

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Anabilim Dalı Başkanı: Prof.Dr. Ahmet Öber

**PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİNİN YERİ :
KONFORMAL RADYOTERAPİDE NORMAL DOKU
KOMPLİKASYON OLASILIĞININ HESAPLANMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Beyhan Ceylaner

İstanbul, 2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖBER'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sait OKKAN'a, Sayın Prof. Dr. Sedat TURKAN'a, Sayın Prof. Dr. Gülyüz ATKOVAR'a ve Sayın Prof. Dr. Ömer UZEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanması sırasında ve çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sedat Sadık KOCA'ya, rehberliği sayesinde mesleki kariyerimde ilerlememe yardımcı olan her konuda fikir danışabildiğim ve yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Fazilet ÖNER DİNÇBAŞ'a, tez çalışmalarım süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nuran ŞENEL BEŞE'ye ve Sayın Doç. Dr. İsmet ŞAHİNLER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarımın yürütülmesi aşamasında gösteriş oldukları destek ve özverilerden dolayı başta Dr. Fiz. Ayşe KOCA olmak üzere tüm fizikçi ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Her zaman göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı sevgili eşime ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER:

Giriş	3
Amaç.....	5
Genel Bilgiler	6
Materyal ve Metod	24
Bulgular	31
Tartışma	38
Sonuç	45
Özet	46
Kaynaklar	48

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitelerdendir. Yaş, prostat kanserinde en önemli risk faktörüdür ve artan yaşla birlikte prostat kanseri görülme sıklığı da artmaktadır. Prostat kanseri 50 yaş ve üzerinde %15-30 oranında görülürken; 80 yaş ve üzerinde ise bu oran %60-70 seviyelerini bulur (1,4). Genellikle asemptomatik seyir gösterir. Günümüzde yapılan tarama tetkikleri ile PSA seviyelerindeki artış hastalığın asemptomatik dönemde yakalanma şansını doğurmuştur. Ailede prostat kanseri öyküsü olan ve genç olgular dışında yaşam süreleri de uzundur(1,5). Prostat tümörlerinin % 95'i adenokarsinomdur(1,13). Histolojik diferansiyasyonun derecesi, en önemli prognostik değere sahip olan parametredir ve Gleason skorlama sistemi ile değerlendirme yapılır. Prostat kanseri, genellikle uzun yıllar boyunca lokal ilerleyen bir hastalık olup, hastalığın ancak ileri döneminde sistemik yayılım göstermektedir. Yavaş ilerleyen bu tümörlerin, birden fazla tedavi seçeneği olmuştur. Tedavi yöntemlerinin seçiminde evre,prognostik faktörler ve hastaya ait özellikler rol oynamaktadır. Günümüzde prostat kanserinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi evrelere göre seçilen tedavi yöntemleridir. Yapılan çalışmalarla da özellikle erken evre hastalıkta, cerrahi tedavi ve radyoterapi arasında lokal kontrol ve yaşam süreleri açısından fark bulunamamıştır(21,22). Bu nedenle uygulanacak tedavilerle ortaya çıkabilecek komplikasyonlar, olguların uzun yaşam süreleri nedeniyle daha ön planda tutulmaya başlanmıştır. Lokalize prostat kanserinde radyoterapi, son yıllardaki teknik gelişmeler sayesinde daha az komplikasyon oranları ve tümör kontrolünün daha fazla sağlanabilmesi nedeniyle daha da önem kazanmıştır. Radyoterapi uygulaması, eksternal teknikler [konvansiyonel radyoterapi, konformal radyoterapi, IMRT (intensity modulated radiation therapy)] yada interstisyel uygulamalarla yapılabilir.

Prostat kanserinde lokal kontrol oranları doza bağlı olarak artmakta ancak çevre organlarla yakın komşuluğu nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar doz artışını

sınırlamaktadır. Radyoterapi uygulanırken maksimum lokal tümör kontrolünü sağlamak için doz artırılırken, çevredeki normal doku hasarının tolere edilebilir düzeyde olması gerekmektedir. Bu nedenle prostat kanseri ışınlamasında, optimum planlamalara ihtiyaç duyulur. Üç boyutlu konformal radyoterapi ile hedeflenen plana en yakın koşullar sağlanabilmektedir. Üç boyutlu olarak görülebilen tümör ve çevre organ volümleri, tedavi planı yapıldıktan sonra doz ve volüm ilişkisini gösteren histogramlarla kontrol edilir. Günümüzde bu histogramlarla, tümör kontrol olasılığı ve normal dokularda komplikasyon gelişme olasılıkları organ tolerans dozları göz önünde tutularak kabaca söylenebilir. Bu olasılıkları daha da standardize edebilmek ve skorlayabilmek için yine doz-volüm histogramları kullanılarak geç komplikasyon olasılığını hesaplamak üzere çeşitli formüller geliştirilmiştir.

AMAÇ

Bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle konformal radyoterapi uygulanan olguların 4 alan ve 6 alan kullanılarak tedavi planlamaları yapılmış, her olgu için ve komplikasyon oluşma riski yüksek olan her organ için kümülatif riski gösteren doz volüm histogramları elde edilmiştir. Bu doz-volüm histogramlarından faydalanılarak olgulara ait normal doku komplikasyon olasılıkları hesaplanmış ve her alan kombinasyonu için karşılaştırmaları yapılmıştır.



GENEL BİLGİLER

Prostat kanseri Amerika'da erkekler arasında cilt tümörlerinden sonra en sık görülen kanserdir. Amerika'da tüm kanser vakalarının %29'unu prostat kanseri oluşturmaktadır ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %11'inin sebebidir. NCI'ın 1993-1995 yılları arasında SEER programı ile saptadığı sonuçlara göre 6 erkekten biri prostat kanseri adaydır(1,2,3). Yurdumuzda prostat kanseri insidansı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Yine Amerika'da her yıl 244.000 yeni vaka teşhis edilmekte ve 40.400 hasta bu hastalık nedeniyle ölmektedir(3). Prostat kanserli hastalar genellikle asemptomatiktir. Tümörü büyük olan olgularda noktüri, sık idrara çıkma, ince ve düzensiz akımın eşlik ettiği üretral tıkanıklıklar görülebilir. Sınırlı evrelerdeki olgularda hastalığın saptanmasında PSA seviyeleri yol gösterici olmuştur. Rutinde yapılan bu tetkik sayesinde prostat kanseri bulunma sıklığı 2-3 kat artmıştır.

Prostat kanserinde en önemli risk faktörü yaştır. Artan yaşla birlikte prostat kanseri sıklığı da artmaktadır(1,4). Diğer risk faktörleri ailesel faktörler, genetik faktörler, ırksal faktörler, yöresel faktörler, endokrin nedenler, endüstriyel faktörler, sigara ve diete bağlı faktörlerdir. Tüm prostat kanserli olguların %5-10'u ailesel kökenlidir. Aile öyküsü olan grup, genel popülasyona göre 2/3 kat daha fazla risk altındadır. Özellikle genç yaştaki olguların %40'ının kalıtsal olduğu düşünülmektedir(1,5). Farklı histolojik karakter özellikleri gösterse de genellikle prostat kanserli olgularda yaşam süreleri uzundur. Ancak genç yaştaki olgularda ve yüksek gradlı olgularda yaşam süresi genele göre kıyaslandığında daha kısa bulunmuştur. Prostat kanseri nedeniyle yaşamını yitiren olgu sayısını belirlemek, bu yaş grubunda ikincil nedenlere bağlı ölümlerin daha sık olması nedeniyle zordur.

Anatomi:

Prostat pelvise oturan, üstte mesane, arkada rektum ile komşu bir organdır. Seminal sıvı üretimine ve sperm motilitesinin sağlanmasına yardımcı olur. İç yapısını sekretuar epitel ile döşeli kanallar ve bazal hücreler oluşturur(1,6). Ana hücre yapısı sekretuar hücreler olup androjen bağımlı büyürler, PSA ve PAS üretiminden sorumludurlar(1,7). Prostatı çevreleyen gerçek bir kapsülü yoktur. Prostatın apeksi ve anterior bölgesinde kapsül devamlılık göstermez. Ekstra kapsüller yayılım bu bölgelerden daha kolay gelişir ve hastalık prostat dışına taşar. Ekstra kapsüller yayılım, özellikle hastalığın rekürrensinde yüksek oranda prognostik öneme sahiptir(1). Mc Neal ve arkadaşları prostatı çeşitli bölümlere(zon) ayırmışlardır(1,8,9).

Bu zonlar: **-periferal zon**

-santral zon

-transizyonel zone

-anterior fibromuskuler stromadır.

Periferal zon, prostat kanserinin en sık görüldüğü bölgedir. %70 oranında periferik zondan kaynaklanır. Tümörler %15-20 oranında santral zon ve %10-15 oranında transizyonel zon kaynaklıdır. Genellikle birden fazla odak halinde görülür. Tümör gelişimi birkaç basamakta meydana gelmektedir(1,10). Tümörün farklılaşma derecesi ve hacmi tümör davranışını belirleyen en önemli faktördür. Tümörün genetik ve epigenetik gelişimi henüz iyi anlaşılamamıştır. Yalnızca tümöre neden olabilecek premalign lezyonlar bulunmuştur(1,11).

Bu premalign lezyonlar:

- Prostatik Epitelyal Displazi / Atipi

- Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)

- Prostatik İntraepitelyal Neoplazidir (PIN).

PIN'lar yaklaşık on yıl gibi bir süre sonunda tümöre dönüşmektedirler. Özellikle yüksek gradlı PIN'lerde sıklıkla multifokal kanserler gelişir(1,12).

Prostat tümörlerinin %95'inden fazlasını prostatın epitelyal hücrelerinden köken alan adenokarsinomlar oluşturur(1,13). Diğer histolojik alt tipler; müsinöz yada taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, karsinoid, büyük prostatik duktal karsinom, küçük hücreli andiferansiye karsinom, sarkomlar, lenfomadır.

Prognostik Faktörler:

Tümöre bağlı faktörler: Tümör evresi, tedavi öncesi PSA düzeyi ve patolojik tümör diferansiyasyonudur(Gleason skor)(14). Histolojik grad, PSA, patolojik evre ve DNA ploidi hassas prognostik belirteçlerdir. Anaploid tümörler daha agresif seyirlidir. P53 over-ekspresyonu radyorezistans göstergesi olmakla birlikte prostat kanserinde genellikle nadirdir(14,15). Patolojik tümör diferansiyasyonunun göstergesi olan Gleason skorunda 4+3 , 3+4'den daha kötü gidişlidir(14,16). Lenf nodu metastazının sıklığı ve lokalizasyonu prognostik açıdan önemlidir. Tümör evresi, tedavi öncesi PSA düzeyi ve patolojik tümör diferansiyasyonu(*Gleason skor*) değerlendirilerek düşük, orta ve yüksek risk grupları belirlenmiş ve bu gruplardaki nüks oranları aşağıda gösterilmiştir(66):

-Düşük Risk	PSA < 10 ng/ml GS ≤ 6 T1, T2a	Nüks %6-20
-Orta Risk	PSA 10-20 ng/ml GS 7 T2b, T3a	Nüks %35-60
-Yüksek Risk	PSA > 20 ng/ml GS 8-10 T3b	Nüks %50-100

Hastaya bağlı faktörler: Büyük tümör hacmi, immun sistem zayıflığı, biyolojik aktif tümörler , testosteron seviyesi, çevresel ve ekonomik faktörler, genetik faktörlerle ilişkilidir. Birçok çalışmada gösterildiği üzere primer prognostik önemi olan parametre

histolojik diferansiyasyonun derecesidir. Bu değerlendirme için Gleason sınıflama sistemi geliştirilmiştir(14,17). **Gleason sistemi**, tümörleri 2 grupta skorlar;

1. Primer diferansiyasyon derecesi (Gleason Patern): Spesimendeki dominant morfolojiyi tanımlar ve normal spesimene oranlar. (Gleason grad 1-5)

2. Sekonder diferansiyasyon derecesi: Takip eden en sık diferansiyasyonu gösterir.

Bu iki değerlendirme ile varılan sonuç bize Gleason skorunu verir. Elde edilen değer prostat kanserinin prognozunu belirlemede en önemli parametrelerdendir (14,18).

Diğer klinik prognostik göstergeler; PSA, DNA ploidi, klinik evre, nükleer morfometri, tümör volümü, moleküler belirteçlerdir.

Evrelemede 1997 AJCC - TNM sistemi kullanılmaktadır(Tablo.1)(1,19).



