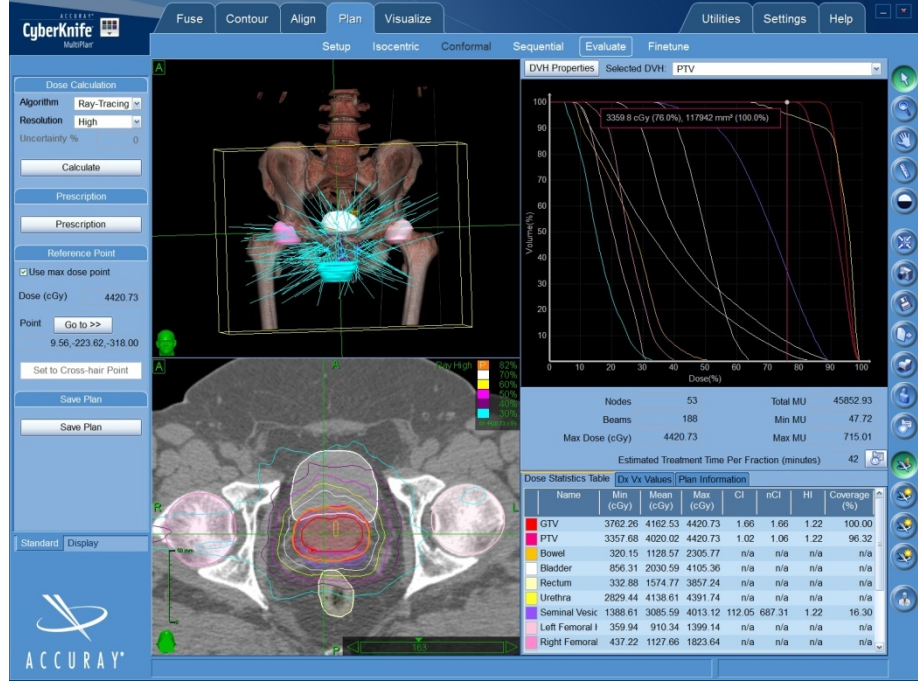
Prostat kanseri tedavisi için kullanılan üç boyutlu konformal radyoterapide 76 Gy değerinde ki doz 18 MV foton enerjisi ile 0°, 45°, 90°, 135°, 225°, 270° ve 315° gantri açılarında yedi ışın demeti kullanılmıştır. Bu ışın demetleri PTV'nin merkezi hedef alınarak PTV'yi belli mesafelerle saracak şekilde ÇYK'ler ile şekillendirilmiştir.



Şekil 3.6 Precise Plan konformal tedavi planlaması

3.2.2 Radyocerrahi Tedavi Planlaması

MultiPlan tedavi planlama sisteminde ise sıralı optimizasyon algoritması kullanılmıştır. Öncelikle PTV için istenilen minimum ve ortalama doz parametreleri belirlenmiş ve gereken homojenite sağlandıktan sonra kritik organlarda istenilen hacim ve maksimum dozların istenilen değerleri girilerek cihazın istenilen doz değerlerini bulması sağlanmıştır. Hem tümör hem de kritik organlar için istenilen doz değerleri sağlandıktan sonra planda düşük MU değerine sahip ışınlar azaltılarak elde edilen doz değerlerini bozmadan tedavi süresinin kısaltılması amaçlanmıştır. Yapılan radyocerrahi planlamaları günlük fraksiyon dozu 7,25 Gy olmak üzere toplamda 36,25 Gy ve 5 fraksiyon olacak şekilde hazırlanmıştır.



Şekil 3.7 MultiPlan radyocerrahi tedavi planlaması

3.2.3 Veri Analizi

Bu çalışmada yapılan tedavi planlamaları karşılaştırılırken CyberKnife'da hesaplanan doz değerlerinin 2 Gy eşdeğeri hesaplanmış ve değerler tablolara o şekilde girilmiştir.

Hesaplama yapılırken alfa/beta oranı bütün kritik organlar ve prostat dokusu için 3 Gy alınmıştır. Bu aşamadan sonra yapılan karşılaştırmada ise şu parametreler göz önünde bulundurulmuştur.

-Mesanenin hacim olarak %100, %50 ve %25'inin aldığı dozlar.

- Rektumun hacim olarak %100, %50 ve %25'inin aldığı dozlar.

- Mesanenin 50 Gy ve 65 Gy doz alan hacmi.

- Rektumun 50 Gy ve 65 Gy doz alan hacmi.

- Femurbaşının 50 Gy doz alan hacmi.

- Hedef hacmin %95'inin aldığı doz değeri.
- Konformite indeksi değerleri.
- Homojenite indeksi değerleri.
- Fraksiyon başına düşen tedavi süreleri.

Konformite İndeksi (CI), reçete edilen izodoz eğrisinin kapladığı hacmin planlanan hedef hacme oranıdır. $CI=(IV/TV)$. Burada IV, izodoz eğrisinin kapladığı hacmi ifade ederken, TV ise tümör hacmini göstermektedir

Homojenite İndeksi (HI), yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen tedavi planlamasının içerdiği en sıcak noktanın (en yüksek radyasyon dozunun okunduğu nokta), reçete edilen radyasyon dozuna oranı olup, $HI=(I_{max}/PI)$ şeklinde tanımlanır. Formülde I_{max} planlamada görülen en yüksek radyasyon dozunu ifade ederken, PI ise hedef hacme tanımlanan reçete dozunu göstermektedir.

