

TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

**LOKALİZE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA,
KONVANSİYONEL FRAKSİYONASYONLU VOLUMETRİK ARK
TERAPİ (VMAT) İLE HİPOFRAKSİYONE STEREOTAKTİK BEDEN
RADYOTERAPİSİ (SBRT) MODALİTELERİNİN,
YAN ETKİLER VE HAYAT KALİTESİ AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MAKBULE TAMBAŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FULYA AĞAOĞLU

İSTANBUL

2015

Tez danışmanım olan hocam ve ablam *Prof.Dr. Fulya Yaman Ağaoğlu*'na;

Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteğini esirgemeyen kardeşim *Songül Atasoyu*'na;

Hem mesleki hem de insani açıdan bana örnek olan değerli hocalarım
Prof. Dr. Işık Aslay, Prof. Dr. Emin Darendeliler, Prof. Dr. Ahmet Kızır,
Prof. Dr. Ahmet Karadeniz, Prof. Dr. Musa Altun, Prof. Dr. Ethem Nezih Oral,
Prof. Dr. Rasim Meral, Prof. Dr. Nuri Tenekeci ve Prof. Dr. Gülgün Engin 'e;

Hocam olmaktan öteye geçip her derdimde yanımda olan,

Değerli Hocam *Prof. Dr. Musa Altun*'a,

Çok sevdiğim ablamlarım *Prof. Dr. Fulya Ağaoğlu, Prof. Dr. Esra Sağlam,*

Doç. Dr. Seden Küçüçük, Doç. Dr. Fatma Şen,

Uzm. Dr. Rümeysa Çiftçi, Uzm. Dr. Hülya Güveli'ye,

Ağabeylerim *Doç Dr. Merdan Fayda, Doç. Dr. Hasan Karanlık*'a;

Sevgili uzmanlarım; ağabeylerim *Yavuz Dizdar, Murat Güveli* ve
 Ablalarım *Nergiz Dağoğlu, Şule Karaman, Ayça İribaş, Kamuran İbiş ve Dilek Şahin*'e;

Asistan arkadaşlarım *Nejla Gürdal, Bengül Serarşan, Selnur Özkurt,*

Kübra Özkaya, Aysel Ahmedova, Kerem Poyraz, Şükran Şenyürek'e;

Planlama ve tedavi aşamalarında her türlü yardımı esirgemeyen

Prof. Dr. Gönül Kemikler, Prof. Dr. İsmail Özbay, Prof. Dr. Hatice Bilge,

Uzm. Dr. Nazmi Oğuz, Doç. Dr. Aydın Çakır ve Doç. Dr. Murat Okutan'a ve

Fizik uzmanı arkadaşlarım *Nazmiye Dönmez Kesen, İnci Kınır, Leyla Sıncak,*

Ümmühan Kalafat, Canan Köksal ve Uğur Akbaş'a;

Tüm medikal onkoloji, pediatrik onkoloji, cerrahi-onkoloji ailesine,
Arkadaşlarım, ağabeylerim, ablalarım olan tüm teknisyenlerimiz, hemşirelerimiz,
sekreterlerimiz ve personelimize;

En zor günlerimde destekleriyle her zaman yanımda olan, yeri geldiğinde annem,
yeri geldiğinde arkadaşım olan kızkardeşlerim *Bangi, Bizaro, Sim, Arap, Mini*'ye,

Eğitimim için hayatını ortaya koyan canım *Apam*'a,

Bana kusursuz bir sığınak sunan *J.R.R. Tolkien*'e,

Her türlü kötü huyuma katlanan, beni hayata bağlayan biricik ruh eşim *Faris Tambaş*'a,

Minnetlerimi sunuyor, teşekkür ediyorum...

MAKBULE TAMBAŞ

(Lúthien Tinúviel)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLOLAR LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
SEMBOLLER /KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Prostat Kanseri.....	7
2.2. Prostat Anatomisi.....	7
2.2.1. Embriyonel Gelişimi.....	7
2.2.2. Makroskopik Anatomisi.....	8
2.2.3. Mikroskopik Anatomisi.....	8
2.2.3.1.Prostat Bezinin Zonal ve Lobal Anotomisi.....	9
2.2.4. Damarları ve İnnervasyonu.....	10
2.3. Prostat Bezinin Fonksiyonu.....	11
2.3.1. Ejakülasyondaki Fonksiyonu.....	11
2.3.2. Kontinanstaki Fonksiyonu.....	11
2.4. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi.....	12
2.5. Prostat Kanseri Evrelemesi ve Risk Grupları.....	12
2.6. Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi.....	15
2.6.1. Lokalize Prostat Kanserinin Tedavisinde Eksternal Radyoterapi.....	17
2.7. Eksternal Radyoterapide Fraksiyonasyon.....	18
2.7.1. Konvansiyonel Fraksiyonasyonlu Radyoterapi (KFRT).....	18
2.7.1.1. 75.6 Gy / 35 fr EBRT rejimi ve VMAT tekniği.....	19
2.7.2. İlmli Hipofraksiyone Radyoterapi.....	20
2.7.3. İleri Hipofraksiyone Radyoterapi.....	21
2.7.3.1.Lokalize Prastat Kanseri Tedavisinde SBRT.....	22
3. MATERYAL-METOD.....	25
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	25
3.2. Tedavi Öncesi Hazırlık.....	26
3.3. RT Tedavi Planlaması.....	26
3.3.1. VMAT Tedavi Planlama.....	26
3.3.2. SBRT Tedavi Planlama.....	27
3.4. RT Toksisite Değerlendirmeleri.....	28
3.5. Hayat Kalitesi Değerlendirmeleri.....	30
3.5.1. EORTC Prostat Kanseri Modülü: HK-PR25.....	30
3.5.1.1. Skolama.....	31
3.5.2. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS).....	32
3.6. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Hastaların Demografik ve Hastalık Özellikleri.....	33
4.2. Tedaviye Psa Cevabı.....	35

4.2.1.	PSA nadir (PSAn) ve PSA sığraması (PSAs).....	36
4.3.	Tedavi Bağlı Komplikasyonlar.....	37
4.4.	Hayat Kalitesi Değerlendirme Sonuçları.....	38
4.4.1.	Seksüel Aktivite Fonksiyonellik Skorları.....	38
4.4.2.	Seksüel Fonksiyonellik Skorları.....	40
4.4.3.	Üriner Semptom Skorları.....	42
4.4.4.	İnkontinans Semptom Skorları.....	44
4.4.5.	Barsak Semptom Skorları.....	46
4.4.6.	Hormonal Semptom Skorları.....	48
4.4.7.	Toplam IPSS Skorları.....	50
4.4.8.	IPSS Dereceleri.....	52
4.4.9.	IPSS Obstrüksiyon Skorları.....	54
4.5.	Toksisite Değerlendirmeleri.....	56
4.5.1.	Genitoüriner Sistem (GÜS) Toksisiteleri.....	56
4.5.2.	Gastrointestinal Sistem (GİS) Toksisiteleri.....	60
5.	TARTIŞMA.....	64
	KAYNAKLAR.....	72
	ÖZGEÇMİŞ.....	83

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.2.3.1.2.	Prostat zonlarının tanımlamaları
Tablo 2.2.3.1.3.	Prostat bezinin loplارının tanımlamaları
Tablo 2.5.1.	Prostat kanserinin klinik TNM evrelemesi
Tablo 2.5.2.	Prostat kanserinde belirlenen anatomik evre ve prognostik grup sınıflaması
Tablo 2.5.4.	Prostat kanseri risk grupları
Tablo 2.7.3.1.1	SBRT çalışmalarının PSA kontrol ve toksisite sonuçları
Tablo 3.3.1.1.	VMAT planlamasında kullanılan doz sınırlamaları
Tablo 3.1.1.2.	SBRT planlamasında kullanılan doz sınırlamaları
Tablo 3.4.1.	RT toksisite değerlendirilmesinde kullanılan CTCAE 4. Versiyonu
Tablo 3.5.1.1.1.	Hayat kalitesi skoru hesaplanmasında kullanılan formüller
Tablo 3.5.1.2.	HK-PR25 formunun alt parametreleri.
Tablo 3.5.2.1.	IPSS sorularının karşılık geldiği semptomlar
Tablo 4.1.1.	Tedavi kollarının demografik veriler ve ADT kullanıma göre karşılaştırılması
Tablo 4.1.2.	Hastaların başvuru şikayetleri, risk sınıflaması, klinik evreleri, Gleason skorları, MRI bulgularının karşılaştırılması
Tablo 4.2.2.	İki grubun PSA değerlerine göre karşılaştırılması
Tablo 4.2.1.1.	PSAn değerleri, PSAs görüldüğü ay ve büyüklüklerinin SBRT ve VMAT kollarında karşılaştırılması
Tablo 4.3.1.	SBRT ve VMAT kollarının komplikasyonlar açısından karşılaştırılması
Tablo 4.4.1.2.	SBRT ve VMAT kollarındaki seksüel aktivite fonksiyonellik skorlarının karşılaştırılması
Tablo 4.4.2.2.	Seksüel fonksiyonellik skorlarının SBRT ve VMAT kollarında karşılaştırılması
Tablo 4.4.3.2.	SBRT ve VMAT kollarının üriner semptom skorlarına göre karşılaştırılması
Tablo 4.4.4.2.	SBRT ve VMAT kollarının inkontinans semptom skorlarına göre karşılaştırılması
Tablo 4.4.5.2.	SBRT ve VMAT kollarının barsak semptom skorlarına göre karşılaştırılması
Tablo 4.4.6.2.	SBRT ve VMAT kollarının hormonal semptom skorlarına göre karşılaştırılması
Tablo 4.4.7.2.	SBRT ve VMAT kollarının toplam IPSS skorlarına göre karşılaştırılması
Tablo 4.4.8.2.	SBRT ve VMAT kollarının IPSS derecelerine göre karşılaştırılması
Tablo 4.4.9.2.	SBRT ve VMAT kollarının IPSS obstrüksiyon skorlarına göre karşılaştırılması
Tablo 4.5.1.1	VMAT ve SBRT kollarındaki GÜS toksisite gradları
Tablo 4.5.1.2.	SBRT ve VMAT kollarının GÜS toksisitelerine göre karşılaştırılması
Tablo 4.5.1.3.	Tedavi kollarının $\geq$ Grad 2 GÜS toksisitelerine göre karşılaştırılması
Tablo 4.5.2.1	VMAT ve SBRT kollarındaki GİS toksisite gradları
Tablo 4.5.2.3.	SBRT ve VMAT kollarının GİS toksisitelerine göre karşılaştırılması
Tablo 4.5.2.4.	Tedavi kollarının $\geq$ Grad 2 GİS toksisitelerine göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.2.2.1.	Prostat glandının yerleşimi ve komşulukları
Şekil 2.2.3.1.1.	Prostat bezinin zonları
Şekil 2.3.1.1.	Ejakülasyon sırasında internal sfinkterin kasılarak semenin mesaneye kaçışının engellenmesi
Şekil 2.5.3.	Prostat kanseri T evresi
Şekil 4.2.1.	PSA değerlerinin iki grupta aylara göre değişimi
Şekil 4.4.1.1.	Seksüel aktivite fonksiyonellik skorlarının iki grupta aylara göre değişimi
Şekil 4.4.2.1.	Seksüel fonksiyonellik skorlarının iki kolda aylara göre değişimi
Şekil 4.4.3.1.	Üriner semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.4.4.1.	İnkontinans semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.4.5.1.	Barsak semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.4.6.1.	Hormonal semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.4.7.1.	Toplam IPSS skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.4.8.1.	IPSS derecelerinin iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.4.9.1.	IPSS obstrüksiyon skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.5.1.3.	GÜS toksisitelerinin iki kolda aylara göre değişim grafiği
Şekil 4.5.2.2.	GİS toksisitelerinin iki kolda aylara göre değişim grafiği