Tablo 1: Prostat kanseri 1997 - AJCC – TNM Evrelemesi

Primer tümör (T) (klinik olarak)		
Tx		Primer tümör tespit edilemez
T0		Primer tümöre ait bulgu yok
T1		Klinik olarak nonpalpabl veya görüntülenemeyen tümör
	T1a	Tümör çıkarılan dokunun < %5' i yada daha azını içerir
	T1b	Tümör çıkarılan dokunun > %5' i yada daha fazlasını içerir
	T1c	İğne biopsisi (+)
T2		Tümör prostata sınırlı
	T2a	Tümör bir lobu tutar
	T2b	Tümör iki lobu da tutar
	T2c	Tümör her iki lobu birden tutar
T3		Tümör prostatik kapsülü aşmış
	T3a	Ekstrakapsüler invazyon (tek yada çift taraflı)
	T3b	Vesiküla seminalis invaze
T4		Vesiküla seminalis dışındaki komşu dokulara invaze / fikse (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve / veya pelvik duvar)
Bölgesel lenf nodları(N)		
Nx		Bölgesel lenf nodu tespit edilmez
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1		Bölgesel lenf nodu veya nodlarına metastaz
Uzak metastaz (M)		
Mx		Uzak metastaz tespit edilemez
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	1a	Bölgesel olmayan lenf nodları
	1b	Kemik
	1c	Diğer

Hastalığın tanısında, özellikle erken dönem hastalıkta, nadiren klinik bulguya rastlanır. Genellikle bu dönemde PSA düzeyleri (>0-4 ng/mL) ve transrektal ultrasonografi yol gösterici olmaktadır. Herhangi şüpheli durumda trans rektal ultrasonografi (TRUS) altında biopsi alınarak histolojik tanıya da gidilir. PSA seviyelerine göre hastalıkla ilgili bazı tahminler yürütülebilir:

PSA Değer Aralığı:

0-4 ng/mL	Normal değer aralığı(yaşa bağlı olarak artabilir.)
4-10 ng/mL	Biopsi önerilen grup (%26 oranında tümör görülebilir.)
>10 ng/mL	Genellikle prostat kanseri tanısı alır.

Tedavi Yaklaşımı:

Lokalize prostat kanseri tedavisinde prostata sınırlı tümörlerde, uygun seçilmiş hasta grubunda, radikal prostatektomi ve radyoterapinin birbirine eş etkinlikte tedaviler olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde, radyoterapi ve radikal prostatektominin randomize olarak karşılaştırıldığı 1982'de Paulson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaliksız sağkalım oranları cerrahi grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (20). Fakat gruplar arası hasta dağılımının iyi olmaması, olguların evrelendirmesinin sağlıklı yapılması ve bir kısım hastanın planlanan tedavileri tamamlayamaması nedeniyle bu sonuçlarla karar vermek doğru değildir. 1995 yılından sonra bu faktörler göz önüne alınarak yapılan retrospektif analizlerde sonuçların aynı olduğu bildirilmektedir(21). Son olarak Martínez ve arkadaşları tarafından düşük riskli (PSA<11 ng/mL ve Gleason skoru<7), evre T1-T2 382 hastada yapılan ve iki modaliteyi karşılaştıran çalışmada prostatektomi ve radyoterapi arasında fark görülmemiştir (22).

Cerrahi

T1, T2 evredeki olgularda cerrahi ve radyoterapi uygun tedavi yöntemlerindedir. Cerrahi uygulanan olgularda yapılan işlem radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomi ile prostat ve vesikula seminalisler çıkarılır, mesane boynu tekrar üretraya anastomoze edilir. Günümüzde sıklıkla retropubik yaklaşımla ve sinir koruyucu cerrahi uygulamaları ile hastaların komplikasyon riski en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Sinir koruyucu cerrahi, prostat kanserinin prostata giren sinirler boyunca perinöral boşluklardan faydalanarak prostat dışına yayılma eğilimi nedeniyle her hastaya uygulanamamakta ve özellikle genç hastalarda impotans sorununa neden olmaktadır (1).

Hormonoterapi

Prostat kanseri, androjenik stimülasyonlara duyarlı tümörlerdir. Androjen üreten dokuların ablasyonu, hipofizer gonodotropin baskılanması, androjen sentezinin inhibisyonuyla veya androjenin hedef dokulara etkisi üzerinden uygulanan hormonal tedaviler ile bu stimülasyon baskılanarak hastalık kontrol edilebilir. Bu amaçla uygulanan çeşitli tedavi yöntemleri arasında; orşiektomi, GnRH analogları, progestagenler, 5 α redüktaz inhibitörleri, bicalutamid ve aminoglutetimid uygulamaları bulunmaktadır (14,38). Hormonoterapi adjuvan yada neoadjuvan amaçla uygulanabilir. Okült metastatik hastalık için yüksek risk taşıyan hastalarda radyoterapi sonrası adjuvan olarak ve büyük primer tümörlü olgularda ise lokal tümör kontrolünü arttırabilmek için radyoterapi öncesinde veya radyoterapi ile birlikte neo-adjuvan amaçla uygulanabilir. Lokal ileri hastalıktada radikal radyoterapi ile neo-adjuvan yada adjuvan uygulanan hormonoterapinin hastaliksız ve genel sağkalım oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (14,39).

Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinde diğer bir tedavi yöntemi olarak kullanılan radyoterapi, son yıllardaki teknik gelişmeler sayesinde daha az komplikasyon oranları ile tümör kontrolünün daha fazla sağlanabilmesine olanak tanımıştır. Eksternal radyoterapi, konvansiyonel uygulamadan uzaklaşarak konformal radyoterapi ve IMRT uygulamasına doğru yönelmiştir. İnterstisyel brakiterapi yöntemi ile de optimum planlama ve tedavi yapılabilmektedir. Tümör kontrolü uygulanan radyoterapi dozları ile doğru orantılıdır. Evrelere göre önerilen dozlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. TNM ve Withmore –Jewett evrelemelerine göre önerilen tedavi dozları

Evre		Tümör Dozu
<i>TNM</i>	<i>W-J</i>	(Gy)
T1a	A1	70
T1b,c	A2	72-74
T2	B	72-74
T3-T4	C	73
N1-3	D1	65

Brakiterapi:

Radyoterapide tedavi kaynağının tümör yada tümör yatağı içine (interstisyel), kavite içine (intrakaviter, intraluminal) yada tümöre çok yakın mesafeye konulduğu ve uygulandığı tedavi şeklidir. Prostat brakiterapisi uygulaması sırasında, kalıcı implantlarda İodine 125 ve palladium 103; geçici implantlarda ise İridium 192 radyoaktif kaynakları kullanılır. Bu radyoaktif kaynaklar prostata perineal yoldan metalik veya politetrafloroetilen kılavuzlar TRUS ve CT eşliğinde yerleştirilerek implante edilirler (40). Brakiterapi uygulaması sırasında hasta seçimi çok önemlidir. Amerikan Brakiterapi Birliği , prostat implantlarını monoterapi

olarak yalnızca evre T1 ve T2, gleason skoru ≤ 6 ve tedavi öncesi PSA değeri ≤ 10 ng/ml olan gruba uygulanmasını önerir. Klinik evre T1 ve T2, gleason skoru >7 ve PSA > 10 ng/ml saptanan olgularda ise eksternal pelvik radyoterapi ve brakiterapi kombinasyonu uygulanabilir(14,41). Brakiterapinin avantajları; yüksek doz uygulanabilmesi, tedavi süresinin kısalığı ve daha düşük erektil disfonksiyon görülmesidir.

Eksternal radyoterapi:

-Konvansiyonel radyoterapi: Lenfatik sistem ve tümöre ait anatomik lokalizasyonlar göz önüne alınarak belirlenmiş olan standart alanlar ile uygulanan radyoterapi tekniğidir. Tümörün, farklı alanlarda iki boyutu (yükseklik ve genişlik) belirlenerek tedavi planlanır. Prostatla ilgili eski çalışmalarda lokal kontrol oranları genellikle %60 ile %90 arasında değişmektedir. Bu oranlar bazı serilerde düşük bulunmuş olup bunun, konvansiyonel tedavide çevre dokuları korumak için toplam tümör dozunun düşük tutulması ve prostat tedavi volümünün yeni tekniklere kıyasla %20-40 oranında yetersiz olarak belirlenmesine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (23,24).

Pelvik lenf nodu ışınlaması: Işınlama alanlarının seçiminde pekçok merkezde, geliştirilen tutulum risk formülleri kullanılmaktadır. Bunlardan en popüler olanı Roach ve ark. larının geliştirdiği formüldür(56) Tablo-3. Evre T3 yada nod pozitif olgulara ve Roach formülüne göre pelvik lenf nodu tutulum riski yüksek olan olgulara 4 alan kutu (box) tekniği ile pelvis ışınlaması yapılması önerilir(56). Prostat kanserinde lenf nodu tutulumu olan olguların hemen tamamında tedavi sonrası başarısızlık ortaya çıkmaktadır(25,26). Nod pozitif olgularda lokal kontrolü sağlamanın uzak başarısızlığı kontrol edemediği görülmüş olup bu olgularda uygulanan radyoterapi yada cerrahiye eklenen hormonoterapinin hastaliksız sağkalımı uzattığı belirtilmektedir (Leibel ve ark.) (27,28). RTOG 94-13 çalışmasının 2001 yılı 59 aylık median izlemlerine göre pelvik radyoterapi ve lokal prostat tedavisi

karşılaştırılmış, lenf nodu tutulum riski %15 üzerinde olan hastalarda pelvik radyoterapi sonuçları progresyonsuz sağkalım açısından daha avantajlı görülmüştür (29).

Vesiküla seminalis ışınlanması: Anatomik pozisyonu nedeniyle vesiküla seminalislerin radyoterapi alanına dahil edilmesi radyoterapi alanını genişletmekte, alan içine giren rektum volümünü arttırmakta ve prostat için daha yüksek dozlara çıkılmasına engel olmaktadır (30,31). Diaz ve ark, vesiküla seminalis invazyonu biopsi veya transrektal ultrasonografi gibi radyolojik olarak gösterilen, primer tümörü vesiküla seminalise yakın olgularda tedavi volümüne mutlaka dahil edilmeleri gerektiğini bildirmişlerdir (30).

-Konformal radyoterapi: Gelişen görüntüleme teknikleriyle hedef volüm artık daha iyi olarak belirlenebilmektedir. Üç boyutlu tedavi planlama tekniğinin kullanılmasıyla hedef volüme daha yüksek dozlar verilirken, çevre dokuların da radyoterapinin etkilerinden maksimum düzeyde korunması amaçlanmaktadır. Hastalar immobilize edilerek, hedef volümün tedavi pozisyonunda bilgisayarlı tomografi ile ince kesitleri alınır ve planlama ortamına aktarılır. Planlama işlemi öncesi Roach formülü(56) kullanılarak (Tablo.3), vesiküla seminalis ve pelvik lenf nodu tutulum riski , ayrıca ekstraprostatik ekstansiyon olasılığı hesaplanarak tedavi volümü belirlenir. Hedef volüm ve riskli organlar işaretlenerek optimum planlama yapılır. Uygun planlamaya doz - volüm histogramları göz önünde bulundurularak karar verilir. Hedef volüm çevresindeki risk altındaki organlar uygun bloklarla korunarak tedavi edilir. Tedavi sırasında hedef volümün, (ışın merkezi kaymaları nedeniyle) blok altında kalmadığından emin olunmalı bunun içinde sık aralıklarla port filmlerle tedavi volümü kontrol edilmelidir(24,32). Sonuç olarak üç boyutlu konformal radyoterapi, prostat kanserinin radyoterapisinde tedavinin kalitesi açısından hedef volümün kesin olarak saptanması (32,33) hedef dokuda daha yüksek dozlara çıkma olanağı (34,35), komşu organ hasarının maksimum düzeyde sınırlandırılması(36,37) gibi yeni avantajlar sağlamıştır.

Tablo 3.Roach formülü

Tutulum bölgesi	
Vesiküla seminalis	$[(GS - 6) * 10] + PSA$
Ekstraprostatik ekstansiyon	$3/2 * PSA + [(GS - 3) * 10]$
Lenf nodu tutulumu	$2/3 * PSA + [(GS - 6) * 10]$

ICRU-50' ye göre tedavi volümleri (42):

1-T1,T2 evre tümörlerde gros tümör volümü (GTV) prostattır.

2- Planlanan hedef volüm(PTV); tüm tümör evreleri veya periprostatik tümör için prostat ve seminal vesikül etrafına 0.7- 1cm emniyet sınırı konarak oluşturulur.

3- PTV'den blok kenarına penumbra etkisini hesaba katarak 0.5-0.6 cmlik ek bir sınır gerekir (14,42).

Doz-volüm histogramları: Doz Volüm Histogramları(DVH), konformal radyoterapide hedeflenen tedavi planının uygunluğunu, yani tümör için maksimum kontrol ve çevre dokular/organlar için maksimum koruma sağlanması, doz ve volüm arasında ilişki kurarak grafiksel olarak gösteren eğrilerdir. Doz-volüm histogramları, tek bir noktadaki doz ve volüm ilişkisine ait bilgiyi gösterirler. Bu doz ve volüm ilişkisini gösteren noktasal sonuçların toplamıyla oluşturulan kümülatif DVH ile organa ait morbidite arasında ilişki değerlendirilebilir ve bu değerlendirme ile geç dönemde gelişebilecek komplikasyonlar hakkında daha tedavi planı aşamasındayken yaklaşık olarak bilgi sahibi olunabilir. Bu histogramlar sayesinde radyoterapi uygulanan olgularda gelişebilecek geç komplikasyonlar tahmin edilebilmektedir. Günümüzde artık bu histogramlar için bir skorlamaya ihtiyaç duyulmuştur. Buradan yola çıkarak doz-volüm histogramları kullanılarak geç dönem normal doku komplikasyon(NTCP) olasılığını hesaplamak üzere çeşitli modelleri geliştirilmiştir(43).