4. BULGULAR

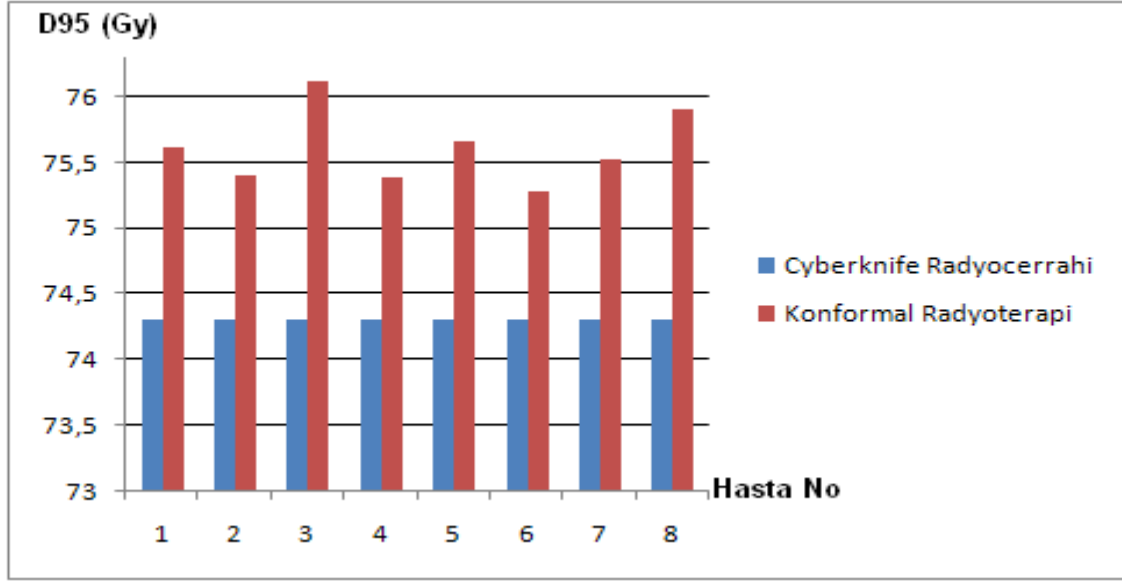
Prostat tanılı 8 hastanın radyocerrahi ve 3BKRT tedavi planlamalarından elde edilen doz hacim histogramlarından yararlanarak hedef hacim, mesane, rektum, femur başlarının aldığı dozlar her iki planlama tekniği için karşılaştırılmıştır. Ayrıca hedef hacimler için homojenite indeksi (HI) ve konformite indeksi (CI) değerleri de karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar yapılırken çizelgelerde radyocerrahinin 3BKRT'e göre avantajı yeşil; dezavantajı kırmızı renkte gösterilmiştir.

4.1 Hedef Hacimler İçin Elde Edilen Veriler

Yapılan planlamalar sonucunda radyocerrahi ve 3BKRT için hedef hacmin %95'inin aldığı doz değerleri Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Radyocerrahi ve 3BKRT için hedef hacminin %95'inin aldığı doz değerleri

HASTA NO	TEDAVİ YÖNTEMİ	PTV	
		D ₉₅ (Gy)	FARK(%)
1	3BKRT	75,61	1,74
	Radyocerrahi	74,31	
2	3BKRT	75,40	1,46
	Radyocerrahi	74,31	
3	3BKRT	76,12	2,43
	Radyocerrahi	74,31	
4	3BKRT	75,39	1,45
	Radyocerrahi	74,31	
5	3BKRT	75,67	1,83
	Radyocerrahi	74,31	
6	3BKRT	75,29	1,32
	Radyocerrahi	74,31	
7	3BKRT	75,53	1,64
	Radyocerrahi	74,31	
8	3BKRT	75,90	2,13
	Radyocerrahi	74,31	

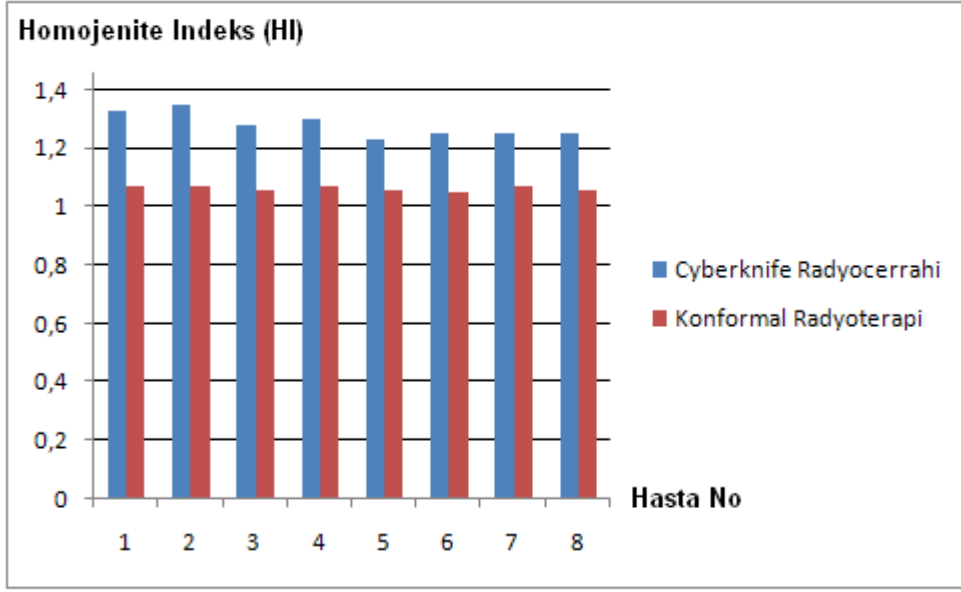


Şekil 4.1 Radyocerrahi ve 3BKRT için hedef hacmin %95'inin aldığı doz değerleri

Burada ise HI parametresi değerlerini görülmektedir. HI daha önce de açıklandığı üzere yapılan tedavi planlamasında meydana gelen maksimum dozun, hedefe verilmek istenen reçete dozuna oranıdır. Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2'de radyocerrahi ve 3BKRT için homojenite indeksi (HI) değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.2 Radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen homojenite indeksi değerleri

HASTA NO	HOMOJENİTE İNDEKSİ (HI)		
	RADYOCERRAHİ	3BKRT	FARK(%)
1	1,33	1,07	24,30
2	1,35	1,07	26,16
3	1,28	1,06	20,75
4	1,30	1,07	21,49
5	1,23	1,06	16,03
6	1,25	1,05	19,04
7	1,25	1,07	16,82
8	1,25	1,06	17,92

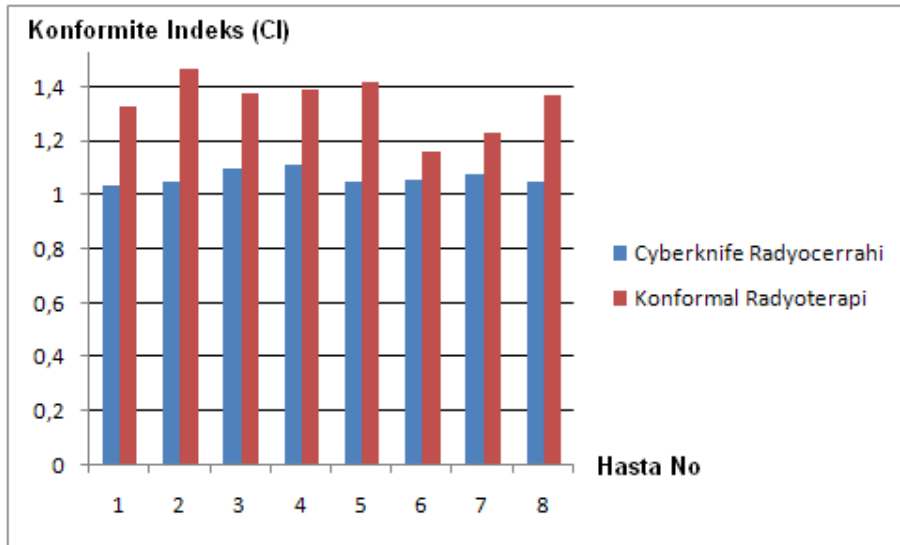


Şekil 4.2 Radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen homojenite indeksi değerleri