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

EBRT	Eksternal Radyoterapi
VMAT	Volumetrik Ark Terapi
SBRT	Stereotaktik Beden Radyoterapisi
ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
IMRT	Yoğunluk ayarlı radyoterapi
IGRT	Görüntü eşliğinde radyoterapi
RT	Radyoterapi
RP	Radikal Prostatektomi
Gy	Gray
fr	Fraksiyon
PSAn	PSA nadir
PSAs	PSA sığraması
brPS	Biyokimyasal relapssız sağkalım
CK	Cyberknife
GÜS	Genitoüriner sistem
GİS	Gastrointestinal sistem
AÜYSS	Alt üriner yol sistem semptomları
PTV	Planlanan hedef hacim
KFRT	Konvansiyonel Fraksiyonasyonlu Radyoterapi
CTCAE	Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
IPSS	Uluslar arası Prostat Semptom Skoru
HK	Hayat Kalitesi
bx	Biyopsi
kT	Klinik T evresi
kN	Klinik N evresi
PNİ	Perinöral invazyon
KAH	Koroner arter hastalığı
HT	Hipertansiyon
DM	Diabetes Mellitus
LİNAC	Lineer Akseleratör
BT	Bilgisayarlı tomografi
TVKS	Tüm vücut kemik sintigrafisi
MR	Manyetik rezonans görüntüleme
Min	Minimum değer
Mak	Maksimum değer

ÖZET

Tambaş M. Lokalize Prostat Kanserli Hastalarda Konvansiyonel Fraksiyonasyonlu Volumetrik Ark Terapi (VMAT) ile Hipofraksiyone Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) Modalitelerinin, Yan Etkiler ve Hayat Kalitesi Açısından Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2015

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, SBRT, VMAT, Hipofraksiyone radyoterapi, Hayat kalitesi, Akut ve geç radyoterapi yan etkileri.

Amaçlar: Bu çalışmada, lokalize prostat kanserli hastalarda konvansiyonel fraksiyonasyonlu volumetrik ark terapi (VMAT) ile hipofraksiyone stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) modalitelerinin, yan etkiler ve hayat kalitesi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya Mart 2010 – Aralık 2013 döneminde, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ne lokalize prostat kanseri tanısıyla başvuran hastalar dahil edilmiştir. Hastalara radikal amaçlı, 33.5 Gy/5fr SBRT veya 75.6 Gy/35 fr VMAT uygulanmıştır. Hastalardaki akut ve geç tedavi yan etkileri, CTCAE versiyon 4'e göre değerlendirilmiştir. Hayat kalitesi değerlendirilmesi için tedavi öncesi, tedavi bitimi ve takiplerde IPSS, EORTC HK-PR25 formları kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 48 hasta (28 SBRT, 20 VMAT) alınmış olup, bu hastaların 40 tanesinde (20 VMAT, 20 SBRT) hayat kalitesi değerlendirilmeleri de yapılmıştır. Hastaların medyan yaşları, klinik evreleri, risk grupları da dâhil olmak üzere, tüm demografik ve patolojik özellikleri iki grupta benzer bulunmuştur. Medyan 23 aylık takip sonunda, her iki grupta da PSA kontrol oranı %100 olarak saptanmıştır. Her iki kolda da PSA nadir değerinin ortalaması 0.5 ng/dl olarak bulunmuştur. PSA sıçraması SBRT kolundaki hastaların %43'ü, VMAT kolundakilerin ise %50'sinde görülmüştür. PSA sıçrama değer büyüklüğü, SBRT kolunda VMAT koluna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (0.8 ng/dl'e karşılık 0.1 ng/dl, p=0.01). PSA düşüş hızı, VMAT kolunda SBRT koluna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.028).

Her iki grupta da, Grad 3 rektal toksisite görülmemiştir. Grad 3 üriner toksisite VMAT kolunda görülmezken, SBRT uygulanan hastaların %10.7'sinde (n=3) saptanmıştır. Grad 3 toksisite gelişen SBRT kolundaki 3 hastada da, tedavi öncesi TURP öyküsü mevcuttur.

Seksüel aktivite fonksiyonellik ve seksüel fonksiyonellik skorları açısından tedavi kolları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir; ancak, her iki kolda da başlangıç skorlara göre 10.5. ve 13.5 aydaki skorlarda anlamlı düşüklük saptanmıştır. Üriner, inkontinans, barsak semptom ve IPSS obstrüksiyon skorları açısından SBRT ve VMAT kollarında arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. RT öncesine göre tedavi bitimindeki toplam IPPS skorundaki artış miktarı, VMAT kolunda SBRT koluna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.046$). VMAT kolunda RT öncesine göre 4.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki hormonal semptom skorlarındaki düşüş miktarı; SBRT kolundakinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p=0.007$, $p=0.027$, $p=0.021$).

Sonuç: SBRT ve VMAT tedavi yöntemleri, PSA kontrolü açısından son derece etki tedaviler olup; hayat kalitesi değerlendirmeleri açısından iki grup büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Dikkatli hasta seçimiyle, SBRT kolundaki grad 3 üriner toksisiteler elimine edilebilir.

ABSTRACT

Tambas, M. Comparison of Conventionally Fractionated Volumetric Arc Therapy (VMAT) and Hypofractionated Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Modalities in terms of Side Effects and Quality of Life Perspective in Patients with Localized Prostate Cancer. Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology. Specialist Thesis. Istanbul. 2015

Keywords: Prostate cancer, SBRT, VMAT, Hypofractionated radiotherapy, Quality of Life, Radiotherapy acute and late side effects.

Objectives: In the present study, conventionally fractionated volumetric arc therapy (VMAT) and hypofractionated stereotactic body radiotherapy (SBRT) modalities were aimed to compare in terms of side effects and quality of life (QOL) in patients with localized prostate cancer.

Patients and Methods: Patients who admitted to I.U. Institute of Oncology with a diagnosis of localized prostate cancer during the period from March 2010 to December 2013 were included into the study. Patients received radical RT with dose schedules of either 33.5 Gy/5 fr for SBRT or 75.6 Gy/35 fr for VMAT. Acute and late side effects of treatment were evaluated according to CTCAE version 4. IPSS and EORTC QOL-PR25 forms were used to assess quality of life at baseline, end of treatment and during follow-up.

Results: Of the 48 patients (28 SBRT, 20 VMAT) who were included into the study, 40 (20 SBRT, 20 VMAT) were evaluated for their QOL status. All demographic and pathological features including median age of the patients, clinical manifestations, and the risk groups were found to be similar between treatment groups. PSA control rates were %100 in both arms during the follow up with a median of 23 months. PSA nadir values were detected to be 0.5 ng/dl in both arms. PSA bounce was observed in 43% and 50% of patients in SBRT and VMAT arms, respectively. The magnitude of PSA bounce value was significantly higher in SBRT arm compared with VMAT (0.8 ng/dl vs. 0.1 ng/dl, $p=0.01$). PSA decline rate in VMAT arm was found to be significantly higher than in SBRT arm ($p = 0.028$).

Grade 3 rectal toxicity was not observed in any of the treatment arms. Although Grade 3 urinary side effects were not seen in patients treated with VMAT technique, 3 patients (10.7%) in SBRT arm with a history of TURP before RT experienced Grade 3 urinary toxicity.

No significant difference was observed between the two arms concerning sexual activity functioning and sexual functioning scores whereas the scores at 10.5 and 13.5 months were found to be significantly decreased compared with baseline in both treatment arms. SBRT and VMAT arms did not differ significantly regarding urinary, incontinence, bowel symptom scores and IPSS obstruction scores. The magnitude of increase in IPSS scores at the end of the treatment compared with baseline were detected to be significantly higher in VMAT arm than SBRT arm ($p=0.046$). The decrease in hormonal symptom scores at 4.5, 10.5 and 13.5 months compared with baseline was detected to be significantly higher in VMAT arm than SBRT arm ($p=0.007$, $p=0.027$, and $p=0.021$, respectively).

Conclusion: Both SBRT and VMAT treatments were highly successful in terms of PSA control. QOL assessment were found to be mostly similar between treatment modalities. Grade 3 urinary toxicities might be eliminated with careful patient selection for SBRT technique.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde tanı konan en sık solid tümördür. Lokalize prostat kanserinin tedavisinde izlem, aktif izlem, cerrahi, brakiterapi, kriyoterapi, yoğunluğu arttırılmış odaklanan ultrasonografi(HIFU) gibi, kendine özgü yan etkileri olan birçok farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır. Ayrıca, düşük, orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarında yapılan eksternal radyoterapi (EBRT) ile de biyokimyasal kontrol oranları artmıştır [1, 2]. Prostat kanserine bağlı ölümler, 1994'ten 2001'e kadar her yıl %4.1 oranında azalmaktadır. Öte yandan, prostat kanseri hastalarının beklenen sağ kalımı, en az aynı yaştaki genel popülasyonunki kadar iyidir [3]. Bu nedenle, özellikle yaşlı hastaların prostat kanserinden ziyade, eşlik eden birçok komorbid hastalık nedeniyle öleceği gerçeği akılda tutulmalıdır. Ancak tedavideki bu yüksek başarı oranının, tedavinin beraberinde getirdiği yan etki oranına karşı tartılması gerekmektedir.

1990'lara kadar, standart 2 boyutlu planlama sistemiyle, toksisite nedeniyle 70 Gy'e kadar olan sınırlı dozlar kullanılabiliştir. 1990'larda ise, 3 boyutlu planlama teknikleri geliştirilmiştir. Bu sayede doz artırma çalışmaları başlamış ve doz eskalasyonun etkinliği, birçok randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Sonuçlar, yüksek dozların yüksek PSA kontrolü sağlarken, başlıca rektal kanama şeklinde olan, artmış toksisiteyi de beraberinde getirdiği şeklinde olmuştur [1, 2, 4]. Modern teknoloji sayesinde normal dokular için yapılabilen doz kısıtlamaları ile terapötik indeks oldukça yükselmiştir. İlerleyen dönemlerde geliştirilen yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve sonrasındaki görüntü eşliğinde radyoterapi (IGRT) ile birlikte, hem toksisite oranları azalmış, hem de lokal kontrol oranları artmıştır [5, 6].