Radyobiyojik model: Prostat kanseri gibi, hastalık kontrolü için yüksek dozlara ihtiyaç duyulan ve uzun yaşam süresi beklenen olgularda, tedaviye bağlı ortaya çıkabilecek geç komplikasyonların, tedavi planlama aşamasında belirlenebilmesi için standart bir skorlamaya

ihtiyaç duyulmuştur. Gelecekte hayat kalitesini bozabilecek ciddi komplikasyon gelişme olasılığının belirlenmesi ile henüz tedavi planlanlama aşamasındayken alan, aç, yükleme oranları gibi.. faktörlerin değiştirilmesiyle en uygun tedavi planına ulaşılabilir. Bunun için için doz-volüm histogramları kullanılarak olasılık hesaplamaları geliştirilmiştir (43). Üç boyutlu tedavi planlamalarının komplikasyon olasılığının hesaplanması sırasında, uniform ışınlanan parsiyel organ ve non uniform ışınlanan organların doz-volüm histogramları kullanılmıştır ve bu hesaplamalar için farklı metodlar geliştirilmiştir (44).

Geliştirilen bir çok model gibi, Linear Poisson modeline dayandırılarak oluşturulan Lyman, Kutcher ve Burman modeli bu hesaplamalar sırasında kullanılmıştır (44,45,52). Lyman NTCP modeli için Burman ve ark.nın kullandığı TD50 ,m,n parameterlerinden faydalanılmıştır(53).

LKB modeline göre doz-volüm histogramı değerlendirilirken yapılacak işlemler sırasıyla aşağıdaki gibidir:

1) DVH eşit basamaklara bölünür ve DVHs elde edilir. Her bir basamak altında kalan volümün hesaplanması için formül 1, 2 kullanılarak efektif volüm hesaplanır.

$$(\Delta V_{eff}) = \Delta V_i (D_i/D_{max})^{1/n} \quad 1$$

$$V_{eff} = \Delta V_{max} + \Delta V_1 (D_1/D_{max})^{1/n} + \Delta V_2 (D_2/D_{max})^{1/n} + \dots \quad 2$$

2) Bulunan volüm, efektif volüm olarak tanımlanır ve maximum dozu alan volümü tanımlar.

3) TD₅₀(V), uniform ışınlanan parsiyel organ volümleri için %50 komplikasyona neden olabilecek dozu tanımlar. TD₅₀, n, m değerleri organ için ayrı tanımlanmış olan değerlerdir. n, organ için tanımlanmış olan riski belirten volüm faktörüdür. m, komplikasyon eğrisinin eğimini gösterir ve 0-1 aralığında tanımlanmıştır (m=slope parameter). Literatürde Rektum için belirtilen TD₅₀, n, m değerleri (TD₅₀=80Gy, n=0.12, m=0.15); Mesane için belirtilen TD₅₀, n, m değerleri (TD₅₀=80Gy, n=0.5, m=0.11) ve Femur başı için belirtilen TD₅₀, n, m

değerleri ($TD_{50}=65\text{Gy}$, $n=0.25$, $m=0.12$)'dir(52,53). Bu sabit değerlerden yararlanılarak formül 3 ile hastaya ait $TD_{50}(V)$ değeri bulunur.

$$TD_{50}(V) = TD_{50}(1) / V^n \quad TD_{50}(1) = TD_{50}(V) * V^{-n} \quad 3$$

4) Bulunan bu değerlerle formül 4 ve formül 5 kullanılarak NTCP için gerekli sabitelere ulaşılır. Normal doku komplikasyon olasılığını tanımlayan NTCP değeri formül 6 ile hesaplanır.

$$\sigma(V) = m * TD_{50}(V) \quad 4$$

$$t = (D - TD_{50}(V)) / m * TD_{50}(V) \quad t = (D - TD_{50}(V)) / \sigma(V) \quad 5$$

$$NTCP = 1 / \sqrt{2\pi} \int_{-\infty}^t \exp(-t^2/2) dt \quad 6$$

Bulunan değer ile geç dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar, olasılık dahilinde tahmin edilir.

Komplikasyonlar:

Radyoterapi sırasında en çok görülen akut komplikasyonlar, gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait dizüri ve diyaredir. Özellikle geniş pelvis alanı tedavi edilen olgularda, yalnız prostat volümü ışınlanan olgulara göre komplikasyonlar daha sık görülür (46).

Rektal toksisite: Prostat radyoterapisindeki en fazla klinik önemi olan ve doz sınırlayıcı organ rektumdur(52). Geç rektal komplikasyon olasılığının artan volümlerde ve dozlarda olduğu rapor edilmiştir(52,57). Tahmini olarak 5 yılda %5 komplikasyona neden olacak doz $TD_{5/5}$ değeri 60 Gy civarında rapor edilmiştir(52). Tedavi sırasında nadiren rektal kanama da görülebilir. Geç dönemde radyasyon etkisiyle oluşan fibrosis ve iskemi nedeniyle özellikle barsak hareketleri ile artan ve azalan spazmlar, ülser oluşumu ve takiben rektal kanama görülebilir(47). Radyoterapinin geç komplikasyonları genellikle daha ciddi olmakla

birlikte günümüzde konformal tedavi planlama yönteminin geliştirilmesiyle bu şikayetler en aza indirilmiştir.

Literatürde rektum için, şiddetli rektal kanamaya neden olabilecek doz–volüm seviyeleri belirtilmiştir. Boersma ve ark. yaptığı çalışmada ciddi rektal kanamaya neden olabilecek V65, V70, V75 (sırasıyla $\geq 65, 70, 75$ Gy doz alan volüm yüzdeleri gösterir) değerleri arasında bağıntı kurulmuştur ve rektum duvar volümünün % 40-50'sine ≥ 65 Gy , volümün % 30'una ≥ 70 Gy ve volümün % 5'ine ≥ 75 Gy uygulandığında ciddi rektal kanama gelişebileceğini göstermiştir (51) .

Genitoüriner toksisite: En sık görülen akut komplikasyonlar dizüri, noktüri ve pollakiüridir(46,67). En ciddi geç komplikasyonlardan olan üriner inkontinans oranları %1-2 seviyelerine kadar düşmüştür(48). Üretral darlık bir diğer komplikasyondur ve MSKCC grubu tarafından konformal radyoterapi yapılan 1100 olgunun 5 yıllık komplikasyon değerlendirmesinde üretral darlık oranı %1.5 olarak bulunmuştur(67). Aynı çalışmada Grad 3 hematüri oranları $< \% 0.5$ ve grad 2 genitoüriner toksisite % 10 olarak saptanmıştır. Doz-cevap ilişkisi değerlendirildiğinde ≥ 75.6 Gy uygulanan olgularda grad 2 genitoüriner toksisite % 13 iken, < 75.6 Gy uygulanan olgularda grad 2 genitoüriner toksisite oranı % 4 olarak bulunmuştur(67).

Literatürde Marks ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mesane volümünün $< \%20$ 'sine 65-75 Gy verildiğinde mesanede % 5-10 oranında komplikasyon geliştiği izlenmiştir(68).

Empotans ciddi morbiditeye neden olan diğer komplikasyondan biridir. Hasara neden olan temel faktörler, yaşlanma sürecine bağlı gelişen değişikliklerin yanında özellikle radyasyona bağlı olarak dokularda mikrovasküler ve nörolojik değişikliklerin gelişmesidir. Radyoterapi sonrası %40-70 oranlarında impotans görülmesine rağmen Stanford'dan yayınlanan en geniş serilerden birinde olguların %86'sında tedavi sonrası potansın korunduğu

bildirilmektedir (49). Potans korunsa bile koitus sıklığı, kalitesi ve ejakülat miktarı radyoterapiden kötü yönde etkilenmektedir(50).

Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait çeşitli grupların yaptığı çalışmalardaki geç komplikasyon yüzdeleri Tablo.4'de verilmiştir.

Femur başı toksitesi: Hafif yada şiddetli ağrı yakınmasından avasküler nekroz ve fraktüre kadar gidebilecek geç komplikasyonlar görülebilir(54). Femur başları için fotonla ışınlama sonucu organ toleransını gösteren çok sınırlı data vardır(52,58). Kullanılan dozlar 60-64 Gy, tüm femur başı alan içindeyken $TD_{5/5}=52Gy$ olduğu belirtilmektedir(52). Klinik deneyimler küçük fraksiyon dozlarıyla femur başlarının $\geq 70Gy$ alabileceğini göstermektedir(59).

Komplikasyonların değerlendirilmesinde RTOG, EORTC, LENT-SOMA gibi skorlama sistemleri ile standardize edilmeye çalışılarak oluşturulmuş akut ve geç komplikasyonları derecelendiren skalalar kullanılmaktadır(54).

***Tablo.4** Radyoterapi uygulanan olgularda GİS ve GÜS'e ait yan etki dağılımları

Referanslar	Olgu sayısı RT tekniği Doz	Grad 2-3 GİS komplikasyon yüzdesi	Grad 2-3 GÜS komplikasyon yüzdesi
Lawton ve ark.1991	1020 Nonkonformal	3.3	7.7
Beard ve ark. 1998	354 Nonkonformal 66 Gy	2.6	4
Zeleftsky ve ark.1999a	743 Konformal 64.8 – 81 Gy	11.8	13
Schultheiss ve ark. 1995	616 Konformal 68 – 75 Gy	2.7	3.2
Koper ve ark.1999	266 66 Gy Konformal 66 Gy Konvansiyonel	19 32	
Dearnaley ve ark.1999	225 64 Gy Konformal 64 Gy Konvansiyonel	5 15	20 23

*Campbell's Urology'den modifiye edilmiştir.

Takip:

Tüm olgularda takip şeması; İlk 2 yılda 3-4 ayda bir, 3-5 yılları arasında 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir olacak şekildedir. Her kontrolde PSA, her 6 ayda bir rutin biyokimya istenir. Akciğer grafisi, kemik sintigrafisi, IVP ve kemik MR görüntülemesi rutin değildir, ancak endikasyon varlığında istenir. PSA seviyelerinin 6 ay – 2 yılda azalarak normal sınıra gelmesi beklenir.



Tablo.5. 1. RTOG Akut Radyasyon Morbiditesi Skorlama Kriterleri*

ORGAN/DOKU	0	1	2	3	4
CİLT	Reaksiyon Yok	Mat eritem, Epilasyon/ Kuru desku./ Terleme ↓	Parlak eritem, Yaş deskuamasyon / Orta derecede ödem	Yaygın yaş deskuamasyon, Gode bırakan ödem	Üşerleşme Kanama Nekroz
ALT GASTROİNTESTİN AL SİSTEM (REKTUM)	Reaksiyon Yok	Barsak alışkanlığında ve defekasyon sıklığında değişiklik (tedavisiz) / Analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık hissi	Parasempatolitikle düzeltilen diare/ Ped gerektirmeyen müköz salgı/ Analjezikle düzeltilen rektal yada abdominal ağrı	Parenteral destekle düzeltilen diare / Ped gerektiren şiddetli müköz yada kanamalı salgı/ Abdominal distansiyon (radyolojik+)	Akut yada subakut obstrüksiyon; Fistül yada Perforasyon; Transfüzyon gerektiren Gİ kanama; Tüple dekompresyon yada Barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı yada tenesmus
GENİTO-ÜRİNER SİSTEM (MESANE)	Reaksiyon Yok	Noktüri ve pollakiüride iki kat artış/disüri, Tedavi gerektirmeyen urgency	Her saatten daha az sıklıkla görülen noktüri yada pollakiüri. Disüri, Urgency, Lokal anesteziyle düzeltilen mesane spazmı	Urgency de sıklıkla ve her saat yada daha sık olan noktüri/disüri, Narkotikle düzeltilen pelvik ağrı/ Gross hematüri	Transfüzyon gerektiren kanama/ Akut mesane obstrüksiyonu, Ülser oluşumu, Nekroz

Tablo.5.2. RTOG/EORTC Geç Radyasyon Morbiditesi Skorumla Kriterleri**

ORGAN/DOKU	0	1	2	3	4
CİLT -CİLT ALTI	Reaksiyon Yok	Hafif atrofi, Pigmentasyon artışı, Epilasyon/ Minimal fibrozis	Yama tarzında atrofi Orta derecede telenjektazi veya Fibrozis, <%10 kontraktür	Belirgin atrofi/ Gross Telenjektazi/ ciddi fibrozis ve subkutan doku kaybı, >%10 kontraktür	Ülserleşme Nekroz
ALT GASTROİNTESTİN AL SİSTEM (REKTUM)	Reaksiyon Yok	Hafif diare; Hafif kramp, Günde 5 kez defekasyon; Hafif rektal salgı yada kanama	Orta derecede diare ve kolik; Hafif kramp, Günde>5 kez defekasyon; Orta derecederektal salgı yada aralıklı kanama	Cerrahi ile düzelebilen obstrüksiyon yada kanama	Nekroz/ Fistül, Perforasyon
GENİTO-ÜRİNER SİSTEM (MESANE)	Reaksiyon Yok	Hafif epitelyal atrofi; Minör telenjektazi/ Mikroskopik hematüri	Orta derecede idrar sıklığı, Generalize telenjektazi/ Aralıklı makroskopik hematüri	Urgency de sıklıkla ve her saat yada daha sık olan nokturi/disüri, Narkotikle düzelen pelvik ağrı/ Gross hematüri	Nekroz, Kontrakte mesane kapasite (<100cc), Şiddetli hemorajik sistit