Yaptığımız planlamalar için bir diğer değerlendirme parametresi de konformite indeksi değerleridir. CI ise daha önceki bölümlerde de ifade edildiği üzere, reçete dozunu alan hacmin tümör hacmine oranıdır. Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'de radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen CI değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.3 Radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen konformite indeksi (CI) değerleri

HASTA NO	KONFORMİTE İNDEKSİ (CI)		
	RADYOCERRAHİ	3BKRT	FARK(%)
1	1,04	1,33	27,88
2	1,05	1,47	14,0
3	1,10	1,38	25,45
4	1,11	1,39	25,22
5	1,05	1,42	35,23
6	1,06	1,16	6,42
7	1,08	1,23	13,89
8	1,05	1,37	30,47



Şekil 4.3 Radyocerrahi ve 3BKRT için elde edilen konformite indeksi (CI) değerleri

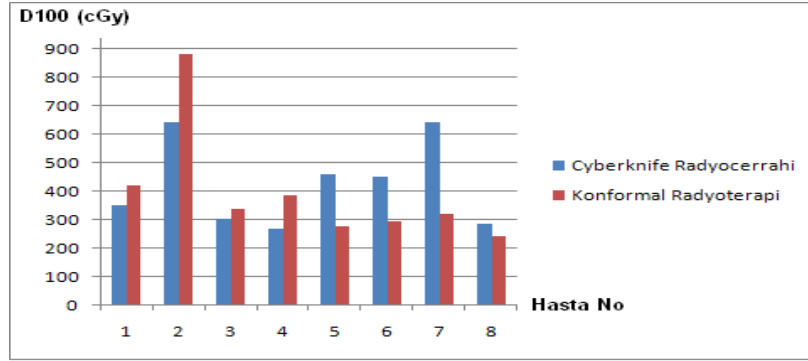
4.2 Kritik Organlar İçin Elde Edilen Veriler

Mesane için %100, %50 ve %25'lik hacminin aldığı dozlar Çizelge 4.4'de verilmiştir.

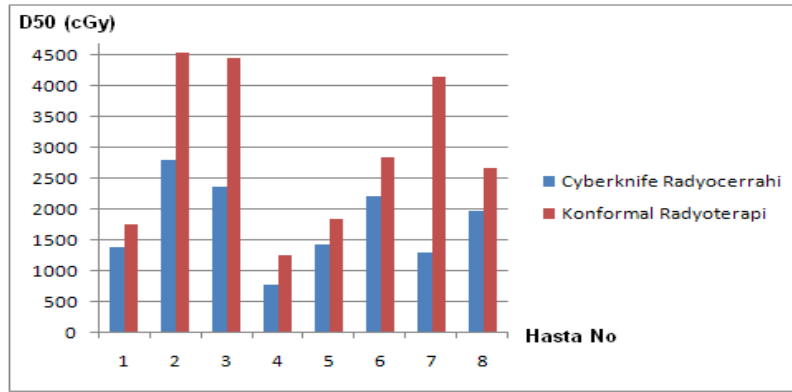
Çizelge 4.4 Mesane için %100, %50 ve %25'lik hacminin aldığı dozlar

HASTA NO	TEDAVİ YÖNTEMİ	KRİTİK ORGAN					
		MESANE					
		D ₁₀₀ (cGy)	FARK(%)	D ₅₀ (cGy)	FARK(%)	D ₂₅ (cGy)	FARK(%)
1	3BKRT	420	19,65	1750	24,91	4880	138,98
	Radyocerrahi	351		1401		2042	
2	3BKRT	881	36,59	4533	61,89	6712	30,03
	Radyocerrahi	645		2800		5162	
3	3BKRT	340	11,84	4450	87,29	6740	68,50
	Radyocerrahi	304		2376		4000	
4	3BKRT	385	42,59	1250	58,63	3065	55,98
	Radyocerrahi	270		788		1965	
5	3BKRT	277	39,65	1840	28,67	5660	73,83
	Radyocerrahi	459		1430		3256	
6	3BKRT	297	34,14	2857	29,28	6273	16,17
	Radyocerrahi	451		2210		5400	
7	3BKRT	323	49,69	4144	219,75	6813	54,88
	Radyocerrahi	642		1296		4399	
8	3BKRT	243	15,03	2665	34,32	5587	27,01
	Radyocerrahi	286		1984		4399	

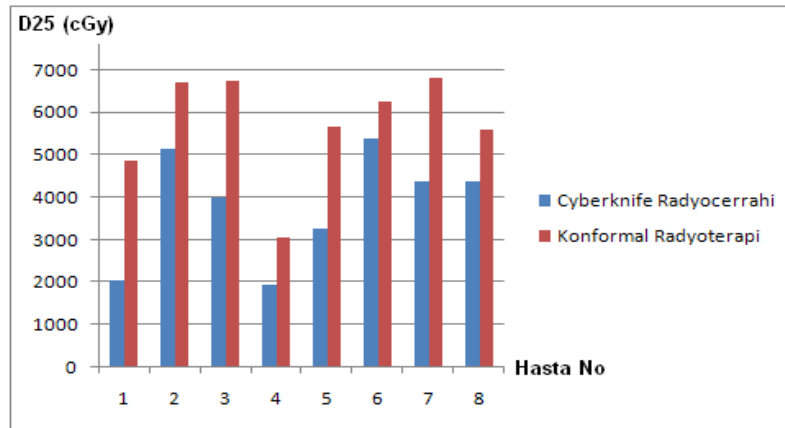
Mesanenin %100, %50 ve %25'lik hacminin aldığı dozların ayrı ayrı değerlendirilmesi ise Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.4 Mesane için %100'lük hacminin almış olduğu doz değerleri



Şekil 4.5 Mesane için %50'lik hacminin almış olduğu doz değerleri



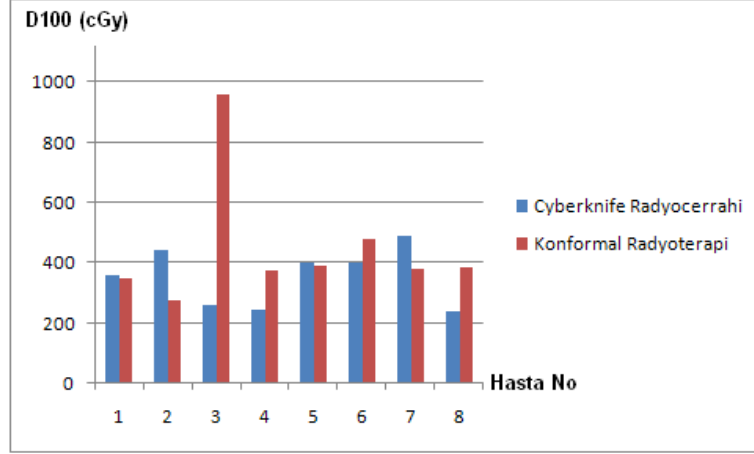
Şekil 4.6 Mesane için %25'lik hacminin almış olduğu doz değerleri

Bir diğerk kritik organ rektum için %100, %50 ve %25'lik hacminin aldığı dozları ise Çizelge 4.5'de görölmektedir.