Yapılan birçok dozimetrik çalışmada, hedef organ kapsamı, konformite indeksi, homojenite indeksi, risk altındaki organların aldığı doz, verilen MU ve akut toksisiteler açısından volumetrik ark terapisi (VMAT) tekniğinin, IMRT tekniğine göre daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir [7-9]. Bu nedenle, ark tedavisi için altyapısı olan merkezlerde, IMRT yerine VMAT kullanımı yaygın hale gelmiştir.

Prostat kanser hücrelerinin α/β oranı yaklaşık olarak 1.5 olduğu için, teorik olarak hipofraksiyonasyon ile terapötik indeksin arttırılabileceği düşünülmektedir. Buradan yola çıkılarak, lineer akseleratör (LINAC) veya robotik tabanlı stereotaktik beden radyoterapisinin

(SBRT) etkinliğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. SBRT konsorsiyumunda, medyan 36.25Gy (35–40Gy) / 4-5 fr non-coplanar robotik SBRT uygulanmış, 1100 lokalize prostat kanserli hasta sonuçları bildirilmiştir. 3-yıllık medyan takip sonunda, 5-yıllık biyokimyasal relapsız sağkalım (bRFS) düşük, orta, yüksek riskli hastalarda sırasıyla %95, %84 ve %81 olarak tespit edilmiştir [10]. Uzun dönem takip ile tedavi sonrası görülen benin PSA sıçramalarının (PSAs) nüksten ayırt edilebilmesi sayesinde, bRFS'ın düşük riskte %99, orta riskte %93 olduğu anlaşılmıştır [11].

Hem VMAT hem de SBRT tedavilerinin kendilerine özgü teorik üstünlükleri bulunmaktadır. Ancak, SBRT tedavisinin VMAT tedavisine göre toplam tedavi sresinin çok daha kısa olması, hem tedavi yapılan merkez, hem de hasta açısından en büyük avantajlarından biridir. Her iki tedavi yönteminin de etkinliği çalışmalarla gösterilmiş olsa da, SBRT tedavisinin takip süreleri fraksiyonasyone tedaviler kadar uzun değildir. Bu durum, yan etkiler açısından hem akut hem de geç dönem takipleri önemli hale getirmektedir.

Günümüzde tedavi başarısı kadar, hasta tatmini ve hayat kalitesi de önemli konular haline gelmiştir. Kontrol oranı yüksek ve uzun sağkalım beklenen prostat kanserinde, tedavi toksisitesi ve hastaların hayat kalitesi, farklı tedavi seçeneklerinden hangisinin seçileceği konusunda belirleyici faktörlerin başında gelmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada VMAT veya SBRT ile tedavi edilen lokalize prostat kanserli hastaların, PSA kontrolü, tedaviye bağlı yan etkiler ve hastaların hayat kaliteleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri erkeklerdeki en sık kanser türüdür. Bunun nedeni PSA taramasının yapılmasıyla birçok erken evre prostat kanserinin yakalanabilmesidir. 2014 yılında 23.3000 yeni tanı konmuş vaka bulunmaktadır ve bu erkeklerdeki yeni kanserlerin %27'sini oluşturmaktadır [12]. Prostat kanserine bağlı ölümler, 1994'ten 2001'e kadar her yıl %4.1 oranında azalmaktadır. 2014 yılında prostat kanserine bağlı 29.480 ölüm gerçekleşmiştir [12]. Bu düşük ölüm oranı, toplumdaki erken teşhis konusundaki farkındalığın ve etkin tedaviler sayesinde hastalık kontrolünün artmasıyla açıklanabilir. Ancak, erken tanı ve beklenen yaşam süresini tehdit etmeyen prostat kanserinin tedavisi, gereksiz yan etkiler, hayat kalitesinde bozulma ve sağlık maliyetlerinde artışı da beraberinde getirebilmektedir. Bu nedenle tedavi uygulama endikasyonu ve uygulanacak tedavi modalitesinin seçimi prostat kanserinde en önemli konulardan biridir.

2.2. PROSTAT ANATOMİSİ

Prostat bezi, Yunanca προστάτης, prostates, "koruyucu", "gardiyan" anlamına gelmekte olup, erkek üreme sisteminin bir tubuloalveolar ekzokrin bez komponentidir.

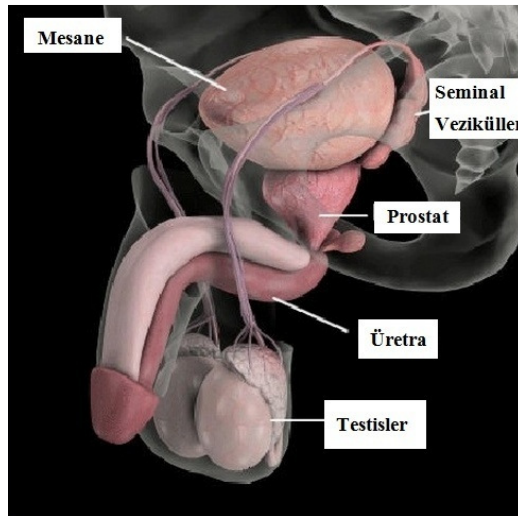
2.2.1. Embriyonel Gelişimi

Prostat bezi ürogenital sinüsten tomurcuklanan bir dokudan oluşmaktadır. Çevredeki mezenkimin içine doğru büyüyen üretranın prostatik segmentinin epitelyal çıkıntılarında prostat bezi gelişmektedir. Embriyonun büyümesi sırasında, 10. haftada bu büyüme ve dallanmalar başlamakta; 12. haftada prostat loblarını oluşturan 5 grup tübül yapısı oluşmaktadır. Birinci grup orta lobu, ikinci ve üçüncü gruplar sağ ve sol yan lobları, dördüncü grup üretranın tabanından başlayan arka lobu, beşinci grup ise ön lobu oluşturmaktadır. Endoderm glanduler epitele, mezenkim ise stroma ve yumuşak kaslara diferansiye olmaktadır [13].

2.2.2. Makroskopik Anatomisi

Yetişkin erkeklerde normal prostat bezinin ortalama ağırlığı yaklaşık 11(7-16) gram, 4 cm genişliğinde, 3 cm uzunluğunda ve 2 cm derinliğindedir [14]. Bez, simfizis pubisin posteriorunda, perineal membranın superiorunda, mesanenin inferiorunda, rektumun anteriorunda yerleşimlidir. Mesanenin altında üretrayı çevreler ve rektal muayene sırasında hissedilebilir. Prostat içinden geçen üretra bölümüne prostatik üretra denilir ve iki ejakülatuar kanalla birleşir. Prostatın tabanı mesane ile devamlılık halindedir. Prostat bezi dış üretral sfinkterin öncesinde, mesanenin apeks kısmında biter. Sfinkter, membranöz üretra ve prostatı çevreleyen bir dikey konumlu boru şeklinde bir kılıftır.

Prostat bezi kollajen, elastin ve büyük miktarda düz kastan oluşan bir kapsül ile çevrelenmiştir. Prostat bezi levator aninin puborektal bölümü ile çevrilidir. Seminal veziküller mesanenin altında, prostatın superiorunda ve yaklaşık 6 cm uzunluğundadır. Seminal veziküller prostat girmeden önce, ejakülatuar kanalı oluşturmak üzere ilgili duktus deferense katılır [15] .



Şekil 2.2.2.1. Prostat glandının yerleşimi ve komşulukları

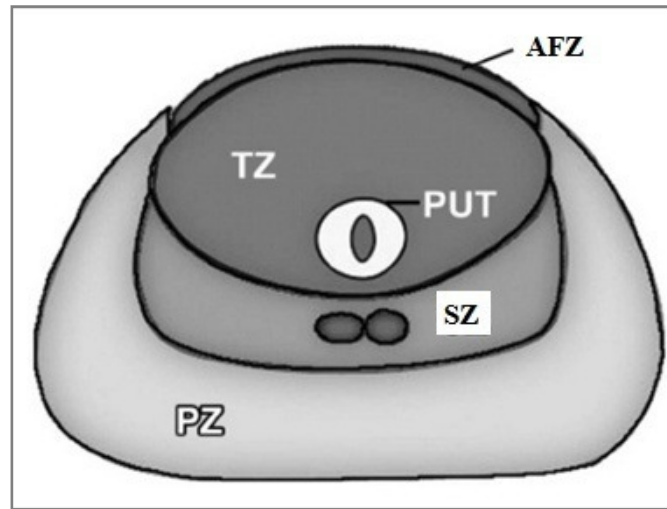
2.2.3. Mikroskopik Anatomisi

Prostat yaklaşık olarak 50 lobülünden oluşur. Destek dokusu, kontraksiyon sağlayan sempatik sinirlerle innerve edilen yumuşak kas fibrillerini içerir. Glandüler dokusu ise, üretra çevresinde konsantrik olmak üzere tubuloasiner glandlardan oluşur. Prostatın ana glandları, bezin 2/3 perifer

kısımında konumlanır ve yaklaşık 20 adet uzun ejakülatuar kanal aracılığıyla distal üretraya dökülür. Prostat kanseri ise bu glandlardan köken alır. Bezin iç 1/3'ü, kısa üretral sinüslerle direne olan submukozal glandlardan oluşur. Mukozal ve submukozal glandların boyutları yaşla artar. Glandular epitel pseudo-tabakalı yapıda iken, kanallar transizyonel epitelyum ile döşelidir.

2.2.3.1.Prostat Bezinin Zonal ve Lobal Anotomisi

Prostat zonlar veya loblarla olmak üzere iki yolla bölünebilir. Şekil 2.2.3.1.1. ve Tablo 2.2.3.1.2. de prostat bezinin zonlarının ve Tablo 2.2.3.1.3.de ise loplarının yerleşimi ve tanımlamaları yapılmıştır.



Şekil 2.2.3.1.1.Prostat bezinin zonları

Tablo 2.2.3.1.3.Prostat bezinin loplarının tanımlamaları

İsim	Tanım
Anterior lob (veya isthmus)	Kabaca transizyonel zona karşılık gelir.
Posterior lob	Kabaca periferik zona karşılık gelir
Lateral loblar	Tüm zonları çevreler.
Median lob (veya orta lob)	Kabaca santral zona karşılık gelir.

Tablo 2.2.3.1.2.Prostat zonlarının tanımlamaları

İsim	Gland(%)	Tanım
Periferal zon (PZ)	Gençlerde %70	Distal üretrayı çevreleyen, prostatın posteriorunu oluşturan subkapsüler bölümdür. Prostat kanserlerin yaklaşık %70-80'i buradan kaynaklanır [10][11].
Santral zon (CZ)	Yaklaşık %25	Bu zon ejakulatuar kanalları çevreler. Prostat kanserinin yaklaşık %2.5'i buradan kaynaklansa da, buradan çıkan kanserler daha agresif ve seminal vezikülleri invaze etmeye daha meyillidir [12].
Transizyon zonu (TZ)	Pubertede 5%	Prostat kanserlerinin yaklaşık %10-20'si buradan köken alır.Proksimal üretrayı çevreleyen, yaşam boyunca büyümeye devam eden ve BPH hastalığından sorumlu olan zondur [10][11].
Anterior fibro-muscular zon (AFZ)	Yaklaşık 5%	Glandüler komponentlerden fakir, kas ve fibröz dokudan oluşan zondur.