MATERYAL VE METOD

Hasta özellikleri ve tedavi:

Bu çalışmada 2002-2004 yılları arasında, primer radyoterapi uygulanmış lokalize prostat kanseri tanısı alan 16 olguya ait bilgiler kullanılmıştır. Işınlama izodoz eğrileri ve bu planlamalara ait doz-volüm histogramları Şekil.1'de gösterilmiştir. Radyoterapi konformal teknikle planlanmış ve uygulanmış olup, hastaların medyan yaşı 67.5'dir (50-76). Olgulara ait PSA değerleri medyan 7.12 (2.4-17) olarak saptanmış olup başvuru anında bir olguya ait PSA değeri bilinmemektedir. Gleason skoru onbir olguda 6, üç olguda sırasıyla 5, 7 ve 9 olarak bulunmuştur, iki olgunun gleason skoru bilinmemektedir. Olguların 9'una (%56.3) hormonoterapi uygulanmıştır. Başvuru sırasında prostata sınırlı lokal ileri hastalık varlığında, Evre > T2a, PSA >10 yada Gleason skoru ≥ 7 saptanan olgularda tedavi öncesi 3 ay olmak üzere en az 6 aya tamamlanan LH-RH analogu ve antiandrojenik etkili hormonoterapi rejimleri uygulanmıştır. Olguların tümüne konformal radyoterapi uygulanmış, 15 MV foton ışınları ile lineer akseleratörde ışınlama yapılmıştır. Medyan doz 7020 cGy (6660 - 7200cGy)'dir. Tümör bölgesine 1.8-2 Gy fraksiyonlarla 1 olguda (%6.2) 6660 cGy, 4 olguda (%25) 6840 cGy, 8 olguda (%50) 7020 cGy ve 3 olguda (%18.8) ise 7200 cGy radyoterapi uygulanmıştır. Olgulara ait akut ve geç komplikasyon değerlendirmesinde RTOG/EORTC'nin komplikasyon skalaları (Tablo.5.1, Tablo.5.2) (54) kullanılmıştır. Hasta özellikleri Tablo.6'da daha ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo.6 : Hasta özellikleri

<i>Olgular</i>	<i>Yaş</i>	<i>Evre</i>	<i>PSA</i>	<i>Gleason skoru</i>	<i>Hormon tedavisi</i>	<i>VS tutulumu</i>	<i>Ekstrakapsül tutulumu</i>	<i>Lenfatik tutulum</i>	<i>Tedavi alanı</i>	<i>Tedavi dozu</i>
<i>CD</i>	74	T2	8.23	6	-	-	-	-	P ¹	6660
<i>FÜ</i>	76	T1	8.08	6	-	-	-	-	P ¹	7020
<i>ND.</i>	65	T1	2.40	6	-	-	-	-	P ¹	7020
<i>CiÖ</i>	64	T1	12.00	7	+	-	-	-	P ¹	6840
<i>ST</i>	73	T2	6.68	6	-	-	-	-	P ¹	6840
<i>YCÖ</i>	50	T2	4.33	9	+	-	+	-	VS+P ¹	7020
<i>ŞÇ</i>	72	T2	17.00	6	-	-	-	-	VS+P ¹	7020
<i>MG</i>	76	T2	6.87	6	-	-	-	-	VS+P ¹	7200
<i>NÇ</i>	71	T2	8.60	5	+	-	-	-	P ¹	7200
<i>AÜ</i>	65	T1	11.30	-	+	-	-	-	P ¹	7200
<i>MG</i>	69	T2	3.58	6	+	-	-	-	P ¹	7020
<i>AÖ</i>	66	T2	2.75	-	-	-	-	-	P ¹	7200
<i>HBV</i>	64	T2	7.12	6	+	-	-	-	P ¹	7020
<i>MK</i>	61	T2	3.04	6	+	-	-	-	P ¹	7020
<i>KH</i>	60	T3	13.00	6	+	+	+	-	VS+P ¹	6840
<i>HG</i>	70	T3	-	6	+	-	-	-	VS+P ¹	7020
<i>Medyan</i>	<i>67.5</i>		<i>7.12</i>	<i>6</i>						<i>7020</i>

P¹ Prostat, VS = vesiküla seminalis

Tedavi planı, simülasyon ve tedavi uygulaması:

Olguların simülasyon ve tedavileri aynı koşullar sağlanarak yapılmıştır. Planlama aşamasında, tedavi volümü kabaca simüle edilerek belirlenmiş (pelvis alanı; üst sınır L4-L5 vertebra, alt sınır iskiüm altı) ve işaretlemesi yapılmıştır. Olgular düz zeminde yatırılarak, işaretlenen volümün 0.3 cm kesit aralıklarıyla planlama tomografisi çekilmiştir ve çekilen tomografi ISIS 3D planlama sistemine aktarılmıştır. Planlama sisteminde tomografi üzerinde eksternal kontur, prostat(p), rektum, vesikula seminalis(vs), femur başları ve mesane volümleri işaretlenmiştir. Planlama işlemi öncesi Roach formülü kullanılarak (Tablo.5), vesikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulum riski , ayrıca ekstraprostatik ekstansiyon olasılığı hesaplanmış ve tedavi volümü belirlenmiştir. CTV1(p+vs / p)'e x, y ve z eksenlerinde 0.8-1 cm emniyet sınırı konarak planlama yapılmıştır. Ek doz uygulaması sırasında tedavi volümü, CTV2(p) + 0.5/0.7 cm emniyet sınırı verilerek belirlenmiştir. Tüm olguların planlaması sırasında PTV'e penumbra etkisi nedeniyle 0.5-0.7 cm blok marjı verilmiştir. 6 alan tedavi planlamaları genellikle 45°, 90°, 135°, 225°, 270°, 315° dereceleri kullanılarak yapılmış olup birkaç olguda ise farklı açılar kullanılmıştır. Tüm olgulara 6 alan kullanılarak primer, boost ve toplam tedavi planlamaları yapılmış ve tüm olgular bu planlamalar ile tedavi edilmişlerdir. Ayrıca, 6 alan planlamalar ile karşılaştırmak üzere tüm olgulara 0°, 90°, 270°, 360° dereceleri kullanılarak 4 alan planlamalar yeniden yapılmıştır. 4 alan planlamalarda 6 alan planlarla aynı emniyet sınırları verilmiş primer, boost ve toplam tedavi planları oluşturulmuştur. Planlama tamamlandıktan sonra simülasyon işlemine geçilmiştir. Hasta sırtüstü pozisyonunda yatırılarak hareket kısıtlaması için pelvisi yada bacakları sabitleyici alfa credl, maske gibi materyallerden faydalanılmıştır. Rektuma kontrast madde verilmiş, mesane boynunu görmek üzere hastaya sonda takılarak sonda balonu kontrastla şişirilmiş, sondanın prostat üzerine oturması için sonda geri çekilmiştir. Planlama koşullarına uygun olarak olgulara ait BEV(beam eye view)'lerden faydalanılarak hastalar

simüle edilmiştir. Tedavi aşamasında, tedavi volümü ve hastaya özgü hazırlanan blokların kontrolü için port filmler çekilmiştir. 11 olguda yalnızca prostat; 5 olguda ise vesiküla seminalis+prostat ışınlanmış olup daha sonra prostata ek doz verilmiştir.

Radyoterapi uygulama kriterleri:

Prostat ışınlaması: Organa sınırlı Evre T1c hastalıkta, PSA ≤ 10 ng/mL ve Gleason skoru ≤ 7 olan olgularda CTV1'i prostat volümü oluşturur. Prostat + 0.8 / 1 cm emniyet sınırı ile PTV1 oluşturulur ve PTV1 + 0.5 cm blok marjı ile ışınlanan volüm belirlenir. Bu volüme medyan 50.4 Gy (45 – 59.4 Gy) doz uygulandıktan sonra ek doz uygulamasına geçilmiştir. Ek doz uygulaması sırasında (CTV2) = prostat + 0.5 / 0.7 cm = PTV2 ve PTV2 + 0.5 cm blok marjı ile tedavi volümü belirlenmiş ve bu volüme 66.6 – 72 Gy ek doz uygulaması yapılmıştır.

Prostat + vesiküla seminalis ışınlaması : Organa sınırlı Evre T1c hastalıkta, PSA > 10 ve ≤ 30 ng/mL yada Gleason skoru ≥ 7 , Evre T2 hastalık, seçilmiş bazı Evre T3 olgularda ve Roach formülüne göre vesiküla seminalis tutulum riski %15'den büyük olan olgularda CTV1'i prostat + vesiküla seminalis oluşturur. CTV1 + 0.8 / 1 cm emniyet sınırı ile PTV1 oluşturulur ve PTV1 + 0.5 cm blok marjı ile ışınlanan volüm belirlenir. Bu volüme 48.6 – 54 Gy doz uygulandıktan sonra ek doz uygulamasına geçilmiştir. Ek doz uygulaması sırasında [(CTV2) = prostat] + 0.5 / 0.7 cm = PTV2 ve PTV2 + 0.5 cm blok marjı ile tedavi volümü belirlenmiş ve bu volüme 68.4 – 72 Gy ek doz uygulaması yapılmıştır.

Doz - volüm histogramları:

Her hastanın primer tedavi volümü ve boost tedavi volümü en uygun şekilde 4 alan kutu tekniği ve 6 alan ile planlandıktan sonra herbir tedavi tekniği için toplam tedavi planını gösteren kümülatif doz-volüm histogramları (DVH) çizdirilmiştir. Doz-volüm histogramlarıyla tümör volümünün yeterince doz alıp almadığı (GTV, PTV) ve çevre organlarda (rektum, mesane ve femur başları) meydana gelebilecek toksisite değerlendirmesi yapılmıştır. Kümülatif DVH'lar üzerinde risk altında kalan organlardan (OAR) rektum ve mesane için izosentrdaki dozun >%50 ve >%80'ini alan volüm yüzdelerine; femur başı için izosentrdaki dozun >%50 ve >%70'ini alan volüm yüzdelerine bakılmış ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Risk altındaki tüm organlar için ve prostat volümü için ortalama dozlar ve ortalama doz aralıkları gözden geçirilmiştir.

Her hastanın rektum, mesane, sol femur başına ait DVH'ları ayrı ayrı alınmış, daha sonra LKB modeli kullanılarak V_{eff} , $TD_{50}(V)$, $\sigma(V)$, t değerleri elle hesaplanmış; normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) değerleri ise tedavi planlama sisteminde gerekli parametreler kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplama sırasında doz-volüm histogramı kullanılarak yapılan işlem basamakları aşağıdaki gibidir:

- 1) DVH esit yükseklikten oluşan basamaklara bölünerek ve DVHs elde edilmiştir. Her bir basamak altında kalan volüm hesaplanarak efektif volüm değeri saptanmıştır (formül 1, 2).
- 2) Bulunan efektif volüm maximum dozu alan volümü tanımlar. D_{max} noktasından yukarı doğru çizilen dikmeye karşılık gelen volüm değeridir.
- 3) Hastaya ait $TD_{50}(V)$ değeri, literatürde belirtilen, rektum için TD_{50} , n , m değerleri ($TD_{50}=80Gy$, $n=0.12$, $m=0.15$); mesane için TD_{50} , n , m değerleri ($TD_{50}=80Gy$, $n=0.5$, $m=0.11$) ve femur başı için TD_{50} , n , m değerleri ($TD_{50}=65Gy$, $n=0.25$, $m=0.12$) kullanılarak hastaya ait $TD_{50}(V)$ değeri ve $\sigma(V)$, t değerleri hesaplanmıştır

(formül 3, 4, 5).

4) Bulunan t değeri ile tedavi planlama sisteminde NTCP hesaplanmıştır.

Bulunan NTCP değerleri ile geç dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında fikir yürütülebilir.

Komplikasyon değerlendirilmesi:

Yalnızca 6 alan planlanan olguların kümülatif DVH'ları üzerinde, risk altında kalan organlardan (OAR) rektum ve mesane için izosentrdaki dozun >%50 ve >%80'ini alan volüm yüzdeleri ; ortalama organ dozları ve NTCP sonuçları ile akut ve geç komplikasyon ilişkisine bakılmıştır.