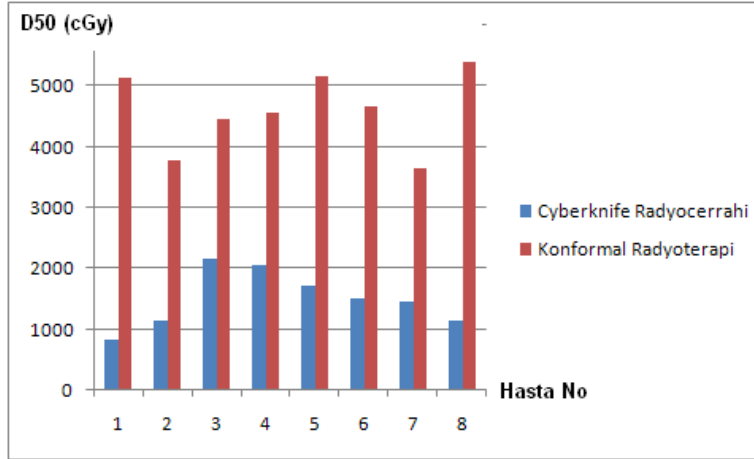
Çizelge 4.5 Rektum için %100, %50 ve %25'lik hacminin almış olduğu dozlar

HASTA NO	TEDAVİ YÖNTEMİ	KRİTİK ORGAN					
		REKTUM					
		D ₁₀₀ (cGy)	FARK(%)	D ₅₀ (cGy)	FARK(%)	D ₂₅ (cGy)	FARK(%)
1	3BKRT	347	4,14	5130	515,85	6427	294,05
	Radyocerrahi	362		833		1631	
2	3BKRT	274	37,87	3778	230,24	5910	38,60
	Radyocerrahi	441		1144		4264	
3	3BKRT	958	269,88	4467	105,28	6775	124,04
	Radyocerrahi	259		2176		3024	
4	3BKRT	375	53,69	4575	122,19	6247	124,71
	Radyocerrahi	244		2059		2780	
5	3BKRT	390	2,74	5157	201,40	6542	116,34
	Radyocerrahi	401		1711		3024	
6	3BKRT	482	20,50	4667	206,64	6397	92,28
	Radyocerrahi	400		1522		3327	
7	3BKRT	379	22,34	3648	150,55	5527	97,39
	Radyocerrahi	488		1456		2800	
8	3BKRT	386	59,50	5388	370,98	6195	160,73
	Radyocerrahi	242		1144		2376	

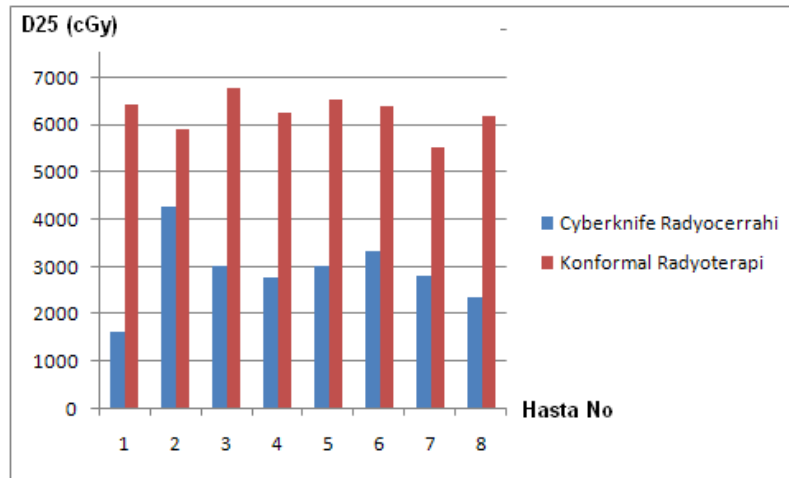
Rektum için %100, %50 ve %25'lik hacminin aldığı dozların ayrı ayrı değerkendirilmesini ise Şekil 4.7, Şekil 4.8 ve Şekil 4.9'da görölmektedir.



Şekil 4.7 Rektum için %100'lük hacminin almış olduğu doz değerleri



Şekil 4.8 Rektum için %50'lik hacminin almış olduğu doz değerleri



Şekil 4.9 Rektum için %25'lik hacminin almış olduğu doz değerleri

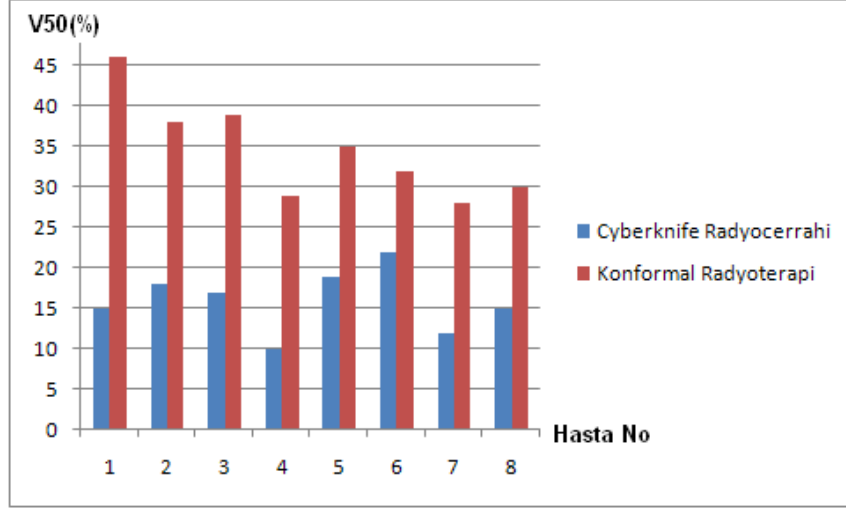
Kritik organlar için bir başka doz değerlendirme parametresi ise belirli bir doz değeri için kritik organ hacminin yüzdesidir.

Mesane için 50 Gy ve 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri Çizelge 4.6'da verilmiştir.