2.2.4. Damarları ve İnervasyonu

Arterleri: İnternal iliak arterin dalları olan internal pudental, inferior vezikal ve orta rektal arterlerden beslenir.

Venöz Drenajı: Kapsül ve fasyalar arasında yer alan venler, prostatik venöz pleksusu oluşturur ve internal iliak venlere dökülür. Ayrıca, vezikal venöz pleksus ve vertebral venöz pleksuslarla bağlantılar kurar. Lomber vertebral kemik metastazlarının sık olması bu bağlantılarla açıklanır.

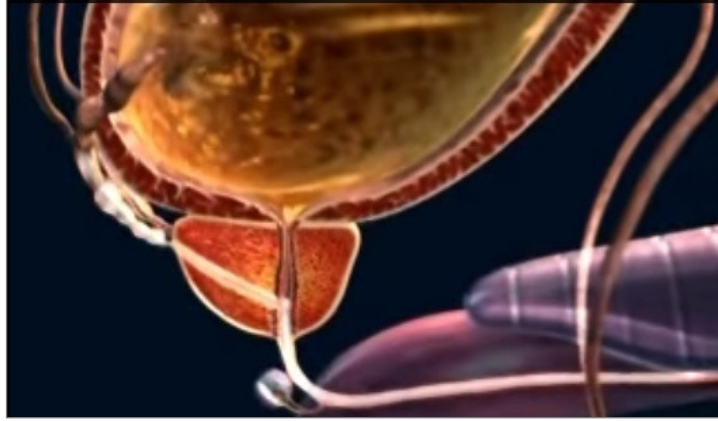
Lenfatik Drenajı: Primer olarak obturator ve internal iliak lenfatik kanallara drene olur.Ayrıca external iliak, presakral ve paraaortik lenf nodları ile de bağlantıları vardır.

İnervasyonu: Pelvik splanchnik sinirlerden köken alan parasempatik lifler ve inferior hipogastrik pleksuslardan köken alan sempatik liflerle innerve olur.

2.3. PROSTAT BEZİNİN FONKSİYONLARI

2.3.1. Ejakülasyondaki Fonksiyonu

Prostat bezinin fonksiyonu, spermatozoa ve seminal vezikül sıvısı ile birlikte semenin yaklaşık %30'unu oluşturan alkali bir sıvı salgılamaktır. Semen alkali olması vajinal yolun asiditesini nötralize ederek spermin yaşamının uzamasını sağlar [16]. Prostatik sıvı spermatozoalarla beraber ejakülasyonun ilk bölümünde dışarı atılır. Bu sıvıyla beraber atılan spermlerin motilitesi daha iyi, yaşamı daha uzun ve genetik materyali daha iyi koruma özelliğine sahiptir. Prostat bezi ayrıca ejakülasyon sırasında semenin atılmasına yardım eden bazı yumuşak kaslar içerir. Spermler, ejakülasyon sırasında prostatın yanında yerleşimli olan ejakülatuar kanallarla duktus deferensten üretraya geçerler [16].



Şekil 2.3.1.1. Ejakülasyon sırasında internal sfinkterin kasılarak semenin mesaneye kaçışının engellenmesi

2.3.2. Kontinanstaki Fonksiyonu

Üriner kontinansın kontrol mekanizması, birçok koordineli olayı gerektirir. İlk mekanizma fonksiyonel bir internal sfinkter içeren intakt mesane boynudur. Bulbar üretra proksimali ve seminal kollikulus distalinde, üretral duvar yumuşak kas ve elastik dokularla beraber, eksternal üretral sfinkteri oluşturur. Kontinansın 3. komponentini levator ani kası oluşturur. Aktif kontinans; prostat apeksini, membranöz üretrayı ve eksternal üretral sfinkteri çeviren levator ani kasının istemli kasılması ile kontrol edilir. Eksternal üretral sfinkter, prostatın eksternal yüzeyinden perineal membrana yayılan silindirik kastan oluşan yapıdır. İnternal sfinkter ise, seminal kollikulusta sonlanan mesane boynunun sirküler yumuşak kas uzanımıdır [17].

2.4. PROSTAT KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Prostat kanseri epidemiyolojisinde hormonal, beslenme ve yaşam tarzı ile genetik faktörleri de içeren karmaşık bir süreç rol oynamaktadır. Yaş, aile hikayesi, etnik köken prostat kanserinde değiştirilemeyen risk faktörleridir. Ayrıca seks steroidleri, insülin benzeri büyüme faktörü ve vitamin D de prostat kanser gelişiminde etkili olan endokrinolojik faktörler arasındadır [18].

Prostat kanseri için en güçlü risk faktörü yaştır. Hastaların çoğunluğunu 65 yaş üzeri bireyler oluşturmaktadır. ABD’de medyan tanı yaşı 71 olarak bulunmuştur [19]. Hastalar ırk açısından değerlendirildiğinde, ABD’ de Afrikan Amerikalılarda beyazlara kıyasla prostat kanseri görülme olasılığı 1.6 kat, ölüm riski 2.3 kat daha yüksektir [19]. Aile öyküsü de bir diğer risk faktörüdür; babasında veya erkek kardeşinde prostat kanseri olan birinin prostat kanseri olma riski, aile hikayesi olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksektir [20].

Hayvansal kaynaklı yağlar prostat kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Kişi başına düşen yağ tüketimi ile prostat kanseri gelişme olasılığı ve mortalite arasında doğrusal bir bağlantı olduğu gösterilmiştir [21]. Farklı popülasyonlarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında, yağlı yiyecekler, kırmızı et ve süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı yağlar ile prostat kanserinin oluşumundaki ilişki gösterilmiştir [22].

2.5. PROSTAT KANSERİ EVRELEMESİ VE RİSK GRUPLARI

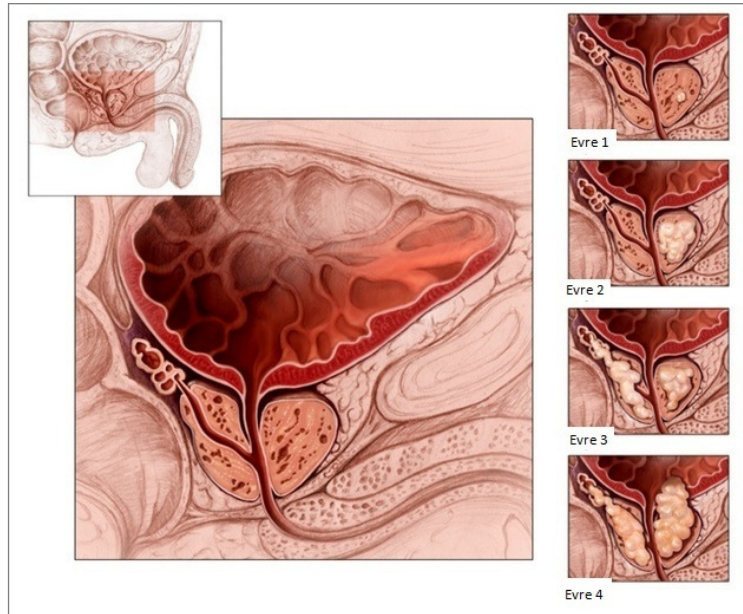
Prostat kanseri evrelemesinde kullanılan TNM klinik evrelemesi Tablo 2.5.1.de, anatomik evreleme ve prognostik gruplar Tablo 2.5.2. ve Şekil 2.5.3. de, risk grupları ise Tablo 2.5.4.de gösterilmiştir.

Tablo 2.5.1. Prostat kanserinin klinik TNM evrelemesi

Primer tümör (T)(Klinik)
Tx: Primer tümör saptanamamakta T0: Primer tümör yok Tis: Karsinoma in situ (intraepitelyal veya lamina propria invazyonu) T1: Görüntülemelerde saptanamayan veya palpabil olmayan klinik olarak gözlemlenemeyen tümör T1a: Rezeke edilen dokunun $\leq 5\%$ inde tümörün insidental olarak histolojik bulgusu T1b: Rezeke edilen dokunun $> 5\%$ inde tümörün insidental olarak histolojik bulgusu T1c: Tümörün iğne biyopsisiyle saptanması (örn. Yüksek PSA düzeyi nedeniyle) T2: Prostata sınırlı tümör* T2a: Bir lobun $\leq 1/2$'sini invaze eden tümör T2b: Bir lobun $> 1/2$'sini invaze eden ancak her iki loba yayılmamış olan tümör T2c: Her iki lobu invaze eden tümör T3: Kapsül dışına taşmış tümör** T3a: Ekstrakapsüler yayılım (unilateral veya bilateral) T3b: Seminal vezikül(ler)i invaze eden tümör T4: Fikse tümör veya seminal veziküller dışındaki mesane, levator kaslar ve/veya pelvik duvar gibi komşu organları invaze eden tümör *Not: Bir veya her iki lobta iğne biyopsisiyle saptanan, ancak palpabil olmayan veya görüntülemelerde kesin bir şekilde ayırt edilemeyen tümör T1c olarak sınıflandırılır. ** Not: Prostatik apeks içine invazyon veya prostatik kapsül içine (ancak dışına olmayan) invazyon T3 olarak değil, T2 olarak sınıflandırılır.
Bölgesel Lenf Nodları (N)(Klinik)
Nx: Rejyonel lenf nodu saptanamamakta N0: Tutulu lenf nodu yok N1: Rejyonel lenf nod(lar)ında metastaz
Uzak Metastaz (M)*
M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var M1a: Nonrejyonel lenf nod(lar)ında metastaz M1b: Kemik metastaz(lar)ı M1c: Diğer bölgelere metastaz($\pm$ kemik metastazı)

Tablo 2.5.2. Prostat kanserinde belirlenen anatomik evre ve prognostik grup sınıflaması

Grup	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA<10	Gleason≤6
	T2a	N0	M0	PSA<10	Gleason≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA<20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA≥10 <20	Gleason≤6
	T2a	N0	M0	PSA<20	Gleason≤7
	T2b	N0	M0	PSA<20	Gleason≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA≥20	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	Herhangi PSA	Gleason≥8
III	T3a-b	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
IV	T4	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi Gleason

**Şekil 2.5.3. Prostat kanseri T evresi**

Tablo 2.5.4.Prostat kanseri risk grupları

Risk Grubu	Klinik Lokalize				Lokal İleri
	Çok Düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok Yüksek
T	T1c	T1-T2a	T2b-T2c veya	T3a veya	T3b-T4
Gleason Skoru	≤6	≤6	7 veya	8-10 veya	Primer patern 5
PSA	<10 ng/ml	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	>20 ng/ml	
+Biyopsi Odağı	<3, her odakta ≤%50 kanser	-	-	-	>4 odakta Gleason skoru 8-10
PSA Dansitesi	<0.15 ng/ml/g	-	-	-	
5-10 yıllık bRFS	%85-95	%75-90	%50-85	%80-85	%60
5-10 yıllık sağkalım	>97	>95	%85-90	%60	%20

2.6. LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Lokalize prostat kanserli hastaların tedavisinde EBRT'nin yanı sıra izlem, aktif izlem, cerrahi, brakiterapi, kriyoterapi, yoğunluğu arttırılmış odaklanan ultrasonografi (HIFU) gibi, kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları olan, birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır.