İstatistik Yöntem:

4 alan ve 6 alan kullanılarak planlamaları yapılan olgulara ait rektum, mesane, sol femur başı NTCP sonuçlarının karşılaştırılmasında; bu organlara ait ortalama doz değerlerinin karşılaştırılmasında eşli t test (paired t test) ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Yine bu organlara ait rektum ve mesane için izosentrdaki dozun >%50, >%80'ini, sol femur başı için izosentrdaki dozun >%50, >%70'ininden fazla doz alan volüm yüzdeleri (V%) aynı istatistik yöntemler olan eşli t test (paired t test) ve Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. Eşli t test (paired t test) ile yapılan karşılaştırmaların standart sapması büyük olduğundan istatistiksel doğruluğu artırmak için tüm değerlendirmelere Wilcoxon testi ile karşılaştırmalar eklenmiştir. 6 alan kullanılarak tedavi edilen olguların rektum ve mesaneye ait akut ve geç dönem komplikasyonları ile NTCP değerleri, ortalama doz değerleri ve izosentrdaki dozun %50 ve %80'inden fazla doz alan volüm yüzdeleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Olguların medyan takip süresi 22.5 ay'dır (9-33ay). Olgularda prostat, rektum, mesane ve femur başına ait ortalama doz değerleri 4 alan planlama için sırasıyla 73.1, 42.7, 39.4, 32.9; 6 alan planlamalar içinse 72.1, 41.6, 36.1, 25.1 olarak bulunmuştur(Tablo.7). Olguların ortalama organ riskini gösteren DVH değerleri Tablo.8 ve figür.4'de gösterilmiş olup 4 ve 6 alan planlamalar için ortalama organ riskini gösteren V% değerleri ($p=0.0001$) ve NTCP değerleri yalnızca femur başı için anlamlıdır($p=0.008$). Normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) Tablo 9.1. ve 9.2. ve figür.1-3'de gösterilmiştir.

Olgularda görülen akut ve geç komplikasyonlara ait dağılım Tablo.10'da gösterilmiştir. Akut dönemde gastrointestinal ve genitoüriner sistemde yalnızca birer olguda grad 3 toksisite izlenmiştir.grad 4 toksisiteye rastlanmamıştır. Geç dönemde gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemde hiçbir olguda grad 3 ve 4 toksisite ortaya çıkmamıştır. Tabloda belirtilmeyen bir diğer komplikasyon impotanstır ve 3 olguda meydana gelmiştir.

Akut dönemde yalnızca genitoüriner sistemde ortaya çıkan akut komplikasyonlar ile NTCP değerleri arasında aynı yönde ve orta düzeyde bir istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p=0.019$). Aynı anlamlılık mesane ortalama doz değerlerinde ($p=0.015$) ve izosentrdaki dozun >50 'sini alan volüm yüzdesinde (V%) 'de izlenmiştir ($r_s=0.5446$, $p=0.029$, $n=16$). Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait geç dönem komplikasyonlar ile NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Femur başı için 4 alan ve 6 alan planlamalar karşılaştırıldığında izosentrdaki dozun >50 'sinden fazla doz alan volüm yüzdeleri 6 alan planlamalarda daha düşük olarak saptanmıştır (paired t test $p=0.0001$, Wilcoxon testi $p= 0.0004$). Femur başlarının, 4 alan kullanılan planlarda komplikasyon olasılıkları daha yüksek bulunmuştur($p=0.009$). Femur

başları için toksisite değerlendirmesi medyan takip süreleri yetersiz olduğu için yapılmamıştır.

Tablo 7. Olguların Ortalama Organ Dozları

Organ	Teknik	Ortalama doz (Gy)	Ort. Doz aralığı (Gy)	Std. Sapma (Gy)	Std. Hata (Gy)
Prostat	4 alan	73.1	67.1-78.1	2.9	0.73
	6 alan	72.1	67.7-76.3	2.47	0.62
Rektum	4 alan	42.7	30.9-59.2	8.8	2.2
	6 alan	41.6	29.1-53.9	7.35	1.84
Mesane	4 alan	39.4	11.7-53.1	11.9	2.97
	6 alan	36.1	10.4-55.8	13.3	3.3
Femur başı	4 alan	32.9	21.6-40.5	5.3	1.3
	6 alan	25.1	16.8-34.7	6.2	1.6

Tablo 8. Olguların Ortalama Organ Riskini Gösteren DVH Değerleri

Organ	Teknik	>%50 doz alan volüm yüzdesi±SD	>%80 doz alan volüm yüzdesi±SD
Rektum	4 alan	65.3 ± 14.7	32.9 ± 13.8
	6 alan	61.5 ± 15.1	31.9 ± 8.7
Mesane	4 alan	57 ± 22.1	25.8 ± 12.4
	6 alan	49 ± 23.4	25.5 ± 14.7
Femur başı	4 alan	**60.5 ± 14.1	1.4 ± 5*
	6 alan	**19.1 ± 19.3	0.8 ± 1.8*

*Femur başı için >%70 doz alan volüm yüzdesine bakılmıştır.

** eşli (paired) t test p=0.0001 ve Wilcoxon testi uygulanmıştır. P= 0.0004

Tablo 9.1. Olgulara ait NTCP sonuçları

Olgular	Rektum ¹		Mesane ²		Femur Başı ³	
	6 alan	4 alan	6 alan	4 alan	6 alan	4 alan
1	2.74	1.80	5.770000	1.200000	3.10	10.60
2	3.29	3.01	0.0000901	0.0005790	18.00	19.20
3	2.80	2.49	0.0118000	0.1340000	27.00	30.90
4	1.89	1.40	0.0001100	0.0041000	5.80	7.49
5	2.10	1.66	0.0024500	0.0244000	16.00	18.90
6	3.20	3.50	0.0003200	0.0013000	1.80	25.50
7	3.60	4.36	0.5000000	2.700000	0.83	33.70
8	4.40	6.30	0.0072000	0.0340000	1.70	18.00
9	5.80	6.10	3.500000	3.400000	7.50	31.00
10	3.20	2.70	2.000000	4.300000	22.00	22.00
11	3.10	3.20	2.200000	7.100000	5.70	4.70
12	3.28	4.80	0.9200000	3.400000	1.20	11.00
13	2.80	2.30	0.0000053	0.0000087	13.00	11.00
14	3.20	3.60	0.0000180	0.0001400	43.00	37.00
15	1.80	1.10	4.800000	0.0650000	1.90	17.00
16	5.05	4.85	0.2900000	0.9200000	9.85	12.00
mean	3.27 ± 1.07	3.32 ± 1.59	1.25 ± 1.89	1.46 ± 2.13	11.2 ± 11.7	19.4 ± 9.9
P*	<i>NS</i>		<i>NS</i>		0.008	

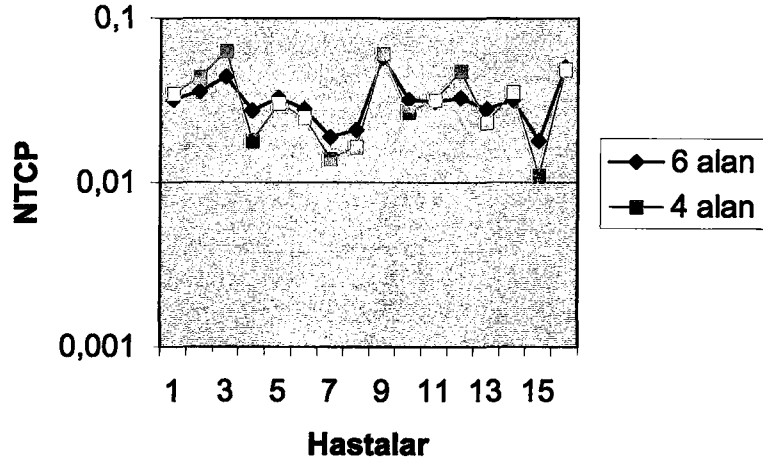
¹Rektum için belirtilen NTCP değeri 10⁻² ile çarpılır.

²Mesane için belirtilen NTCP değeri 10⁻⁴ ile çarpılır.

³Femur Başı için belirtilen NTCP değeri 10⁻² ile çarpılır.

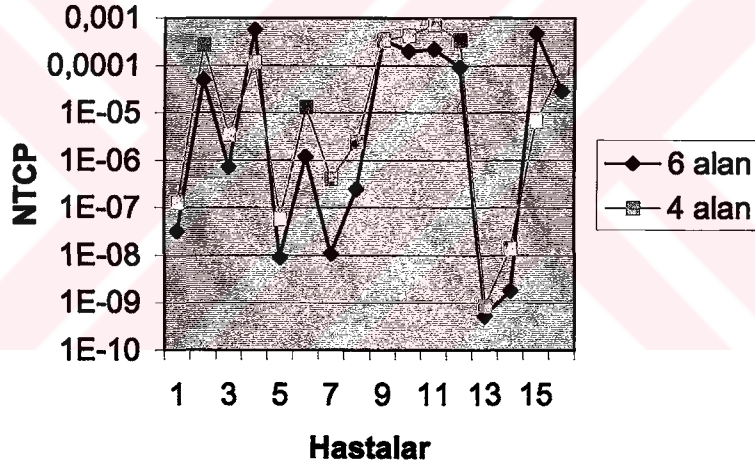
***Wilcoxon testi, Paired t test (p=0,009)**

Rektum 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları



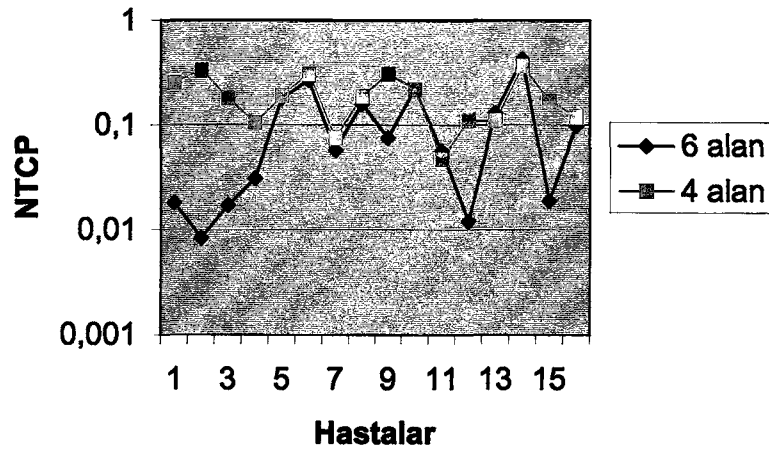
Figür. 1

Mesane 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları



Figür.2

Femur başı 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları



Figür.3

Tablo 9.2. Olgulara ait Normal Doku Komplikeasyon Olasılığı sonuçları özet tablo

Organ	Teknik	n	Ortalama NTCP	Std. sapma.	Std. hata	P*
Rektum ¹	4 alan	16	3.32	1.59	0.4	NS
	6 alan	16	3.27	1.07	0.27	
Mesane ²	4 alan	16	1.46	2.13	0.53	NS
	6 alan	16	1.25	1.89	0.47	
Femur başı ³	4 alan	16	19.4	9.9	2.47	*0.008
	6 alan	16	11.15	11.7	2.9	

¹ Değerler 10⁻² ile çarpılır.

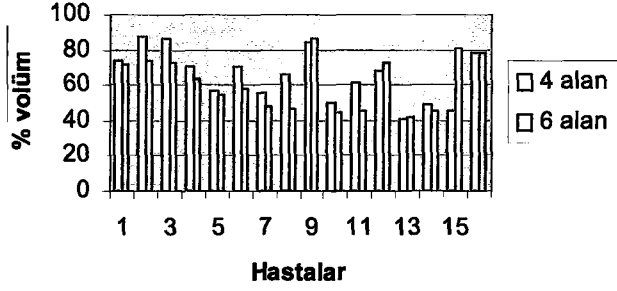
² Değerler 10⁻⁴ ile çarpılır

³ Değerler 10⁻² ile çarpılır.

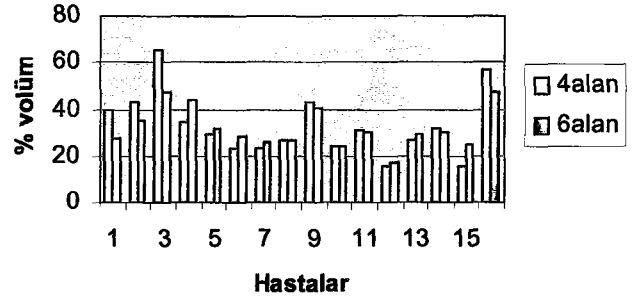
*Wilcoxon testi

** (*Paired t* test
p=0,009)

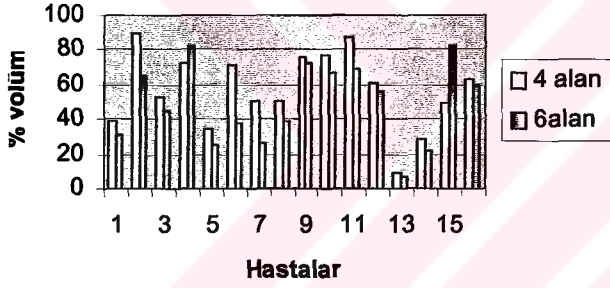
Rektum 4 alan ve 6 alan (>%50) değerleri



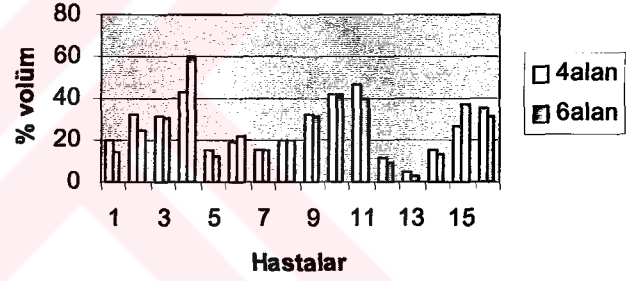
Rektum 4alan ve 6 alan (>%80) değerleri



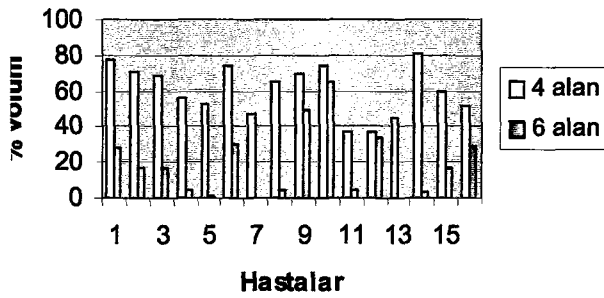
Mesane 4 alan ve 6 alan (>%50) değerleri