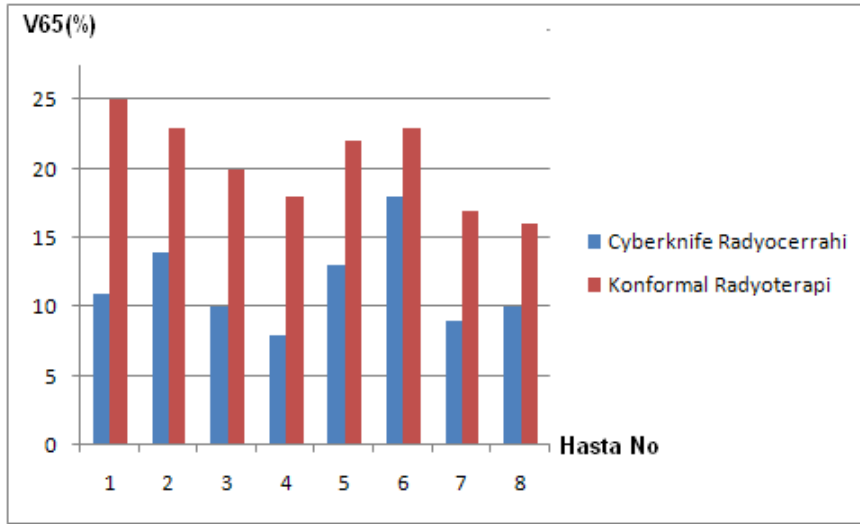
Çizelge 4.6 Mesane için 50 Gy ve 65 Gy'lik doz alan hacim yüzdeleri

HASTA NO	TEDAVİ YÖNTEMİ	KRİTİK ORGAN			
		MESANE			
		V ₅₀ (%)	FARK(%)	V ₆₅ (%)	FARK(%)
1	3BKRT	46	206,67	25	127,27
	Radyocerrahi	15		11	
2	3BKRT	38	111,11	23	64,28
	Radyocerrahi	18		14	
3	3BKRT	39	129,41	20	100,00
	Radyocerrahi	17		10	
4	3BKRT	29	190,00	18	125,00
	Radyocerrahi	10		8	
5	3BKRT	35	84,21	22	69,23
	Radyocerrahi	19		13	
6	3BKRT	32	45,45	23	27,78
	Radyocerrahi	22		18	
7	3BKRT	28	133,33	17	88,89
	Radyocerrahi	12		9	
8	3BKRT	30	100	16	60
	Radyocerrahi	15		10	

Mesane için 50 Gy ve 65 Gy doz alan hacim yüzdelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi ise Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.10 Mesane için 50 Gy doz alan hacim yüzdeleri



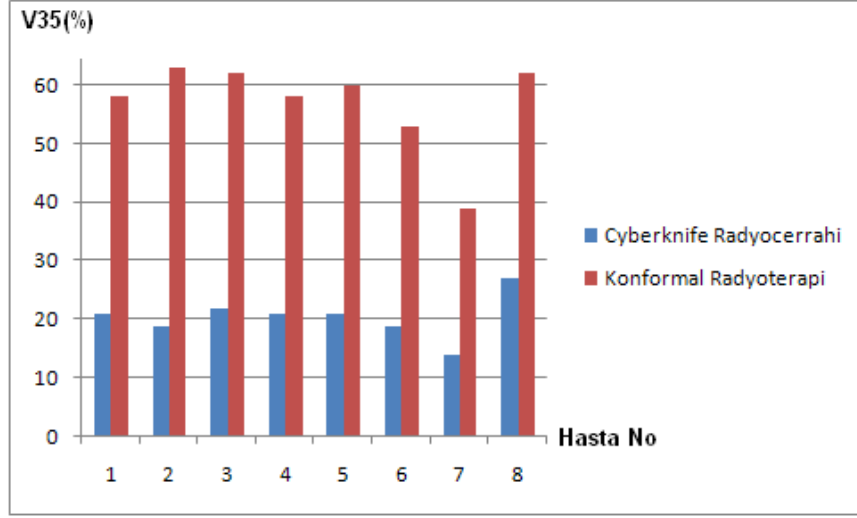
Şekil 4.11 Mesane için 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri

Aynı şekilde diğer kritik organımız olan rektum için 35 Gy ve 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri de Çizelge 4.7’de verilmiştir

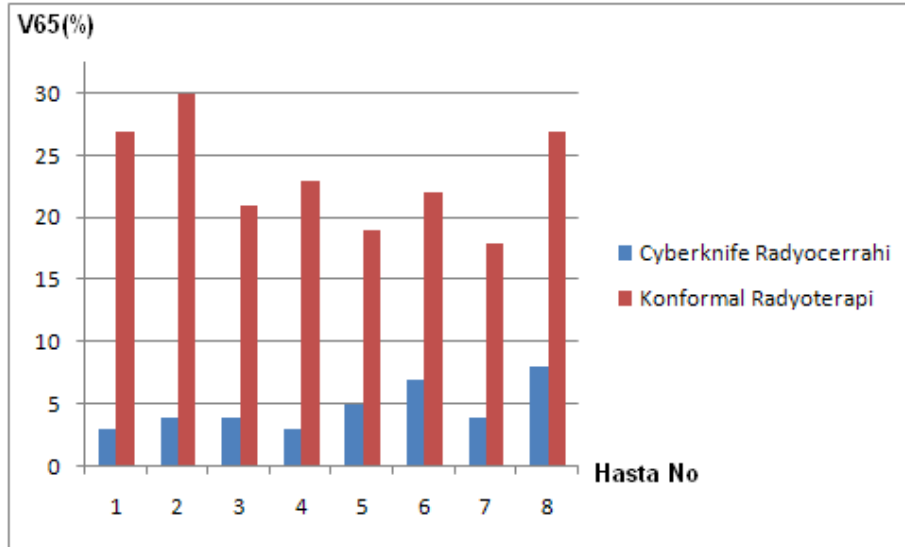
Çizelge 4.7 Rektum için 35 Gy ve 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri

HASTA NO	TEDAVİ YÖNTEMİ	KRİTİK ORGAN			
		REKTUM			
		V ₃₅ (%)	FARK(%)	V ₆₅ (%)	FARK(%)
1	3BKRT	58	176,19	27	800
	Radyocerrahi	21		3	
2	3BKRT	63	231,57	30	650
	Radyocerrahi	19		4	
3	3BKRT	62	181,81	21	425
	Radyocerrahi	22		4	
4	3BKRT	58	176,19	23	666,67
	Radyocerrahi	21		3	
5	3BKRT	60	185,71	19	280
	Radyocerrahi	21		5	
6	3BKRT	53	178,95	22	214,28
	Radyocerrahi	19		7	
7	3BKRT	39	178,57	18	350
	Radyocerrahi	14		4	
8	3BKRT	62	129,63	27	237,5
	Radyocerrahi	27		8	

Rektum için 35 Gy ve 65 Gy doz alan hacim yüzdelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi ise Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'de verilmiştir.