İzlem, PSA değeri ve muayenede progresyon veya palyatif tedavi gerektirecek semptom gelişimi gözlemlemek amacıyla prostat kanserinin seyrinin takip edilmesidir. İzlemin amacı, prostat kanserinin ölüme veya belirgin morbiditeye yol açmasının beklenmediği durumlarda, nonküratif tedavilerin önüne geçerek hayat kalitesinin muhafaza edilmesidir. İzlemin en büyük avantajı, gereksiz definitif tedavinin veya ADT'nin olası yan etkilerini engellemesidir. İzlem genellikle, prostat kanserinden riskli birçok komorbiditesi olan yaşlı hastalar için uygulanmaktadır. Johansson ve ark. T0-2 prostat kanserli hastaların, tanıdan 15 yıl sonra, sadece %13'ünde metastaz geliştiğini ve %11'inin prostat kanserinden öldüğünü bildirmişlerdir [23]. Bu durum, izlemin ileri yaş hastalar için mantıklı bir seçenek olduğunu göstermektedir. İzlem, 6 ayda bir PSA ve rektal muayeneyi içermektedir; ancak tekrarlayan biyopsiler yapılmamaktadır. Semptom gelişimi halinde veya gelişme riski arttığında hastalara palyatif ADT başlanabilmektedir.

Aktif izlem, kanserin progresyonu halinde tedavi girişiminde bulunulması amacıyla hastalık seyrinin takibidir. İzlemden farkı, gereksiz tedavi ve olası yan etkilerini önlemek amacıyla yavaş

ilerleyen prostat kanserli daha genç hastalara uygulanmasıdır. Bu hasta grubunun daha uzun yaşam beklentisi olduğu için, hastalar yakından takip edilmeli ve progresyon belirtisi olması halinde, kür şansının kaçırılmaması için tedavi uygulanmalıdır. Aktif izlem genellikle, çok düşük risk prostat kanserine sahip ve yaşam beklentisi ≤ 20 yıl olan hastalar için tercih edilmektedir. Aktif izlem, klinik gereklilik olmadığı takdirde 6 ayda bir PSA takibi ve 12 ayda bir rektal muayeneyi içermektedir. Ayrıca, başlangıçta <10 adet biyopsi örneğinin alınmış olması veya muayene ile biyopsi uyumsuzluğu durumunda, 6ay içinde biyopsi tekrarlanmalıdır. Muayenede değişiklik veya PSA değerinin yükselmesi durumunda prostat biyopsisinin tekrarı düşünülmelidir. Bu durumlar dışında yıllık biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Toronto grubunun 450 hastadan oluşan aktif izlem grubunda, sadece 3 hasta prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Medyan 6.8 yıllık takip sonucunda, genel sağ kalım %78.6 ve prostat kanserine özgü sağ kalım %97.2 olarak bulunmuştur. Hastaların %30'unda takipte progresyon saptanmış ve bu hastalar çeşitli tedavi yöntemleriyle tedavi edilmiştir [24].

Prostat kanserinin bir diğer tedavi yöntemi, radikal prostatektomidir (RP). RP, tümörün klinik olarak prostata sınırlı olduğu hastalara uygulanabilmektedir. Ancak, olası perioperatif morbidite nedeniyle RP yaşam beklentisi ≤ 10 yıl olan hastalara uygulanamamaktadır. Stephenson ve ark. RP yapılmış hastalarda, 15yıllık prostat kanserine özgü mortalite oranının %12, bu oranın düşük riskli hastalar için ise %5 olduğunu bildirmişlerdir [25]. Öte yandan, EBRT ve RP'i karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır.

Brakiterapi prostat kanserinin bir diğer radikal tedavi yöntemidir. Düşük doz hızlı (LDR) ve yüksek doz hızlı (HDR) olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilmektedir. Tek başına brakiterapi ile tedavi, ancak prostata sınırlı hastalar için uygundur. Prostat dışı yayılım riski olan olgularda EBRT ile kombine olarak uygulanmaktadır. Prostat hacmi 50cc'den büyük, yaşam beklentisi <5 yıl, daha önce TURP yapılmış ve kanama öyküsü olan olgularda LDR brakiterapisi kontrendikedir. Mesane boynu tutulumu ve üriner obstrüksiyon olan, rektum-prostat mesafesi <5 ml ve anesteziye uygun olmayan hastalarda ise HDR uygulanamamaktadır [26, 27]. Sadece EBRT uygulanan hasta grubunda 5-12 yıllık bRFS'nin %93-71 arasında olduğu bildirilmiştir. İmpotansın ise tek başına kalıcı brakiterapi uygulanan hastalarda 3 yılda %79, 6 yılda %59 olduğu bildirilmiştir [28, 29].

Kriyoterapi lokal olarak dondurma yöntemiyle tümör dokusuna hasar vererek etki eden minimal invazif bir tedavi yöntemidir. Düşük risk hastalarda 5 yıllık bRFS %65 - %92 arasında bildirilmiştir. Donnelly ve ark. T2-3 hastalığı olan 244 prostat kanseli hastayı kriyoterapi ve RT kollarına randomize etmişlerdir. Bütün hastalara neoadjuvan ADT uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, 3 yıllık genel ve hastalıksız sağ kalım açısından 2 grup arasında fark bulunmamıştır, ancak kriyoterapi alan hastalarda seksüel disfonksiyon daha sık olarak saptanmıştır [30].

2.6.1. Lokalize Prostat Kanserin Tedavisinde Eksternal Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinde EBRT başlıca tedavi yöntemlerinden biridir. 1900'lü yılların başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. RT'nin prostat kanserinde ilk uygulamaları brakiterapi şeklinde olmuştur [31]. Ancak, son 30 yıldaki RT teknolojisindeki gelişmelerle beraber, kullanım sıklığı daha da artmıştır. 1950'lerde derin dokulara nüfus edebilen megavoltaj tedavi aletleri geliştirilmiştir. 1980'lerden sonra, megavoltaj tedavi aygıtlarına yazılım programları ve görüntüleme aletlerinin entegre edilmesiyle 3 boyutlu konformal RT, IMRT ve IGRT, konvansiyonel tekniklerin yerini almıştır.

PSA öncesi dönemdeki ilk EBRT serilerinde hastalıksız sağ kalım sonuçları 5 yılda %53-74, 10 yılda ise %34-52 arasında değişmekte olduğu görülmektedir [32]. RTOG'nin RT uygulanan 1557 olgu ile yaptığı prognostik faktörlerin belirlendiği çalışma sonucunda, hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplandırılmıştır [33]. Bu dönemden itibaren hastalara prognostik faktörlere göre EBRT uygulanmaya başlanmıştır.

1990'lara kadar, hastalar 2 boyutlu yöntemle, box tekniği kullanılarak ışınlanmıştır. Bu yöntemle prostata verilebilen maksimum doz 66-70 Gy arasında olup, T1-2 olgular için 10 yıllık sağ kalım yaklaşık %60 oranında kalmıştır [34]. Bu dönemde yapılan doz yükseltme çalışmalarının yüksek yan etkilerle sonuçlanması nedeniyle, 2 boyutlu EBRT ile yüksek dozlara çıkılamayacağı anlaşılmıştır [35, 36]. Daha sonraki yıllarda, planlama BT'sinin RT'ye entegre edilmesiyle, 3 boyutlu konformal RT tekniği geliştirilmiştir. 1990'lı yılların sonlarında ise hareketli ve çok yapraklı kolimatörlerin aracılığıyla IMRT tekniği geliştirilmiştir. Yeni teknolojilerle beraber, 2000-2008 yılları arasında birçok randomize doz yükseltme çalışması yapılmıştır [37-40]. Bu çalışmalar sonucunda, bPFS'de %10-20 artış saptanırken, genel sağ kalım avantajı sağlanamamıştır. Çalışmaların sonuçlarına göre, hem lokal hem de biyokimyasal kontrol

için, en düşük dozun ≥ 74 Gy olması gerektiği anlaşılmıştır. Zelefsky ve ark. 64.8-86.4 Gy RT uygulanan hastaları karşılaştırmışlardır. Buna göre orta riskli hastalarda ≥ 75.6 Gy alan hastalarda ≤ 70.2 Gy alanlarda göre 5 yıllık biyokimyasala kontrol anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%67'e karşılık %43, $p=0.008$). 81 Gy uygulanan hastalarda biyopside canlı hücre saptanma olasılığı %10 iken 75.6 Gy uygulananlarda %23 olarak bulunmuştur [41]. Bu nedenle, PSA değeri >10 ng/ml olan hastalarda en az 78 Gy doz verilmesi önerilmektedir.

2.7. EKSTERNAL RADYOTERAPİDE FRAKSİYONASYON

EBRT Konvansiyonel fraksiyonasyonlu (1.8-2 Gy / fr) , ılımlı hipofraksiyonasyone ($>2 - 3.5$ Gy / fr) ve ileri hipofraksiyone (6-10 Gy / fr) rejimler şeklinde uygulanabilmektedir.

2.7.1. Konvansiyonel Fraksiyonasyonlu Radyoterapi (KFRT)

KFRT'nin teorik olarak tümör hücrelerinin radyosensitizasyonunu arttıran birçok avantaja sahiptir. Bu avantajlar şöyle sıralanabilir;

1)Redistribüsyon: Tümör hücrelerinin hücre döngüsünün daha radyosensitif olduğu fazlara geçişine izin verilmesi

2)Reoksijenizasyon: Oksijen seviyesinin hücrelerde artışına izin verilerek RT'nin daha etkili olmasının sağlanması

3)Repair: Daha çok hücrenin subletal hasardan tamir edilmesini izin verilmesi

Ancak prostat kanseri tedavisinde FRT'nin bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Doz artırımının değerlendirildiği ve biyokimyasal kontrolün düzeldiğinin gösterildiği birçok çalışmada tedavi süresi 45 fraksiyonda, 9 haftada olacak kadar uzun sürmektedir [42, 43, 39, 40]. Ayrıca FRT genellikle erken dönem rektal toksisite ve bazen geç rektal üriner, seksüel toksisite ile ilişkili bulunmuştur.

2.7.1.1. 75.6 Gy / 35 fr EBRT rejimi ve VMAT tekniği

EBRT, erken ve lokal ileri hastalarda definitif tedavi olarak kullanılmaktadır. Yüksek dozların daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çoğunluğunu orta ve yüksek riskli hastaların oluşturduğu MD Anderson merkezinin randomize kontrollü çalışmasının güncel sonuçlarında, 78 Gy/39 fr alan hastalar 70Gy/35fr uygulanan hasta grubuyla kıyaslandığında, 5 yıllık bRFS'nin daha iyi olduğu gösterilmiştir (%78'e karşılık %59, hastalar ADT almamışlardır). Hastalar PSA değerlerine göre sınıflandırıldığında, PSA>10 olan hastaların 10 yıllık prostat kanser mortalitesinin, yüksek doz kolunda daha düşük olduğu görülmüştür (%15'e karşılık %2, p=0.03). Yüksek doz alan kolda, $\geq$ grad 2 GİS toksisitesinin daha yüksek (%26'ya karşılık %13), GÜS yan etkisinin daha düşük (%8'e karşılık %13) olduğu tespit edilmiştir [42].