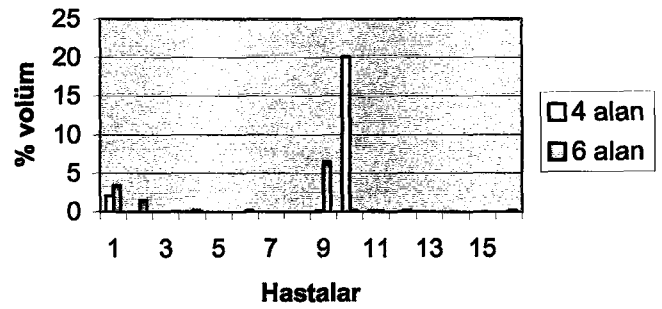
Mesane 4 alan ve 6 alan (>%80) değerleri



Femurbaşı 4 alan ve 6 alan(>%50)* değerleri



Femur başı 4 alan ve 6 alan (%>70)* değerleri



Figür.4

Tablo 10. 6 Alan Konformal radyoterapi uygulanan olgularda akut ve geç toksisite sonuçları

RTOG Grad	Akut toksisite*			Geç toksisite**		
	GİS	GÜS	Cilt	GİS	GÜS	Cilt
	n	n	n	n	n	n
0	-	-	4	12	9	14
1	7	7	12	3	5	2
2	8	8	-	1	2	-
3	1	1	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-

*RTOG Akut Radyasyon Morbiditesi Skorlama Kriterleri kullanılmıştır.

** RTOG/EORTC Geç Radyasyon Morbiditesi Skorlama Kriterleri kullanılmıştır.



TARTIŞMA

Prostat kanseri, erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artan malignitelere aittir. Prostat kanseri görülme sıklığı 80 yaş ve üzerinde %60-70 seviyelerine ulaşır(1,4). Genellikle asemptomatik seyir nedeniyle tanı, ancak yapılan tarama tetkikleriyle PSA seviyelerindeki artışın saptanması ile konulmaktadır. Aile öyküsü olan ve genç olgular dışında yaşam süreleri de genellikle uzundur(1,5). Prostat tümörlerinin %95'i adenokarsinomdur(1,13). Histolojik diferansiyasyonun derecesini gösteren Gleason skoru en önemli prognostik faktörlerdendir(14, 16, 18). Prostat kanseri, genellikle uzun yıllar boyunca lokal ilerleme gösteren bir hastalık olup hastalığın ancak ileri döneminde sistemik yayılım görülmektedir.

Prostat kanserinin tedavisi, hasta ve tümör özellikleri göz önünde bulundurularak farklı yöntemlerle yapılabilmektedir. Özellikle erken evre hastalıkta, cerrahi tedavi ve radyoterapi sonrası lokal kontrol ve yaşam süreleri arasındaki farkı karşılaştıran çalışmalar yapılmış ve tedavi sonuçları arasında fark saptanmamıştır(21, 22). Olguların uzun yaşam süreleri nedeniyle uygulanan tedaviler sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyonlar, daha çok önem kazanmıştır. Radyoterapi ile son yıllardaki teknik gelişmeler sayesinde daha az komplikasyon oranları ile maksimum tümör kontrolü sağlanabilmektedir. Prostat kanserinde lokal kontrol oranları doza bağlı olarak artmaktadır ancak çevre organlarla yakın komşuluğu nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar açısından doz sınırlaması gerekebilir (35,69).

Eksternal radyoterapi uygulamasında, prostata komşu risk altında bulunan rektum, mesane, femur başlarında radyoterapi sonrasında oluşabilecek değişiklikleri tahmin etmek şu anda ki bilgilerimize göre sınırlıdır. Radyoterapide toplam doz-volüm ilişkisi, fraksiyonasyon şeması, doz hızı radyasyon hasarı riskini belirleyen en önemli faktörler olarak bildirilmişlerdir(59). Günümüzde her hastaya ait rektum, mesane, femur başları için radyoterapi sonrası gelişebilecek toksisiteyi belirleyen tamamen kabul görmüş bir yöntem

yoktur. Konformal radyoterapi tekniğinin kullanımıyla üç boyutlu olarak görülebilen tümör ve çevre organ volümlerinde, tedavi planı yapıldıktan sonra bu organlar için doz ve volüm ilişkisini gösteren histogramlar klinisyenlere doz dağılımlarını ayrıntılı inceleme olanağı sağlamıştır. Bir çok araştırmacı elde edilen bu doz ve volüm parametreleri ile risk altında kalan çevre organlardaki normal doku hasarı arasında ilişki kurarak çeşitli modeller geliştirmişlerdir(44, 45, 53). Bu modeller fiziksel ve matematiksel parametrelere dayandırılmakta ve bu modellerle kesin olmayan organ tolerans tahminleri yapılabilmektedir. Bu tahminler yapılırken her hastaya özgü radyosensitivite ve organ fonksiyonlarındaki farklılıkların hesaba katılmadığı unutulmamalıdır.

NTCP hesabı ile de yapılmak istenen, oluşturulan kümülatif DVH ile organa ait morbidite arasındaki ilişkiyi sayısal olarak standardize etmeye çalışmaktır. NTCP'nin avantajı, planların karşılaştırmasında kullanılan tüm noktasal DVH sonuçlarını hesaba katmasıyken; dezavantajı ise, klinik olarak geçerliliği gösterilememiş deneysel bir biyolojik model olmasıdır.

Bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle konformal radyoterapi uygulanan, 4 alan ve 6 alan kullanılarak tedavi planlamaları yapılmış olguların komplikasyon oluşma riskini gösteren kümülatif doz volüm histogramları çıkarılmıştır. Elde edilen doz-volüm histogramlarından faydalanılarak olgulara ait normal doku komplikasyon olasılıkları hesaplanmış, alan farklılıklarının NTCP sonuçları karşılaştırılmıştır.

Radyoterapide çoklu alan kullanımının avantaj ve dezavantajları vardır. Üç boyutlu planlama tekniklerinin gelişmesi ile bir çok merkezde farklı alanlar kullanılarak doz ve klinik cevap arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır.

Anthony J Neal ve arkadaşlarının yaptığı 12 olguluk çalışmada her olguya 3, 4, 6 ve 8 alan planlamalar yapılmıştır. Sırasıyla 3, 4, 6 ve 8 alan planlarda kullanılan açılar: 3 alan için 0° , 110° , 250° ; 4 alan için 0° , 90° , 270° , 360° ; 6 alan için 45° , 90° , 135° , 225° , 270° , 315° ve

8 alan için 6 alan plana ön ve arka alanlar eklenerek belirlenmiştir. Bu çalışmada alan karşılaştırmaları sonucunda, 4 alan kullanılan olgularda femur başları çok fazla doz alırken rektum dozunun azaldığı izlenmiştir. 6 alan ve 4 alan planlamalar yapılarak uygulanan ışınlamalarda rektum ve mesane NTCP sonuçları arasında tekniklerden birinin üstünlüğünü gösteren istatistiksel bir anlamlılığa ulaşılammıştır. Yalnızca femur başlarının NTCP sonuçları arasında 4 alan planlamaya karşılık tüm diğer planlamalarda femur başı dozlarının daha düşük olduğu izlenmiştir. İzosentrdaki dozun >%50 ve >%80inden fazla doz alan femur başı volümünü azaltmak için 6 alan ve 8 alan kullanımının daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Böylelikle çoklu alanların kullanıldığı gruplarda geç radyasyon morbiditesinin azaltıldığı varsayılabilir (55). Erken dönemde yapılan benzer çalışmalardan, *Ten Haken ve arkadaşları* mesane ve rektum korunmasında 6 alan tekniğinin 4 alan tekniğine göre daha iyi olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmada femur başlarına ait değerlendirme yapılmamıştır. Bizim sonuçlarımızla karşılaştırıldığında mesane ve rektum korunmasında 6 alan tekniği ve 4 alan tekniğine ait NTCP sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır fakat NTCP ve DVH'a ait verilerde 6 alana ait planlama sonuçlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir(55,61).

Lennernas ve arkadaşlarının 7 olguyu değerlendirdiği çalışmada 4 farklı teknik kullanılmıştır. Üç farklı emniyet sınırı (1-3cm) kullanılarak yapılan 4 alan kutu tekniği ve 4, 5, 6 alan konformal tekniklerin tedavi planları ve NTCP hesaplamaları karşılaştırılmıştır. DVH değerlendirildiğinde 5 alan ve 6 alan planlamalar ile 4 alan planlamalar arasında rektum ve mesane için istatistiksel verilere göre tekniklerden birinin üstünlüğünü gösteren herhangi bir anlamlılığa ulaşılammıştır. Tedavi planında risk altındaki organ dozlarını azaltmak için en etkin faktörlerin emniyet sınırı ve konformal teknik kullanımı olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim verilerimizde bu çalışmadan farklı olarak çoklu alan kullanılan olgularda mesane ve rektum için tekniğin üstünlüğünü gösterir herhangi bir anlamlı fark bulunmazken, femur başı

DVH ve NTCP sonuçlarında 6 alan kullanılan olgularda komplikasyon olasılıklarının daha düşük olduğu gösterilmiştir(55,60). Bu sonucun çoklu alan kullanılan olgularda alan başına düşen doz ağırlığının azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Lee ve arkadaşları Evre T3 prostat kanseri tanılı 20 olguda foton ve proton ile tedavi edilen olgularda farklı planlama tekniklerini karşılaştırmıştır. Foton ve proton tedavi planlarını; foton ile ışınlama için 3 alan (0° , 105° , 255°) ve 6 alan (45° , 90° , 135° , 225° , 270° , 315°) ve proton ile ışınlama için 2 alan (90° , 270°) kullanarak yapmışlardır. Bu olgulara ait DVH, TCP ve NTCP sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada foton ile yapılan ışınlamalarda rektumun korunmasında 3 alan tekniği 6 alan tekniğine göre daha iyi; mesane korunmasında ise 6 alan tekniğinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. 3 alan tekniğinde rektumun daha düşük doz alması, planlamada kullanılan açılardan rektumun yalnızca ön alandan doza maruz kalması ve 6 alan planlamada ise kullanılan hemen tüm açılardan rektum volümünün dozdan etkilenmesiyle açıklanabilir. Yine benzer yaklaşımla, 6 alan planlamada ön alan seçilmemesi ve 3 alanla planlama yapılan olgularda alan başına düşen doz yüklemesinin daha fazla olması nedenleriyle mesane dozlarının 3 alan planlarda daha yüksek olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda 3 alan kullanılmamakla birlikte 4 alan ve 6 alan planlar arasında mesane ve rektum korunması açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Femur başlarına ait NTCP değerleri, 3 alan ve 6 alan planlamalarda birbirine çok yakın olmakla birlikte sonuçlar daha detaylı incelendiğinde 3 alan planlanan olgularda sağ ve sol femur başı için daha yüksek bulunmuştur. Bunun, 3 alan planlamalarda lateral alana yakın oblik açılar kullanılmasına ve dolayısıyla femur başlarının alan dışına çıkarılamamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca alan sayısının az olması nedeniyle yüklemelerin arttığı da gözardı edilmemelidir. Varılan bu sonuçlar çalışmamızı destekler yöndedir(55,62).

Fiorino ve arkadaşları 12 olguda prostat ve vesikula seminalise ait DVH'dan faydalanarak 3, 4 ve 6 alan planlama tekniklerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, yüklemeleri

lateral alanlardan yapılan 6 alan ve 4 alan planlamalarda femur başı dozlarının arttığını göstermişlerdir. Femur başlarının 3 alan oblik açılar kullanıldığında, 4 alan ve 6 alan planlamalara göre daha iyi korunduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu çalışmada 3 alan oblik 0°, 115°, 255° açılar kullanılarak yapılan planlamalarda femur başlarının daha düşük doz alması, kullanılan emniyet sınırlarının Lee ve arkadaşlarının kullandığı emniyet sınırlarına göre daha küçük olmasıyla ve dolayısıyla lateral oblik alanlardan femur başlarının daha az etkilenmesiyle açıklanabilir. Bu çalışmada ayrıca en iyi rektum korumasının 4 alan planlamalar ile, en iyi mesane korumasının ise 6 alan planlamalar ile sağlanabildiği istatistiksel olarak da gösterilmiştir(55,63).

Alan karşılaştırmalarını takiben doz ve klinik cevap arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır(70, 71, 72).