Şekil 4.12 Rektum için 35 Gy doz alan hacim yüzdeleri



Şekil 4.13 Rektum için 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri

Diğer kritik organlarla karşılaştırıldığında daha uzak yerleşimli olan femur başı için 50 Gy doz alan hacim yüzdeleri de Çizelge 4.8'de verilmiştir.

Çizelge 4.8 Femur başı için 50 Gy doz alan hacim yüzdeleri

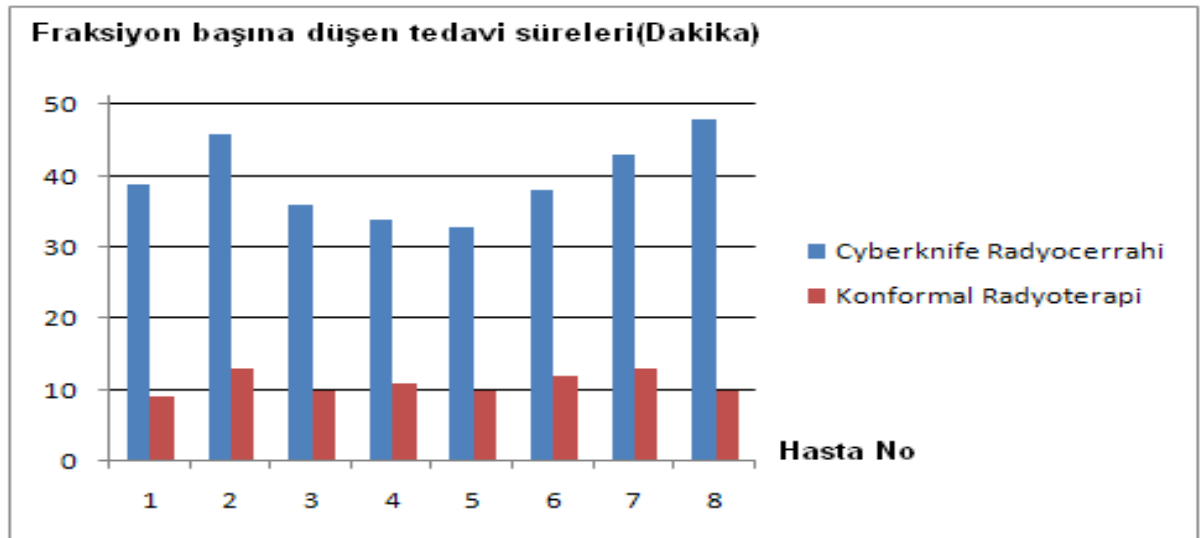
HASTA NO	TEDAVİ YÖNTEMİ	KRİTİK ORGAN	
		FEMUR BAŞI	
		V ₅₀ (%)	FARK(Gy)
1	3BKRT	8	8
	Radyocerrahi	0	
2	3BKRT	8	8
	Radyocerrahi	0	
3	3BKRT	9	9
	Radyocerrahi	0	
4	3BKRT	8	8
	Radyocerrahi	0	
5	3BKRT	8	8
	Radyocerrahi	0	
6	3BKRT	9	9
	Radyocerrahi	0	
7	3BKRT	10	10
	Radyocerrahi	0	
8	3BKRT	7	7
	Radyocerrahi	0	

4.3 Fraksiyon Başına Düşen Tedavi Süreleri İçin Elde Edilen Veriler

Yapılan değerlendirmede son parametre olan fraksiyon başına düşen tedavi süreleri için elde edilen veriler Çizelge 4.9 ve Şekil 4.14’de gösterilmektedir

Çizelge 4.9 Fraksiyon başına düşen tedavi süreleri için elde edilen veriler

HASTA NO	FRAKSİYON BAŞINA DÜŞEN TEDAVİ SÜRESİ(DK)		
	CYBERKNİFE ROBOTİK RADYOCERRAHİ	KONFORMAL	FARK(%)
1	39	9	333,33
2	46	13	253,85
3	36	10	260
4	34	11	209,09
5	33	10	230
6	38	12	216,67
7	43	13	230,77
8	48	10	380



Şekil 4.14 Fraksiyon başına düşen tedavi süreleri için elde edilen veriler

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Radyoterapi uygulamalarında amaç hedefe verilebilecek en yüksek dozu verirken çevredeki sağlıklı dokuları ve kritik organları korunabilecek en iyi şekilde korumaktır. Radyoterapideki bu temel ilke uygulanması zor olmakla birlikte, hızla ilerleyen teknoloji ve yeni geliştirilen teknikler sayesinde her geçen gün daha kolay ve ulaşılabilir bir amaç haline gelmektedir. İlerleyen görüntüleme teknikleri birlikte geliştirilen bilgisayarlı tomografi cihazı sayesinde, hedef bölge ve hasta anatomisini ayrıntılı ve net bir şekilde görebilmek mümkün hale gelmiştir. Bu sayede geliştirilen 3BKRT'de hedef hacim üç boyutlu bir görüntüleme üzerinden planlanarak daha homojen doz dağılımları ve daha düşük kritik organ dozları elde etmek mümkün olmuştur.

CyberKnife robotik radyocerrahi sisteminde ise klasik anlamda bilinen radyocerrahinin dışına çıkmış ve intrakraniyel, ekstrakraniyel uygulamaları çerçeve kullanmadan ve anlık görüntü rehberliğinde uygulamak mümkün olmuştur. Günümüz son teknoloji donanımına sahip cihazlardan biri olan CyberKnife sistemi, tedavi boyunca tümörün yerini belirleyen ve solunum süresince tedavinin verilmesini takip eden ve eğer tümör solunum sırasında hareket ediyorsa, tümörün hareketiyle senkronize olan dünyadaki tek sistem olma özelliğini taşımaktadır. Klasik anlamda bildiğimiz linakların aksine ÇYK kullanmayan bu cihaz, lineer hızlandırıcının kafasına yerleştirilen kolimatörler sayesinde nokta ışınlama yapmaktadır. Cihazın en büyük dezavantajı ise büyük tümörlerin tedavisi için çok kullanışlı olmamasıdır. Çünkü büyük tümörleri küçük kolimatörlerle ışınladığımız zaman elde edeceğimiz tedavi süreleri mevcut tedavi sürelerinin, tümörün büyüklüğüne de bağlı olmak üzere, yaklaşık olarak 2 katına çıkabilmektedir. Bu da tedavi uygulamasını oldukça güç hale getirmektedir. Zira hastanın hareketsiz bu kadar uzun süre yatması oldukça zordur.