Zietman ve ark. 3D konformal foton RT sonrası proton boostunun değerlendirildiği, Massachusetts General Hospital (MGH)/Loma Linda trial (PROG 95-09) ortak çalışmasının güncel sonuçlarını bildirmişlerdir [39]. Bu çalışmada T1b-2b, PSA<18 ng/ml olan hastalar, 50.4 Gy sonrası 19.8 veya 28.8 GyE, totalde 70.2 GyE'e karşılık 79.2 GyE kollarına randomize edilmiştir. 8.9 yıllık medyan takip sonunda, bFRS yüksek doz kolunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (biyokimyasal başarısızlık %32.4'e karşılık %16.7, p<0.0001). Her iki koldaki hastaların %2'sinde $\geq$ grad3 GÜS, yüksek koldaki hastaların ise %1'inde $\geq$ grad3 GİS toksisitesi gözlemlenmiştir. Ancak MGH/Loma Linda çalışmasında, doz PTV'e tanımlanırken; MD Anderson çalışmasında doz izocenter'e tanımlanmıştır. MD Anderson çalışmasında izocenter 78Gy'e tanımlandığında, PTVnin aldığı doz yaklaşık olarak 75.6 Gy'e denk gelmektedir. Bu nedenle PTV'e 75.6-79.2 Gy arasında dozlar uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızda uyguladığımız 75.6 Gy/36 fr dozu, 78 Gy/39 fr dozuna eşdeğerdir.

Yapılan birçok dozimetrik çalışmada, hedef organ kapsaması, konformite indeksi, homojenite indeksi, risk altındaki organların aldığı doz, verilen MU ve akut toksisiteler açısından VMAT tekniğinin IMRT tekniğine göre daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir [7-9]. Bu nedenle, çalışmamızda konvansiyonel fraksiyonasyonla RT yapılan grupta, IMRT yerine VMAT tekniğinin kullanılması uygun görülmüştür.

Chung ve ark. fiducial implantasyonu ile yapılan IGRT'nin sağladığı ek iyileşmeyi belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, prostat marjları 1cm'den 2-3 mm'ye düşürülmüştür. Bunun sonucunda Grad 2 rektal (%80'e karşılık %13) ve mesane (%60'a karşılık %13) toksisitesi sıklığında azalma olduğunu bildirmişlerdir [44]. Zelefsky ve ark. yakın zamanda yaptıkları retrospektif seri çalışmalarında, aynı dozda tedavi edilen, IGRT veya IMRT uygulanan hastalarda, IGRT ile daha düşük 3 yıllık Grad 2 geç üriner toksisite (%10.4'e karşılık %20, p=0.03) gözlemlenirken, rektal toksisitede bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (p=0.81)[5].

2.7.2. İlmli Hipofraksiyonasyonlu Radyoterapi

Birçok diğer kanser tipinin aksine, prostat kanser hücrelerinin α/β oranının düşük olması nedeniyle, hipofraksiyonasyon için ideal bir tümör çeşididir. Doz yükseltme çalışmalarının getirdiği PSA kontrolündeki artış nedeniyle, ileri doz yükseltme çalışmaları, çevre dokuların tolerans dozlarının sınırlı olmasından dolayı, hipofraksiyonasyon kullanılarak yapılması düşünülmüştür. Standart fraksiyonasyonda tipik olarak toplam 74-80 Gy günlük 1.8-2 Gy dozlarda uygulanmaktayken, hipofraksiyone rejimler 36.25 Gy/5 fr şekilde olacak kadar ileri düzeyde olabilir. İlmli hipofraksiyone rejimlerin araştırıldığı çalışmalar, 2000'li yılların ortalarında sonuçlanmıştır. Bu çalışmalarda, fraksiyon başına düşen dozların 2.5 - 2.75 Gy dozlar arasında değişmekte olduğu görülmektedir [45-47].

80 Gy/40 fr ile 62 Gy/20 fr rejimlerinin karşılaştırıldığı İtalyan ön sonuçlarında, 3 yıllık PSA kontrol oranları, sırasıyla %87 ve %79 (p=0.035) olarak bulunmuştur ve geç üriner ve rektal toksisite açısından fark olmadığı görülmüştür [48]. Dearnaley ve ark.'nın 3 kollu randomize çalışmasında, 74 Gy/37fr (n=153), 60 Gy/20fr (n=153) ve 57 Gy/19fr (n=151) rejimleri karşılaştırılmış ve medyan 50.5 aylık takip sonunda, yan etkiler açısından fark olmadığı görülmüştür [49].

İleri hipofraksiyone (fr büyüklüğü 6-10 Gy) rejimleri değerlendiren randomize çalışma sayısı, ılmli hipofraksiyonasyona göre daha azdır. Ancak hipofraksiyonasyonun etkinlik ve güvenliğini araştıran prospektif randomize çalışmalar devam etmektedir. Örneğin, Kanada çalışmasında 1200 hastadan oluşan kohortda 78 Gy/39 fr ile 60 Gy/20 fr rejimleri karşılaştırılırken, 800 hastadan oluşan Alman çalışmasında ise 78 Gy /39 fr ile 64.6 Gy/19 fr

rejimleri karşılaştırılmaktadır. İskandinav çalışmasında ise, 600 hastadan oluşan hasta grubunda 78 Gy/39fr ile 42.7 Gy/7 fr rejimleri karşılaştırılmaktadır [49]. 174 hastada 36.25 Gy/7 fr ile 51.6 Gy/12 fr rejimlerinin toksisite açısından değerlendirildiği RTOG 09-38 çalışmasında ise, hasta alınımı tamamlanmıştır. Bu nedenle önümüzdeki yıllarda hipofraksiyone rejimlerin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha geniş bilgiler elde edilecektir.

2.7.3. İleri Hipofraksiyonasyonlu Radyoterapi

α/β oranı, radyasyonun farklı dokular, doz ve fraksiyonasyon rejimlerini karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Bu oranın cilt, mukoza ve çoğu tümör için >10 Gy, geç yanıt veren yumuşak doku ve kaslar için 3-5 Gy olduğu düşünülmektedir. Mirabell ve ark. 5969 prostat kanserli hastanın sonuçlarını bildirdikleri çalışmasında, düşük, orta, yüksek riskli prostat kanserleri için α/β oranını sırasıyla 1.3, 1.6 ve 1.8 olarak hesaplanmıştır [50]. Bu sonuç tümör hücrelerinin fraksiyon başına yüksek doza daha duyarlı olduğunu ve hipofraksiyonasyonun teorik olarak terapötik oranı arttırabileceğini göstermektedir [51, 52] .

Yüksek α/β oranı olan dokular, düşük olanlara göre fraksiyonasyona daha az duyarlıdır. KFRT rejimlerinin asıl amacı, düşük α/β oranı olan, geç cevap veren dokuları korumaktır. Ancak, prostat kanser hücrelerinin, genelde geç cevap dokular için kabul edilen α/β oranından (~ 3) daha da düşük α/β değerine (~ 1.5) sahip olması, KFRT rejimlerinin prostat kanser hücrelerini de radyasyonun uzak dönem etkilerinden koruma riskini ve terapötik indeksi azaltma potansiyelini de beraberinde getirmektedir. Radyasyonun geç yan etkilerin en sık olduğu mesane ve rektum mukozasından prostat kanseri hücrelerinin α/β oranının daha düşük olması da, prostat kanseri tedavisinde hipofraksiyonasyone rejimlerin kullanımının önemini vurgulamaktadır [53, 54].

2007 yılında Madsen ve ark.ları, 40 lokalize prostat kanserli hastaya noncoplanar konformal alanlarla, altın fiducial aracılığıyla günlük lokalizasyon yapılarak, 33.5 Gy/5 fr (α/β oranı 1.5 olarak kabul edildiğinde 78Gy/39 fr eşdeğeri) RT uyguladıkları Faz II çalışma sonuçlarını bildirmişlerdir [55]. Çalışmalarında, medyan 41 aylık (21-60) takip sonunda, akut ve geç Grad 1-2 genitoüriner (GÜS) ve gastrointestinal (GİS) toksisiteleri sırasıyla %48.5 ve 45%;

%39 ve %37 olarak gözlemlenmiştir. Hastaların %23'ünde tedavi sonrası impotans gelişmiştir. Medyan PSA nadire (PSAn), çoğu <1 ng/ml olmak üzere, 18. ayda ulaşılmıştır. 2-yıllık bRPS %90 olarak bildirilmiştir [55]. Bu nedenle, çalışmamızdaki hastalara yüksek etkinliğe sahip olduğu gösterilmiş olan, 33.5Gy/5 fr RT şeması uygulanması uygun görülmüştür.

2.7.3.1. Lokalize Prastat Kanseri Tedavisinde SBRT

SBRT lineer akseleratör (LINAC) ve robotik tabanlı olmak üzere iki farklı yöntemle uygulanabilmektedir. Hem LINAC hem de robotik SBRT cihazlarında IGRT yapılabilir. Ancak, LINAC tabanlı SBRT'de tedavi sırasında IGRT yapılamazken, Cyberknife (CK) cihazının kullanıldığı robotik SBRT'de ise, RT uygulama sırasında tümör ve hasta hareketleri, anlık görüntü kılavuzluğu sistemi ve bilgisayar kontrollü robot teknolojisi yardımı ile anında izlenerek gerçekleştirilebilmektedir. Böylece tedavi sırasında anlık meydana gelen değişiklikler saptanarak düzeltilebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda SBRT'nin robotik tabanlı olarak uygulanması uygun görülmüştür.

SBRT uygulanan çalışmaların sonuçları Tablo 2.7.3.1.1 de özetlenmiştir.

Bu çalışmalardan, Oliai ve ark.'larının [56] orta-yüksek riskli hastalardan oluşan çalışmasında doz-cevap ilişkisi bildirilmiş olsa da (3-yıllık bRPS: 37.5 Gy/5fr alanlarda %100, 35-36.5 Gy/5 fr alanlarda %72, p=0.03), bu sonuç diğer çalışmalarda gösterilememiştir [11, 57, 58, 10, 59, 60].

2013 yılındaki SBRT konsorsiyumunda, medyan 36.25Gy (35–40Gy) / 4-5 fr non-coplanar robotik SBRT uygulanmış, 1100 lokalize prostat kanserli hasta sonuçları bildirilmiştir. Medyan 3-yıllık takip sonunda, 5-yıllık bRFS düşük, orta, yüksek riskli hastalarda sırasıyla %95, %84 ve %81 olarak tespit edilmiştir [10]. Uzun dönem takip ile, tedavi sonrası görülen benin PSAs'nın nüksten ayırt edilebilmesi sayesinde, bRFS'in düşük riskte %99, orta riskte %93 olduğu anlaşılmıştır [11].