Bedford ve arkadaşları farklı açılar kullanılarak oluşturulan 4 alan tedavi planlamalarını prostat ve prostat+vesikula seminalis volümleri için standart kullanılan 4 alan tedavi planlamalarıyla karşılaştırmıştır(71). İzosentra 64 ve 74 Gy verilmiş, planlar arası karşılaştırmada izosentrdaki dozun (V50)%50, (V80)%80, (V90) %90'ından daha fazla doz alan rektum volümleri kullanılmıştır. Mesane, rektum, femur başları için TCP ve NTCP değerleri hesaplanmıştır. Femur başları için kabul edilen doz-volüm bağıntısı, izosentrdaki dozun %70'inden fazla doz alan volüm %10'dan daha küçük olmalıdır. Optimum planlama ile rektum için yalnızca prostat ışınlanan olgularda NTCP değeri %3.5, prostat+VS için %8.4 ve karşılaştırma yapılan 4 alan kutu tekniğinde ise yalnızca prostat için %4.7, prostat+VS için ise %10.1 olarak bulunmuştur. Optimum planlamalara, yalnızca prostat ışınlanan olgularda (35°, 90°, 270°, 325°) ; prostat+VS ışınlanan olgularda (20°, 90°, 240°, 340°) dereceleriyle ulaşılmıştır(71).

Literatürdeki *Luxton G ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanan ve prostat volümüne 73.9 –75.1 Gy verilen olgularda ortalama rektum

dozu 38.5Gy(20.9-49.3Gy), rektum için ortalama NTCP değeri ise %3.2 olarak bulunmuştur(65). Bizim çalışmamızda prostat dozu 67.7-76.3Gy olup, ortalama rektum dozu 41.6Gy(29.1-53.9Gy) ve ortalama NTCP değeri ise %3.27 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada mesaneye ait ortalama doz 35.7(8.6-55.4) ve ortalama NTCP değeri % 0.1; bizim çalışmamızda ise mesaneye ait ortalama doz 36.1(10.4-55.8) ve ortalama NTCP değeri % 0.13 olarak bulunmuştur. Femur başları için bu değerler 28.2(16.1-42.6) ve %0.045; 25.1(16.8-34.7) ve %11 olarak bulunmuştur.

*Khoo ve arkadaşları*da benzer şekilde 3, 4 ve 6 alan teknikleri kullanarak farklı açılarla optimum plana ulaşmaya çalışmışlardır. 3 alan planlama (0°, 90°, 270°) ile mesane ve femur başı dozlarının daha yüksek olduğu; rektum dozlarının ise daha düşük olduğu gözlenmiştir. Kullanılan bu planlarla standart planlamalara göre daha fazla avantaj sağlanmaktadır(72).

Fiorino ve arkadaşları lokalize prostat kanserinde rektal kanama ve dozimetrik –klinik parametreleri karşılaştırmıştır. Olguların medyan takip süresi 2 yıldır. Tüm olgularda V_{50-70} değerlerine bakılmıştır. ICRU 70-78 Gy aralığında, % 5- 10'dan az rektal kanama (grad 2-3) oluşturabilecek sınır değerler V_{50} 'de %60-65, V_{60} 'da %40-45 ve V_{70} 'de %25-30 olarak bulunmuştur(70).

Prostat kanserinde toksisite değerlendirmesinde; rektal toksisite nedeniyle prostat radyoterapisindeki en fazla klinik önemi olan ve doz sınırlayıcı organ rektumdur(52). Geç rektal komplikasyon olasılığının artan volümlerde ve dozlarda olduğu rapor edilmiştir(52,57). Tahmini olarak 5 yılda %5 komplikasyona neden olacak doz $TD_{5/5}$ değeri 60 Gy civarında rapor edilmiştir(52). Rektum izosentra verilen dozun >%50 sini aldığıında bunun tolere edilebilir yüksek doz değerleri olduğu belirtilir ve V_{50} olarak tanımlanır.

Literatürde benzer ilişkiyi gösteren farklı tanımlamalar da yapılmıştır. Örneğin; *Boersma ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada rektum için, şiddetli rektal kanamaya neden

olabilecek doz-volüm seviyelerini belirtmek için kullanılan V65, V70, V75 değerleri sırasıyla ≥ 65 , 70, 75 Gy doz alan volüm yüzdelerini tanımlamaktadır. Bu çalışmada ciddi rektal kanamaya neden olabilecek V65, V70, V75 değerleri, rektum duvar volümünün % 40-50'sine ≥ 65 Gy , volümün % 30'una ≥ 70 Gy ve volümün % 5'ine ≥ 75 Gy uygulandığında ciddi rektal kanama gelişebileceğini göstermiştir (51) .

RTOG P0126 Protokolünde rektum volümü için sınırlayıcı doz gösterilmiştir. 60-75Gy aralığında en sık grad 2 toksisite görülmektedir. Rektal toksisiteye neden olacak düşük, orta ve yüksek riskli değerler 60-75 Gy alan volümler için % 5-15, % 10-20 ve % 25-40 olarak belirtilmiştir(70).

Mesane volümünün % 20'sinden azına 65-75 Gy uygulandığında *Marks ve arkadaşları* %5-10 oranında komplikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir(51). Geç komplikasyonların değerlendirilmesi için 13-33 aya varan medyan takip sürelerine ihtiyaç vardır. %80 olguda bu süre 48 ay olmalıdır(36, 51).

Femur başları için fotonla ışınlama sonucu organ toleransını gösteren çok sınırlı data vardır(52,58). Kullanılan dozlar 60-64 Gy, tüm femur başı alan içindeyken $TD_{5/5}=52$ Gy olduğu belirtilmektedir(52). Klinik deneyimler küçük fraksiyon dozlarıyla femur başlarının ≥ 70 Gy alabileceğini göstermektedir(59).

Bizim olgularımızda erken ve geç komplikasyonlar değerlendirildiğinde, mesane ve rektum için ciddi morbidite oldukça düşük düzeylerde bulunmuştur. Bu sonuç, tedavi dozlarımızın literatüre göre daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Bunun yanında olgu sayısının azlığı ve tedavi dozlarının heterojen olması istatistiksel sonuçların sağlıklı yorumlanmasını engellemektedir. Ve ayrıca geç komplikasyonları değerlendirmek için takip sürelerinin henüz yeterli olmadığı görülmüştür.

SONUÇ

Prostat ışınlanmasında alan sayısının arttırılmasının avantajları gösterilmiştir. Ana yarar, istenen geometrik ve dozimetrik optimizasyonun fazla sayıda alan kullanımıyla daha rahat sağlanmasıdır. Çoklu alan kullanımı, daha yüksek terapötik dozlara çıkarak tümör kontrolünü arttırma olanağı sağlamaktadır. Bununla birlikte, fazla sayıda alan kullanımı tedavi planlama ve tedavi uygulama süresini uzatmaktadır.

Tedavi planlama aşamasında farklı birçok teknik kullanılabilir. Her tekniğin birbirine üstünlüğü olduğu gibi istenmeyen etkileri de mevcuttur. Optimum planlamayı oluşturabilmek için birden fazla faktör etkindir. Alan sayısının arttırılması, farklı açılar kullanılması, emniyet sınırı değişiklikleri ve alanlardan yapılan doz yüklemeleri gibi parametrelerdeki değişiklikler ile optimum planlamalar elde edilebilir.

Tüm risk altındaki organların aynı şekilde korunmasını sağlayan birbirine üstün olduğu gösterilen hiçbir teknik yoktur. DVH ve NTCP hesaplamaları, istenen planları öngörmemize yardımcı olan en önemli parametrelerdir. Günümüzde daha yüksek dozlara çıkabilmemize olanak sağlayan IMRT tekniğinin daha fazla kullanımıyla DVH ve NTCP hesaplamaları daha da önem kazanmıştır.

Tüm bunların yanında DVH ve NTCP hesaplamalarının, günlük alan değişiklikleri ve radyoterapi sırasında meydana geldiği bilinen günlük mesane ve rektum pozisyonu değişikliklerini hesap edemeyeceği unutulmamalıdır.

ÖZET

Amaç : Lokalize prostat kanserinde farklı alanlardan konformal radyoterapi uygulaması sonucunda normal doku komplikasyon olasılığının hesaplanması ve bunun klinik uygulamalardaki yararı

Materyal metod : 2002-2004 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda konformal radyoterapi uygulanan lokalize prostat kanserli 16 olgunun bilgileri kullanılarak farklı planlama yöntemleri ve normal doku komplikasyon olasılıkları değerlendirilmiştir. 4 alan konformal tedavi planı tüm olgularda 0°, 90°, 270°, 360° dereceleri kullanılarak ve 6 alan tedavi planlamaları genellikle 45°, 90°, 135°, 225°, 270°, 315° dereceleri kullanılarak yapılmış olup her organ için ışınlanan volüm-doza ilişkisini gösteren doz-volüm histogramları ile normal doku komplikasyon olasılıkları Lyman-Kutcher-Burman modeliyle hesaplanmıştır. Lineer akseleratörde 15 MV foton ışınları ile ışınlama yapılmıştır. Medyan doz 7020 cGy (6660 - 7200cGy)'dir. Risk altındaki organlardan rektum, mesane için izosentrdaki dozun >%50, >%80 doz alan volüm yüzdeleri ve femur başları için izosentrdaki dozun >%50, >%70 doz alan volüm yüzdeleri 4 alan ve 6 alan planlar için karşılaştırılmıştır. Olgulara ait mesane ve rektuma ait akut ve geç komplikasyonlar ortalama dozlar, V% değerleri ve NTCP değerleri ile korele edilmiştir. Korelasyon işleminde paired t test, Wilcoxon testi ve Spearman testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Olgularda prostat, rektum, mesane ve femur başına ait ortalama doz değerleri 4 alan planlama için sırasıyla 73.1, 42.7, 39.4, 32.9; 6 alan planlamalar içinse 72.1, 41.6, 36.1, 25.1 olarak bulunmuştur. 4 ve 6 alan planlamalar için ortalama organ riskini gösteren V% değerleri (p=0.0001) ve NTCP değerleri yalnızca femur başı için anlamlıdır(p=0.008).

Akut dönemde yalnızca genitoüriner sisteme ait akut komplikasyonlar ile NTCP değerleri arasında aynı yönde ve orta düzeyde bir istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p=0.019$). Aynı anlamlılık mesane ortalama doz değerlerinde ($p=0.015$) ve izosentrdaki dozun $>50\%$ 'sini alan volüm yüzdesinde (V%) 'de izlenmiştir ($r_s=0.5446$, $p=0.029$, $n=16$). Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait geç dönem komplikasyonlar ile NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Femur başı için 4 alan ve 6 alan planlamalar karşılaştırıldığında izosentrdaki dozun $>50\%$ 'sinden fazla doz alan volüm yüzdeleri arasında 6 alan lehine anlamlı farklılık saptanmıştır (paired t test $p=0.0001$, Wilcoxon testi $p=0.0004$). Femur başlarının, 4 alan kullanılan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0.009$).

Tartışma : Prostat kanseri nedeniyle konformal radyoterapi uygulanan, 4 alan ve 6 alan kullanarak tedavi planlamaları yapılmış olguların komplikasyon oluşma riskini gösteren kümülatif doz volüm histogramlarından faydalanılarak olgulara ait normal doku komplikasyon olasılıkları hesaplanmıştır; Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; 4 alandan planlaması yapılan olguların, 6 alandan planlaması yapılan olgulara göre geç dönemde beklenen rektum ve mesaneye ait komplikasyon olasılıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine de sonuçlar değerlendirildiğinde 4 alan NTCP değerleri tüm organlar için 6 alan NTCP değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Femur başları için ise 4 ve 6 alan planlamalar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Femur başlarının, 4 alan ve yüklemeleri lateral (90° - 270°) alanlardan arttırılmış 6 alan kullanılan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0.009$).

Sonuç : 6 alan kullanarak yapılan planlamaların 4 alan kullanarak yapılan planlamalara göre mesane ve rektum için daha koruyucu olduğu öngörülmektedir. Femur

başı dozları 4 alan planlamalarla daha yüksek bulunmuştur. Doz heterojenitesi ve takip sürelerinin yetersizliği nedeniyle doz ve komplikasyon arasındaki ilişki gösterilememiştir.