Bu çalışmada 8 prostat kanseri hastasının tedavi planlamaları 3BKRT ve CyberKnife robotik radyocerrahi tedavi yöntemleri ile planlanmış, birbirlerine olan artıları ve eksileri karşılaştırılmıştır ve yapılan planlamaların kritik organ doz sınırlarında Zelefsky ve ark. çalışması (56), radyasyon terapi onkoloji grup (RTOG) 0126 (81) ve kliniğimizde kullandığımız değerler referans alınmıştır.

Zeleftsky ve ark. doz sınırlamalarını rektum için $V_{50Gy} < \%60-65$, $V_{60Gy} < \%40-50$ (60 Gy alan hacim $\%40-50$ 'i geçmemelidir), $V_{70Gy} < \%25-30$, mesane için $V_{65Gy} < \%100$, $V_{78Gy} < \%2,9$, femur başları için $V_{50Gy} < \%10$ olarak belirlemişlerdir. RTOG 0126'ya göre doz sınırları mesane için $V_{70Gy} < \%35$, $V_{65Gy} < \%50$, rektum için $V_{70Gy} < \%25$, $V_{65Gy} < \%35$, femur başı için maksimum doz $V_{52Gy} < \%5$ olarak verilmiştir.

Yapılan planlamalarda kritik organlardan mesane ve rektum dozlarını incelediğimizde her iki organın $\%100$ 'lük hacimlerinin aldıkları dozlar birbirlerine yakın olmakla beraber $\%50$ ve $\%25$ 'lik hacimlerinin aldıkları dozlar arasında büyük bir fark göze çarpmaktadır. Nitekim Çizelge 4.6, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de mesanenin 50 Gy ile 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri ve farkları, Çizelge 4.7, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de ise rektumun 35 Gy ile 65 Gy doz alan hacim yüzdeleri incelendiğinde de aradaki fark net bir şekilde görülmektedir. CyberKnife' da yapılan planlamalarda elde edilen kritik organ hacim ortalama dozları 3BKRT planlamalarında elde edilen kritik organ hacim ortalama dozlarından oldukça düşük değerlerdedir. CyberKnife cihazının sahip olduğu kolimatör yapısı ve çok yönlü hareket kabiliyetiyle çok farklı noktalardan ışın verebilme yeteneği sayesinde hedef hacim dışında çok hızlı bir doz düşüşü sağlamaktadır. Yine aynı nedenlerden dolayı femur başı 50 Gy alan hacimleri incelediğimizde; 3BKRT'de planlanan hastalarda ortalama olarak femur başının hacim olarak $\%10,5$ 'i 50 Gy alırken CyberKnife'da planlanan hastaların tamamında bu değer $\%0$ olarak belirlenmiştir.

Hedef hacim doz yüzdelerini incelediğimizde 3BKRT'de reçete edilen 76 Gy'lik doz bütün hastalarda tümörün $\%95$ 'ine karşılık gelen hacmi için 1 Gy in altında bir farkla sağlanmakla birlikte, CyberKnife'da planlanan hastalar için reçete dozu 2 Gy eşdeğerinden " $EQD_2 = D. [(d + (\alpha/\beta))/(2 Gy + (\alpha/\beta))]$ " formülünden hesaplandığında 74,31 Gy'e karşılık gelmekte ve hastaların tamamında hedef hacmin $\%95$ 'lik kısmı bu dozu almaktadır. Planlamalarda tümör içindeki sıcak noktaları ele aldığımızda ise; 3BKRT'de reçete edilen dozda $\%7$ civarında fazla sıcak noktalar görülürken, CyberKnife'da bu değer $\%35$ civarına kadar çıkabilmektedir. Nitekim bu sonuçlarda bizim homojenite indeksi parametremizi belirlemektedir. Her ne kadar reçete edilen dozun $\%35$ 'i kadar fazla olan sıcak nokta (bu değer homojenite indeksi (HI) olarak

karşımıza 1,35 değerinde çıkmaktadır) olsa da planlanan bütün hastalarda meydana gelen sıcak noktalar hedef hacim içerisinde bulunmaktadır. Hedef hacimdeki sıcak noktalar kritik organları etkilemeyip tümöre verilen dozu artırmaktadır. Bu artış hastanın özel durumuna göre farklılık göstermekle beraber radyoterapinin temel amacına uygun bir durumdur.

Her iki uygulama için konformite indeksi (CI) değerlerini ele aldığımızda ise CybeKnife'da planlanan hastalarda elde edile CI değerlerinin 3BKRT'de planlanan hastalarla kıyaslandığında oldukça düşük olduğu göze çarpmaktadır. Bu fark, CyberKnife'in birçok ekseninde hareket edebilme imkanı ve kolimatör yapısı sayesinde sahip olduğu izodoz şekillendirme yeteneğine dayanmaktadır.

Uygulanan tedavi sürelerini ele aldığımızda ise CyberKnife robotik radyocerrahi uygulamasının fraksiyon başına düşen süresi 48 dakikaya kadar çıkarken; bu süre 3BKRT'de en yüksek tedavi süresi 13 dakika olarak saptanmıştır. CyberKnife tedavi süresi oldukça uzun ve hastalar için dönem dönem zorluklar ihtiva etmesine karşın hastanın tedavisinin tamamının 5 iş günü içinde bitecek olmasına dikkat çekilmelidir. 3BKRT'de ise fraksiyon başına düşen 13 dakikalık tedaviye hasta 38 iş günü boyunca gelmek durumundadır. Hastaların tedavi süreleri boyunca psikolojileri ve yıpranma durumları gözönüne alındığında bu durum hastaya bağlı olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak CyberKnife robotik radyocerrahi ve 3BKRT ile yapılan prostat kanseri tedavilerinde, her iki sistemin birbirlerine göre artıları ve eksileri olmakla beraber, daha iyi kritik organ koruması ile birlikte tümöre doz verebilme imkanı sağlayan CyberKnife robotik radyocerrahi sisteminin, sahip olduğu CI değerleri ile de sağlam dokuları daha iyi koruduğunu görebilmekteyiz. Daha homojen plan yapabilme olanağı sağlayan 3BKRT, tedavi uygulama süresi açısından da daha uygun görünmekle beraber, yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı her iki parametrenin de CyberKnife robotik radyocerrahi uygulamasına ne derece üstünlük sağladığı hastaya özel değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. COTRAN, S.R., Kumar, V., Robbins, S.L.: Robbins Pathologic Basis of Disease, Chapter: 6,
2. Clinical radiation oncology, 3rd edition, L.Gunderson, J.E.Tepper
3. Perez and Brady's Principles and practise of Radiation Oncology
4. WALTER, J.B., Israel, M.S.: General Pathology, 4th Edition, Churchill Livingstone Longman, Edinburg and Londovn
5. RIEDE U-N. H_E. autonomes zellwachstum in allgemaene und spezielle pathologie 4. ed. stuttgart 1995
6. Sezer K. Prostat ve hastalıkları. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1980: 1-17
7. Petorak İ. Medikal embriyoloji. 2. Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., 1986: 238.
8. Eble J. N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: World Health Organization Classification of Tumours, 2004: 159-214.
9. Moore L.K, Temel Klinik Anatomi, bölüm 4 syf 237.
10. Kuran O. Sistematik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983: 521-4.