Sadece Cyberknife (CK) cihazının kullanıldığı çalışmalara bakıldığında, bRFS'in %78.3 ile %100 arasında olduğu görülmektedir. Çalışmalardaki medyan başlangıç PSA değeri 4.9-8.3 ng/ml arasında olup, medyan 4-60 aylık takipler sonrasında tedavi sonrası 0.1-1.6 ng/ml'e

inmiştir. Total SBRT dozunun PSA cevabı ile ilişkisi bulunmadığı görülmektedir [61-63]. 35 Gy (5x7 Gy) ve 36.25 Gy (5x7.25 Gy) protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, PSA kontrolü açısından iki kol arasında fark saptanmamıştır [63]. Toplam 11 Faz I-II çalışmanın içerdiği 874 hastanın 11'inde klinik rekürrens saptanmıştır. Bu hastalardaki relaps, %72'sinde lokal nüks, %28'inde kemik metastazı şeklinde olduğu görülmektedir [64].

Prostat kanseri yavaş çoğalan bir malignitedir. Hipofraksiyone tedavilerde toplam tedavi süresindeki 1-2 haftalık fark, tüm tedavi 1 aydan daha kısa sürede tamamlandığından dolayı bRFS üzerinde etkisi olmayacağı düşünülmektedir [65, 66]. Ancak, tedavi süresinde küçük farkların toksisite üzerinde büyük etkisi olabilmektedir. Stanford'tan yapılan bir çalışmada, 36.25 Gy/5 fr tedavi şeması 5 gün ard arda veya 1'er gün arayla uygulanmıştır. Grad I-II geç yan etkiler, aralıklı tedavi kolda daha iyi olmak üzere, iki kol arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (GÜS için %56'a karşılık %17 ($p=0.007$). Ve GİS için %44'e karşılık %5 ($p<0.001$). Grad 3 toksisiteler açısından, olay sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilmekle birlikte, iki kol arasında fark bulunmamıştır (%6'a karşılık %2, $p=0.48$)[60]. Klinik gözlemimizde aralıksız uygulanan tedavi rejiminde, belirgin toksisite görülmediğinden hastaların tedaviye ara vermeden ard arda girmesi uygun görülmüştür.

Prostat SBRT çalışmalarında geç Grad 3 GİS ve GÜS toksisiteleri oranı %1-3 arasında bildirilmektedir [10]. 864 hastanın hayat kalitesi analizinin yapıldığı çok merkezli kohort çalışmada, üriner ve barsak parametrelerinde ilk 3 ayda düşüş, 6 aya kadar ise başlangıç değerlerine dönüş olduğu görülmüştür. Cinsel hayat kalitesinde ise, ADT kullanımı ve yaştan bağımsız olarak ilk 9 ayda bozulma olduğu tespit edilmiştir [59].

Tablo 2.7.3.1.1. SBRT çalışmalarının PSA kontrolü ve toksisite sonuçları

Yazar	Hasta N	Risk Grubu	Fr N	Total Doz	Medyan takip(ay)	PSA Kontrol	Erken G1-2 Rektal YE %	Erken G1-2 Üriner YE %	Geç G1-2 Rektal YE %	Geç G1-2 Üriner YE %
CK tabanlı çalışmalar										
Choi,2007[67]	44	D,O,Y	4	32-36	13	78.3	32	39	0	0
Fuller, 2008[61]	10	D,O	4	38	4	-	60	60	-	-
King, 2009[62]	41	D	5	36,25	33	100	48 (+%5 g3)	58(+%16 g3)	48	65 (+%5 g3)
Friedland, 2009[64]	112	D,O	5	35	24	97.4	-	-	1(g3)	0
Meier,2009[68]	29	D,O	5	36,25	18	100	-	-	-	-
Aluwini, 2010[63]	10	D, O	4	38	5.1	100	20(+%10 g3)	50	-	-
Katz, 2010[69]	304	D,O,Y	5	36.5-35	30	98.7	80	76	9	9 (+%0.5 g3)
Bolzicco,2010[58]	45	D,O	5	35	20	100	48.8	46.6	2.2	8.8 (+%2.2g3)
McBride, 2011[50]	45	D	5	36.25-37.5	44.5	97.7	38	78	14 (+%5 g3)	34
Freeman,2011[70]	41	D	5	36.25	60	92.7	-	-	15.5	32 (+%2.5 g3)
Katz, 2011[71]	82	D,O	5	36.25-35	51	97.6	-	-	11	12
Kang, 2011[72]	44	D,O,Y	4	32-34-36	40	100	9 (g2)	13.5	11.4	7
King, 2012[59]	67	D	5	36.25	32.4	94	-	-	16	28 (+%3.5 g3)
Chen, 2013[73]	100	D,O,Y	5	35-36.25	27.6	99	5(g2)	35(g2)	31	1
Oliai, 2013[56]	70	D,O,Y	5	35-37.5	37	95.5	4	19 (+%4 g3)	4	29(+%3 g3)
Fuller,2014[74]	79	D,O	4	38	60	98,92	0(g2)	10(g2)	1(g2)	9(g2)(+%6g3)
CK dışı LINAC tabanlı çalışmalar										
Madsen, 2007[55]	40	D	5	33.5	41	90	39	48.5(+%2 g3)	37	45
Tang 2008[75]	84	D	5	35	18	100	7	13	13(≥g2)	13(≥g2)
Mantz, 2011[76]	65	D,O	5	40	36	-	-	-	0(≥g2)	37(≥g2)
Boike, 2011[77]	45	D,O	5	45,47.5,50	30	100	40	47	18(≥g2)	31(≥g2)
Jabbari,2012[78]	38	D,O,Y	2,4	19.38	18	100	11(g2)	42(g2)	3(≥g2)	13(≥g2)

3. MATERYAL-METOD

Mart 2010 ile Aralık 2013 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri tanısıyla İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran hastalardan, çalışma kriterlerine uygun olanlar çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamıza başlamadan önce, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Akademik Koordinasyon Kurulu'ndan çalışma için onay alınmıştır. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne (8. Versiyon, Ekim 2008) uygun olarak yürütülmüştür. Hastalardan tedavi öncesi aydınlatılmış onam alınmış olup, hayat kalitesi formlarındaki soruları hastalar kendi rızalarıyla cevaplamışlardır.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Biyopsi ile verifiye prostat kanseri tanısı
- ECOG performans skoru ≥ 2
- Senkron malignite olmaması
- Prostat kanser risk grubu çok düşük, düşük, orta veya yüksek olması
- Altın seed takılması için kontrendikasyon olmaması
- Daha önce pelvik alana RT öyküsünün olmaması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Çok yüksek risk grubu hastalık
- ECOG performansı > 2
- Daha önce pelvik alana RT öyküsü olması
- Senkron malignite varlığı
- Kronik aktif enfeksiyon varlığı
- Ülseratif kolit gibi RT kontrendikasyonu oluşturan hastalık varlığı
- Altın seed takılması için kontrendikasyon olması

3.2. TEDAVİ ÖNCESİ HAZIRLIK

Hastaların başlangıç biyokimya, tam kan sayımı, TİT tetkikleri yapılmıştır. Kontrastlı pelvik MRI ve TVKS çekimleri, dış merkezden gelen patoloji raporlarının İTF Patoloji A.B.D.'nden konsültasyonları yapılmıştır. ADT endikasyonu olan hastalardan, tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu ve kemik mineral dansitesi ölçümleri istenmiştir. Endikasyonu olan hastalara ADT, 10 günlük antiandrojen bikalutamid 50 mg 1x1 tedavisinden sonra, GnRH agonisti leuprolide acetate 3 ayda 1 enjeksiyon şeklinde monoterapi olarak uygulanmıştır. RT tedavi planlaması, ADT verilen hastalara ADT başlanmasından 3 ay sonrasında yapılmıştır.

Tedavi planlaması için simülasyon bilgisayarlı tomografisinin (BT) çekiminden yaklaşık 10-14 gün öncesinde, hastalara 3-4 adet altın fiducial transrektal yolla, uzman ve deneyimli radyolog tarafından yerleştirilmiştir. Fiducial prostatın apeks, orta lateral zon ve bazisine yerleştirilmiştir. Philips Brilliance (Amsterdam, Switzerland) cihazı kullanılarak 1 mm kesit aralıklarıyla kontrastlı planlama BT'si çekilmiştir. BT çekiminden bir gün öncesinden başlamak üzere hastalara diyet uygulanmış ve simülasyon sabahı hastalara fleet enema ile rektal temizlik yapılmıştır. 500 cc su içiminden iki saat sonrasında BT çekimi yapılmıştır.

3.3. RT TEDAVİ PLANLAMASI

3.3.1. VMAT Tedavi Planlama

VMAT planlaması için konturlamalar Varian Eclipse TPS station Version 8.9 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) planlama sisteminde yapılmıştır. Prostat glandı, seminal veziküller, rektum, mesane, penis bulbusu, femur başları ve altın seedler konturlanmıştır. Çok düşük ve düşük riskli hastalarda prostata; diğer hastalarda ise prostat ve seminal veziküllerin 1 cm'lik prosimal kısmına marj verilmeden CTV oluşturulmuştur. PTV oluşturmak için CTV'e posteriordan 3mm, diğer yönlerden 5mm marj verilmiştir. 6MV enerji ile, 179.9-180.1 gantry açılarında saat yönünün tersi ve 180.1-179.9 gantry açılarında saat yönünde, çift full ark planlama yapılmıştır. Hastalara Varian DHX RapidArc cihazıyla RT uygulanmıştır.

VMAT planlamasında kullanılan doz sınırlamaları Tablo 3.3.1.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 3.3.1.1. VMAT planlamasında kullanılan doz sınırlamaları

Target/Organ	Doz(Gy)	Volüm(%)
Target		
CTV	D %100	
PTV	D %95	
Dmax	≤D %17	
Risk Altındaki Organlar		
Rektum	<65Gy	%17
	<40Gy	%35
%90'lık izodoz hattı aksiyel kesitlerin hiçbirinde rektumun yarısından fazlasını kapsamamalı		
%50'lik izodoz hattı aksiyel kesitlerin hiçbirinde rektumun tümünü kapsamamalı		
Mesane	<65Gy	%25
	<40Gy	%50
Sol Femur Boynu	<50Gy	%10
Sağ Femur Boynu	<50Gy	%10
Penis Bulbusu	<15Gy	%90

3.3.2. SBRT Tedavi Planlama

SBRT planlaması için konturlamalar MultiPlan MD Suite planlama sisteminde yapılmıştır. Prostat glandı, seminal veziküller, rektum, mesane, penis bulgusu, femur başları ve altın seedler konturlanmıştır. Çok düşük ve düşük riskli hastalarda prostata; diğer hastalarda ise prostat ve seminal veziküllerin 1 cm'lik prosimal kısmına marj verilmeden CTV oluşturulmuştur. PTV oluşturmak için CTV'e posteriordan 3mm, diğer yönlerden 5mm marj verilmiştir. Hastalara Cyberknife Accuray cihazıyla RT uygulanmıştır.