KAYNAKLAR

- 1)William K. Oh, M Hurwitz, A. V. D'amico, J.P. Richie, P.W. Kantoff. Neoplasm Of The Prostate. Cancer Medicine(Holland Frei) 2000;108:1559-1595
- 2)Landis Sh, Murray T, Bolden S, Wingo Pa. Cancer Statistics, 1999 Ca Cancer J Clin 1999; 49(1):8-31
- 3)F Özcan. Ürolojik Ve Erkek Genital Kanserleri, Klinik Onkoloji; 2000; 140-156
- 4)Wynder El, Mabuchi K, Whitmore Wf, Jr. Epidemiology Of Cancer Of The Prostate. Cancer 1971;28:344-360
- 5)Walsh Pc, Partin Aw. Family History Facilitates Early Diagnosis Of Prostate Carsinoma. Cancer 1997; 80: 1871-1874
- 6)Mc Neal Je. Normal Histology Of The Prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12: 619-633
- 7)Isaacs Jt. Prostatic Structure And Function In Relation Tothe Ethiology Of Prostate Cancer. Prostate 1983; 4: 351-366
- 8)Mc Neal Je, Redwine Ea, Freiha Fs, Stamey Ta. Zonal Distribution Of Prostatic Adenocarsinoma. Correlation Withhistologic Pattern And Direction Of Spread. Am J Surg Pathol 1988; 12: 897-906
- 9)Mc Neal Je. Zonal Anatomy Of The Prostate Cancer. Prostate 1981; 2: 35-49
- 10)Vogelstein B, Kinzler Kw. The Multistep Nature Of Cancer. Trends Genet 1993;9:138-141
- 11)Haggman Mj, Macoska Ja, Wojno Kj, Oesterling Je. The Relationship Between Prostatic İntraepitelyal Neoplasia And Prostate Cancer: Critical İssues [See Comments]. J Urol 1997;158:12-22
- 12)Bostwick Dg. Prostatic İntraepithelial Neoplasia İs A Risk Factor For Cancer. Semin Urol Oncol 1999;17:187-198
- 13) Bostwick Dg. The Pathology Of Early Prostate Cancer. Ca Cancer J Clin 1989;39:376-393
- 14) K.S. C Chao, Ca Perez, Lw Brady. Principles And Practice Of Radiation Oncology 2003; 42:447-468
- 15) Hall Mc, Navone Nm, Troncoso P, Et Al. Frequency And Characterization Of P53 Mutations İn Clinically Localized Prostate Cancer. Urology 1995; 45:470-475
- 16)Chan Ty, Partin Aw, Walsh Pc, Et Al. Prognostic Significans Of Gleason Score 3+4 Versus Gleason Score 4+3 Tumor At Radical Prostatectomy. Urology 2000;56:823-827

- 17) Gleason Df, Mellinger Gt, Vacarg,. Prediction Of Prognosis For Prostatic Adenocarcinoma By Combined Histological Grading And Clinical Staging. J Urol 1974; 111:58-64
- 18) Bostwick Dg. Evaluating Prostate Needle Biopsy: Therapeutic And Prognostic Importance. Ca Cancer J Clin 1997;47:297-319
- 19) American Joint Committee On Cancer. Prostate Cancer. In Ajcc Cancer Staging Manual. 5th Ed. Edited By Id Fleming, Js Cooper, De Henson, Rvp Hutter. Philadelphia: Lippincott, 1997, Pp 219-224
- 20) Paulson Df, Lin Gh, Hinhaw W, Et Al. Radical Surgery Versus Radiotherapy For Adenocarcinoma Of The Prostate. J Urol 1982;128:502-504
- 21) D'amico Av, Whittington R, Kaplan I, Et Al. Equivalent 5-Year Bned In Selected Prostate Cancer Patients Managed With Surgery Or Radiation Therapy Despite Exclusion Of The Seminal Vesicles From The Ctv. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1997;39:335-340
- 22) Martinez Aa, Gonzalez J, Chung Ak, Et Al. A Comparison Of External Beam Radiotherapy Versus Of Radical Prostatectomy For Patients With Low Risk Prostate Carcinoma Diagnosed, Staged, And Treated At A Single Institute. Cancer 2000;88:425-432
- 23) Leibel Sa, Hanks Ge, Kramer S. Patterns Of Care Outcome Studies: Results Of The National Practise In Adenocarcinoma Of The Prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:401-409
- 24) Ten Haken Rk, Forman Jd, Heimbürger Dk, Et Al. Treatment Planning Issues Related To Prostate Movement In Response To Differential Filling Of The Rectum And Bladder. . Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:1317-1324
- 25) Hanks Ge. The Challenge Of Treating Node-Positive Prostate Cancer. Cancer 1993;71:1014-1018
- 26) Sgrignoli Ar, Walsh Pc, Steinberg Gd, Et Al. Prognostic Factors In Men With Stage D1 Prostate Cancer: Identification Of Patients Less Likely To Have Prolonged Survival After Radical Prostatectomy. J Urol 1994;152:1077-1081
- 27) Leibel Sa, Fucks Z, Zelefsky Mj, Et Al. The Effects Of Local And Regional Treatment On Metastatic Outcome In Prostatic Carcinoma With Pelvic Lymph Node Involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28: 7-16
- 28) Sands Me, Pollack A, Zagars Gk, Et Al. Influence Of Radiotherapy On Node Positive Prostate Cancer Treated With Androgen Ablation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 13-19

- 29) Roach M, Lu J, Hsu I-C, Et Al. A Phase III Trial Comparing Whole- Pelvic (Wp) Versus Prostate Only (Po) Radiotherapy And Neoadjuvant Versus Adjuvant Total Androgen Suppression (Tas): Preliminary Analysis Of Radiation Therapy Oncology Group (Rtog) 94-13. Astro 42nd Annual Meeting Proceedings. Plenary 5. November 4-8,2001 Sanfrancisco, Usa.
- 30) Diaz Az, Roach M, Marquez C, Et Al. Indications For And Significance Of Including The Seminal Vesicles During 3-D Conformal Radiotherapy In Men With Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 323-329
- 31) Marks Lb, Anscher Ms. Radiotherapy For Prostate Cancer:Should Seminal Vesicles Be Considered Target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 435-440
- 32) Pickett B, Roach M, Vverhey L, Et Al. The Value Of Non-Uniform Margins For Six-Field Conformal Irradiation Of Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:211-216
- 33) Mc Laughlin Pw, Wygoda S, Sahjidak Hm, Et Al. The Effect Of Patients Position And Treatment Technique In Conformal Treatment Of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;37:407-413
- 34) Zelefsky Mj, Leibel Sa, Gaudin P,Et Al. Dose Escalation With Three Dimensional Conformal Radiotherapy Affects The Outcome In Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500
- 35) Pollack A, Zagars Gk. External Beam Radiotherapy Affects Dose Responce Of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1011-1018
- 36)Schultheiss Te, Lee Wr, Hunt Ma, Et Al. Late Gu And G1 Complications In The Treatment Of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:3-11
- 37) Lee Wr, Hanks Ge, Hanlon A, Et Al. Lateral Rectal Shielding Reduces Late Rectal Morbidity Following High Dose Three Dimensional Conformal Radiotherapy For Clinically Localized Prostate Cancer: Further Evidence For A Significant Dose Effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:251-257
- 38) Neri Ro, Antiandrogens:Preclinical And Clinical Studies. *Urology* 1994;44:53-60
- 39)Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Et Al. Improved Survival In Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Treated With Radiotherapy And Goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300
- 40) Martinez A, Gonzalez J, Stromberg J, Et Al. Conformal Prostate Brachytherapy: Initial Experience Of A Phase I/II Dose Escalating Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1996;33:1019-1027

- 41) Nag S, Beyer D, Friedland J, Et Al. American Brachytherapy Society (Abs) Recommendations For Trans-Perineal Permanent Brachytherapy Of Prostate Cancer. . Int J Radiation Oncol Biol Phys 1999;44:789-799
- 42)International Commission Of Radiation Units (Icru), Bulletin No. 50: Prescribing, Recording,And Reporting Photon Beam Therapy. Washington,D.C:Icru
- 43) Moiseenko V, Battista J, Van Dyk J. Normal Tissue Complication Probabilities: Dependence On Choice Of Biological Model And Dose- Volum Histogram Reduction Scheme. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2000;46:983-993
- 44) Lyman Jt, And Wolbrast Ab. Optimization Of Radiation Therapy III:A Method Of Assessing Complication Probabilities From Dose- Volume Histograms. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1987;13: 103-109,
- 45) Kutcher Gj, Burman C. Calculation Of Complication Probability Factors For Non Uniform Normal Tissue Irradiation: The Effective Volume Method. 1989;16:1623-1630
- 46)Roach M, Rosenthal S, Hunter D Et Al. 100 Consecutive Patients Treated For Clinically Localized Prostate Cancer By Six Field Conformal Radiotherapy: Acute Toxicity And Lessons Learned The Ucsf/Davis Experience. Radiology 1993; 189:183-187
- 47)Coia Lr, Myerson Rj, Tepper Je: Late Effects Of Radiation Therapy On The Gastrointestinal Tract Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; Vol 31: No 5: 1213-1236
- 48)Lee Wr, Schultheiss Tg, Hanlon Al Et Al. Urinary Incontinence Following External Beam Radiotherapy For Clinically Localized Prostate Cancer. Urology 1996;48:95-99
- 49)Shipley Wu, Zietman Al, Hanks Ge Et Al. Treatment Related Sequela Following External Beam Radiotherapy For Prostate Cancer: A Review With An Update In Patients With Stage T1 And T2 Tumors. J Urol 1994;152: 1799-1805
- 50) Roach M, Chinn Dm, Holland J,Et Al.A Pilot Survey Of Sexual Function And Quality Of Life Following 3-D Conformal Radiotherapy For Clinically Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 35:869-874
- 51) Boersma Lj, Van Den Brink M, Bruce Am, Shouman T Et Al. Estimation Of The Incidence Of Late Bladder And Rectum Complications After High-Dose(70-78 Gy) Conformal Radiotherapy For Prostate Cancer, Using Dose- Volum Histograms Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol: 41, No.1, Pp 83-92, 1998
- 52) Khoo Vs, Bedford JI,Webb S, Et Al. Class Solution For Conformal External Beam Prostate Radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol:55;4:1109-1120, 2003
- 53) Burman C, Kutcher Gj, Emami B, Goiten M. Fitting Of Normal Tissue Tolerance Data To An Analytic Function. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1991;21:123-135

- 54) James D. Cox, Md., Joann Stetz, B.S. And Thomas F. Pajak, Ph.D. Toxicity Criteria Of The Radiation Therapy Oncology Group (Rtog) And The European Organization For Research And Treatment Of Cancer (Eortc) Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Special Issue Vol.31, No.5, Pp. 1341-1346,1995
- 55) Anthony J. Neal, Mark Oldham, David P. Dearnaley Comparison Of Treatment Techniques For Conformal Radiotherapy Of The Prostate Using Dose-Volume Histograms And Ntcp Radiotherapy And Oncology 1995, Vol.37 Pp.29-34
- 56) Roach M Et Al. Predicting Risk Of Lymph Node Involvement Using The Pre-Treatment Psa And Gleason Score In Men With Clinically Localized Prostate Cancer.) Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Vol.28:33, 1994
- 57) Benk Va Et Al. Late Rectal Bleeding Following Combined X-Ray And Proton High Dose Irradiation For Patients With Stages T3-T4 Prostate Carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Vol.26:551-557, 1993
- 58) Chuba Pj Et Al. Hip Stiffness Following Mixed Conformal Neutron And Photon Radiotherapy: A Dose- Volume Relationship. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Vol.35:693-699, 1996
- 59) Emami B Et Al. Tolerance Of Normal Tissue To Therapeutic Irradiation. Int J Radiat Biol Phys 21:109-122,1991
- 60) Lennernas Ve Ark. External Beam Radiotherapy Of Localized Prostatic Adenocarcinoma. Evaluation Of Conformal Therapy, Field Number And Target Margins. Acta Oncol 34:953-958,1995,(Fiorini Ve Ark)
- 61) Ten Haken R.K.Ve Ark. Boost Treatment Of The Prostate Using Shaped, Fixed Fields. Int J Radiat Biol Phys 16:193-200 ,1989
- 62) Lee Et Al. A Comparison Of Proton And Megavoltage X-Ray Treatment Planning For Prostate Cancer. Radiother And Oncol 33:239-253,1994
- 63) Fiorino Et Al. Comparing 3-, 4- And 6-Fields Techniques For Conformal Irradiation Of Prostate And Seminal Vesicles Using Dose-Volume Histograms. Radiother And Oncol 44:251-257,1997
- 64) Fritz H. Schröder. Hormonal Therapy Of Prostate Cancer. Campbell's Urology, 8 Edition 94:3183-3205
- 65) G.Luxton Et Al. Dosimetry And Radiobiologic Model Comparison Of Imrt And 3d Conformal Radiotherapy In Treatment Of Carcinoma Of The Prostate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Vol.59-1:267-284, 2004

- 66)Koca S.Prostat Kanserinde Radyoterapinin Rolü. Kanıta Dayalı Radyasyon Onkolojisi Kurs Kitabı:Syf:47-52,2001
- 67)Michael Zelefsky,Carlos Perez,Richard V, Karyn G Prostate Cancer. Principles And Practical Of Radiation Oncology, Fourth Edition, Chapter:58 Pp1692-1762,2004
- 68)Liesbeht J. Boersma Et Al. Estimation Of The Incidence Of Late Bladder And Rectum Complications After High Dose (70-78gy) Conformal Radiotherapy For Prostate Cancer, Using Dose-Volume Histograms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Vol.41-1:83-92, 1998
- 69) Symon Z. Et Al. Dose Escalation For Localized Prostate Cancer :Substantial Benefit Observed With 3d Conformal Therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Vol.57-2:384-90, 2003
- 70)Fiorino Et Al. Rectal Dose-Volume Constraints İn High Dose Radiotherapy Of Localized Prostate Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, Vol.57:953-62, 2003
- 71)Bedford J.L. Et Al. A Comparison Of Coplanar Four-Field Techniques For Conformal Radiotherapy Of The Prostate. Radither And Oncol 51:225-235,1999
- 72)Khoo V.S. Et Al. Evaluation Of The Optimal Co-Planar Field Arrangement For Use İn The Boost Phase Of Dose Escalated Conformal Radiotherapy For Localized Prostate Cancer. The British J. Radiology 74:177-182, 2001