11. Rubin M.A., Mucci N.R., Figurski J., Fecco A., Pienta K.J., Day M.L. E-cadherin expression in prostate cancer: A broad survey using high-density tissue microarray technology. Hum Pathol 2001; Volume 32: Number 7.
12. Kallakury B. V. S., Sheehan C.E., Ross J.S.. Co-Downregulation of cell adhesion proteins α - and β -cadherin, p120CTN, e-cadherin and CD44 in prostatic adenocarcinomas. Hum Pathol 2001; Volume 32: No 8.
13. Rosai J. Rosai and ackerman's surgical pathology. Volume One. 9. ed. Newyor Mosby; 2004: 1361-412
14. Walsh P.C. Campbell's urology. Vol.4. Philadelphia: Saunders, 2002: 3003-82.
15. Tanagho E. A., McAninch J.W. Smith's general urology. 4.ed. San Francisco: A. Simon & Schuster Company, 1995: 410-27.
16. Yıldırım M. Temel insan anatomisi. 1. Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş., 1990: 367-8.
17. Clara M., Yaramancı E. T. Histoloji atlası. 3. Baskı. İstanbul: Sanal Matbaacılık, 1984: 218-9
18. Kayalı H. Özel histoloji. İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak., 1989: 235-40.
19. Önal B. Benign prostat hiperplazisi, yüksek grade'li prostatik intraepitelyal neoplazi ve prostat adenokarsinomunda doku büyüme faktör ve reseptörleri (Tez). İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak; 2001.
20. Grossfeld G. D., Hayward S. W., Tlsty T. D., Cunha G.R. The role of stroma in prostatic carcinogenesis. Endocrine-Related Cancer 1998; 5: 253-270.
21. Tanagho E. A., McAninch J.W. Smith's general urology. 4.ed. San Francisco: A. Simon & Schuster Company, 1995: 410-27.

22. Michael R. Pines M.D. Differential diagnosis in surgical pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002: 54 0-6.
23. Brott O. Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. *J Urol* 2002; 168:906- 913.
24. Zeegers MP, Jellama A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97:1894-1903.
25. Jacobsen PB, Lamonde LA, Honour M, Kash K, Hudson PB, Pow-Sang J. Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psychooncology* 2004; 13:80
26. Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, Heber D. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999; 35: 130-135.
27. Shaneyfelt R, Hüsein T, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 847-853
28. Jacobsen PB, Lamonde LA, Honour M, Kash K, Hudson PB, Pow-Sang J. Relation of family history of prostate cancer to perceived vulnerability and screening behavior. *Psychooncology* 2004; 13: 80
29. Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. *Basic pathology*. 6.Ed. İstanbul: Nobel, 2000: 586
30. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannuci E, Ma J, Pollak M. Plasma insulin like growth factor I and prostate cancer risk. A prospective study. *Science* 1998; 279-563.
31. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality.

32. Part I: International comparisons. *Br J Urol Intl* 2002; 90:162-173.
33. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol* 2004; 172: 13-17
34. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101: 2371-2490.
35. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannuci E, Ma J, Pollak M. Plasma insulin like growth factor I and prostate cancer risk. A prospective study. *Science* 1998; 279-563.
36. Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, Heber D. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999; 35:130-135.
37. Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyren O. Body size and prostate cancer: A 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 385-389.
38. ASTRO Emerging Technology Committee. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) For Primary Management of Early-Stage, Low-Intermediate Risk Prostate Cancer. [<http://www.astro.org/HealthPolicy/EmergingTechnology/EvaluationProjects/documents/SBRTpros.pdf>].
39. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
40. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines. Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-355.

41. Giovannucci E, Clinton SK. Tomatoes, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 317-331.
42. Thorpe JF, Jain S, Marczylo TH, Gescher AJ, Steward WP, Mellon JK. A Review of Phase III Clinical Trials of Prostate Cancer Chemoprevention. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007; 89 (3): 207–211
43. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, Isaacs WB, Nelson WG. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: Implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem* 2004; 91: 459-477.
44. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1985-1992
45. Hanks, G. E., Hanlon, A. L., Epstein, B., Horwitz, E. M. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(2), 427-435. (2002).
46. Schour, L., Demanes, D. J., Altieri, G. A., Brandt, D., Barnaba, M., Skoolisariyaporn, P. High Dose Rate Monotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, S315 (2005).
47. Yörükoğlu K. Prostat kanserlerinde derecelendirme. *Ege Patoloji Derneği, XIV.Ulusal Patoloji Kongresi*; 1999 Nisan 11-17; Antalya, Türkiye. İzmir; 1999.
48. Sternberg S. S., Antonioli D. A., Carter D., Mills S. E., Oberman H. A.. *Diagnostic surgical pathology*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999: 1899-934.

49. Drago J.R., Goldman L. B., Gershwin M.E. Evaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the nb rat prostate adenocarcinoma. *Cancer* 1980; 46: 273-8.
50. F. M. Khan (2010). *The Physics of Radiation Therapy* (4.bs.) Lippincott Williams & Wilkins. S.45
51. Luxton G, Zbigniew P, Jozsef G, et al. Stereotactic radiosurgery : principle and comprasion of treatment methods, *Neurosurgery*. 1993;32:241
52. BAŞER, T. CyberKnife Robotik Radyocerrahi Cihazının Tedavi Planlama Sisteminin Dozimetrik Kontrolü. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Radyoterapi Fiziği Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2011.
53. Kilby W, Dooley J. R, Kuduvelli G, Mourer C.R. The CK Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technology in Cancer Research and Treatment*. 2010; 9 (5); 433-452
54. CK-028098B-TRK. CyberKnife Fizik Esasları Klavuzu
55. Battermann, J.J. (2000). I-125 implantation for localized prostate cancer: The Utrecht University Experience *Radiotherapy and Oncology*, 57, 269-272
56. Reference Material of Elekta Synergy Linear Accelerator Manual. (2005). Elekta Limited.
57. Khan, FM. 2003. *The Physics of Radiation Therapy*. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 234-235, Philadelphia.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şaban Berat ARAL

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 05.04.1987

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Mehmetçik Lisesi, 2004

Lisans : Ankara Üniversitesi, Fen Mühendislik Fakültesi, Fizik Bölümü, 2011

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Sağlık Fiziği, 2013