SBRT planlaması sırasında kullanılan doz sınırlamaları Tablo 3.1.1.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1.1.2. SBRT planlamasında kullanılan doz sınırlamaları

Doz Sınırlamaları		
Global Maksimum Doz	<37.33 Gy	
PTV	V (33.5 Gy)	≥ %95
Rektum	V (36 Gy)	<1cc
	V (100%)	< %5
	V (90%)	< %10
	V (80%)	< 20%
	V (75%)	< 25%
	V (50%)	< 50%
	Dmaks	<38 Gy
	V (25 Gy)	<20 cc
Mesane	V (37 Gy)	< 5 cc
	V (100%)	< 10%
	V (50%)	< 40%
	V18.3 Gy	<15cc
	Dmaks	<38 Gy
Penis Bulbusu	V (29.5 Gy)	< 50%
	V30Gy	<3cc
	Dmaks	<50Gy
Sigmoid kolon	V (30 Gy)	< 1 cc
	V25 Gy	<20cc
	Dmaks	<38Gy
Femur başları	V30 Gy	<10cc
Testisler	D (20%)	< 2 Gy
Cilt	V30 Gy	<10cc
	Dmaks	<32 Gy

3.4. RT TOKSİSİTE DEĞERLENDİRMELERİ

RT toksisitesinin erken ve geç dönem yan etki değerlendirmeleri, Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterlerinin (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) 4. versiyonuna göre yapılmıştır.

Tablo 3.4.1. RT toksisite değerlendirilmesinde kullanılan CTCAE 4. Versiyonu

Yan Etki	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
GENİTOÜRİNER SİSTEM				
Pollaküri (Kısa aralıklarla idrara çıkma)	Mevcut	Enstrümantal AGY sınırlayıcı; medikal tedavi gerektiren	-	-
İnkontinans (Mesaneden idrar akışını kontrol edememe)	Ara sıra (örn, hapsırma, öksürme ile), ped gerektirmeyen	Spontan; ped gerektiren; enstrümantal AGY sınırlayıcı	Müdahale (örn klemp, kollajen enjeksiyonu), operasyon gerektiren; öz bakım AGY sınırlayıcı	-
İdrar Retansiyonu (İdrara çıkma yetersizliği nedeniyle mesane içinde idrar birikmesi)	İdrar, suprapubik veya aralıklı kateterizasyon gerektirmeyen; biraz rezidü ile işeme	Üriner, suprapubik veya aralıklı kateterizasyon; medikal tedavi gerektiren	Elektif operatif veya radyolojik müdahale gerektiren; etkilenen böbrekte önemli fonksiyon kaybı yaratan	Hayatı tehdit eden; organ yetmezliğine yol açan; acil cerrahi müdahale gerektiren
İdrar Yolu Obstrüksiyonu (İdrar yolu içeriğinin normal akışının blokajı)	Aseptomatik; sadece klinik veya tanısal yöntemle saptanan	Semptomatik ancak hidronefroz, sepsis veya böbrek fonksiyon bozukluğu yapmayan; üretral dilatasyon, üriner veya suprapubik kateter gerektiren	Semptomatik ve hidronefroz, böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan; elektif radyolojik, endoskopik veya cerrahi müdahale gerektiren	Hayatı tehdit eden; organ yetmezliğine yol açan; acil cerrahi müdahale gerektiren
İdrar Yollarında Ağrı	Hafif ağrı	Orta derecede ağrı; enstrümantal AGY sınırlayıcı	Şiddetli ağrı; öz bakım AGY sınırlayıcı	-
İdrar Aciliyeti (Ani, zorlayıcı idrara çıkma hissi)	Mevcut	Enstrümantal AGY sınırlayıcı; medikal tedavi gerektiren	-	-

ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Rektal Hemoraji (Rektal duvardan kaynaklanan, anüs boşalan kanama)	Hafif; müdahale gerektirmeyen	Orta derecede semptomatik; tıbbi müdahale, minör koterizasyon gerektiren	Transfüzyon, radyolojik, endoskopik veya elektif cerrahi müdahale gerektiren	Hayatı tehdit eden; acil cerrahi müdahale gerektiren
Proktit (Rektum inflamasyonu)	Rektal rahatsızlık, müdahale gerektirmeyen	Semptomatik (örn, rektal rahatsızlık, kan veya mukus); tıbbi müdahale gerektiren; enstrümantal AGY sınırlayıcı	Şiddetli semptomatik; fekal aciliyet ya da dışkı tutamama; öz bakım AGY sınırlayıcı	Hayatı tehdit eden; acil cerrahi müdahale gerektiren

Kısaltma: AGY=Aktif günlük yaşam

3.5. HAYAT KALİTESİ DEĞERLENDİRMELERİ

Hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi, tedavi bitimi 1.5 ay ve takip eden dönemde 3'er ay aralarla yapılan kontrollerinde, HK değerlendirmelerinde EORTC-PR25 modülü hayat kalitesi formu ve IPSS formu kullanılmıştır.

3.5.1. EORTC Prostat Kanseri Modülü: HK-PR25

Van Andel ve ark. tarafından prostat kanseri nedeniyle değişik tedavi modaliteleri uygulanan prostat kanserli hastaların hayat kalite düzeylerini değerlendirmek amacıyla, 2008 yılında oluşturulmuş, 25 soru içeren hayat kalitesi değerlendirme formudur [79]. Hastaların fonksiyonellik ve semptom durumlarını değerlendiren alt parametreleri bulunmaktadır.

Tüm ölçekler 0'dan 100'e kadar değişen şekilde skor alabilmektedir. Daha yüksek ölçek skoru, daha büyük cevap düzeyini göstermektedir. Bu yüzden yüksek fonksiyonellik ölçekleri için yüksek skorlar, yüksek/sağlıklı fonksiyonellik düzeyini; ancak semptom ölçeği için yüksek skorlar daha büyük semptomatoloji/problemleri göstermektedir.

3.5.1.1. Skorlama

1. Ham puanı elde edebilmek için ölçeğe katkıda bulunan öğelerin ortalaması hesaplanmaktadır.
2. Daha yüksek skorların daha iyi fonksiyonellik ve daha kötü semptom düzeyini yansıtan, 0-100 arasında değişen skorları elde etmek amacıyla, linear transformasyon kullanılarak ham puanlar standardize edilmektedir.
3. Skorların oluşturulmasında aşağıdaki formüller kullanılmaktadır.

Tablo 3.5.1.1.1. Hayat kalitesi skoru hesaplanmasında kullanılan formüller

Ölçek	Formül
Ham puan = HP	$HP = (I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n) / n$
Fonksiyonellik ölçekleri	$Skor = S = \{ 1 - ((HP - 1) / aralık) \} \times 100$
Semptom ölçekleri	$Skor = S = \{ (HP - 1) / aralık \} \times 100$

Tablo 3.5.1.2. HK-PR25 formunun alt parametreleri

Alt Parametreler	Öge Sayısı	Aralık	Soru Numarası	Fonksiyonellik/ Semptom
Fonksiyonellik Ölçekleri				
Seksüel Aktivite Fonksiyonelliği	2	3	20,21	Fonksiyonellik
Seksüel Fonksiyonellik	4	3	22-25	Fonksiyonellik
Semptom Ölçekleri				
Üriner Semptomlar	8	3	1-7,9	Semptom
Barsak Semptomları	4	3	10-13	Semptom
Hormonal Semptomlar	6	3	14-19	Semptom
İnkontinans Semptomları	1	3	8	Semptom

3.5.2. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)

1991 yılında AUA-7 (American Urological Association-7) formuna Dünya Sağlık Örgütü tarafından yaşam kalitesi ile ilgili bir soru eklenerek oluşturulan, 7 sorudan içeren ve her semptom için 0-5 arası puan verilen formdur. Her soruda işaretlenen puan değeri arttıkça, ilgili semptomun sıklığı da artmaktadır (0:Hiçbirinde; 1:1/5inden azında; 2:Yarısından azında; 3:Hemen hemen yarısında; 4:Yarısından fazlasında; 5:Hepsinde).

Tablo 3.5.2.1. IPSS sorularının karşılık geldiği semptomlar

Sorular	Semptomlar
1	Tam boşaltamama
2	Sıklık
3	Kesintili idrar yapma
4	İnkontinans
5	Zayıf idrar akımı
6	İdrar yapma başlangıcında zorlanma
7	Noktüri

Verilen cevaplara karşılık gelen puanlar toplanarak 0-35 arasında bir skor elde edilir. Daha yüksek skorlar daha ciddi semptom varlığını göstermektedir. 0-7 arası skorlar hafif, 8-19 arası skorlar orta, 20-35 arası skorlar ağır semptom varlığını göstermektedir.

IPSS obstrüksiyon alt skoru (IPSS-O): 1,3,5,6 sorularının toplamından oluşan ve üriner sistemdeki obstrüksiyona bağlı semptom derecesini gösteren skordur.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçülmüştür. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem T test ve Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde eşleştirilmiş Wilcoxon test kullanılmıştır. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE HASTALIK ÖZELLİKLERİ

SBRT ve VMAT kollarında yaş, alkol kullanım oranı, sigara kullanım oranı, ailede prostat kanseri öyküsü, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hemoroid, konstipasyon, gastrointestinal sistem hastalık varlığı, ADT kullanım sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). İçilen sigara miktarı ($p=0.019$) ve ADT kullanım süresi ($p=0.029$) ise VMAT kolunda SBRT koluna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1. Tedavi kollarının demografik veriler ve ADT kullanıma göre karşılaştırılması

		SBRT			VMAT			P
		Ort.±SS /n- %		Medyan (Min-Mak)	Ort.±SS /n- %		Medyan (Min-Mak)	
Yaş		68,3	± 6,5	68,5(57-82)	65,1	± 7,4	63(52-79)	0,116
Alkol Kullanımı	Yok	21	75,0%		14	70,0%		0,701
	Var	7	25,0%		6	30,0%		
Sigara Kullanımı	Yok	13	46,4%		5	25,0%		0,131
	Var	15	53,6%		15	75,0%		
Paket / Yıl		12,6	± 23,8	0,5(0-100)	27,3	± 29,0	22,5(0-118)	0,019
Ailede PC	Yok	22	78,6%		18	90,0%		0,295
	Var	6	21,4%		2	10,0%		
HT	Yok	12	42,9%		8	40,0%		0,843
	Var	16	57,1%		12	60,0%		
KAH	Yok	18	64,3%		16	80,0%		0,238
	Var	10	35,7%		4	20,0%		
DM	Yok	25	89,3%		14	70,0%		0,091
	Var	3	10,7%		6	30,0%		
Hemoroid	Yok	25	89,3%		15	75,0%		0,190
	Var	3	10,7%		5	25,0%		
Konstipasyon	Yok	26	92,9%		17	85,0%		0,380
	Var	2	7,1%		3	15,0%		
GİS Hastalık	Yok	28	100%		20	100%		-
	Var	0	0,0%		0	0,0%		
ADT	Yok	19	67,9%		9	45,0%		0,113
	Var	9	32,1%		11	55,0%		
Toplam ADT Kullanım Süresi (ay)		1,6	± 3,4	0(0-13.07)	6,0	± 6,6	3,685(0-17,23)	0,029

Bağımsız Örnekler T test, Mann-Whitney U test, χ^2 testi

SBRT ve VMAT kolları hastaların başvuru semptomları (AÜYSS=alt üriner yol sistem semptomları), risk grubu, kT evresi, PNİ ve MRI bulguları açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.1.2.)

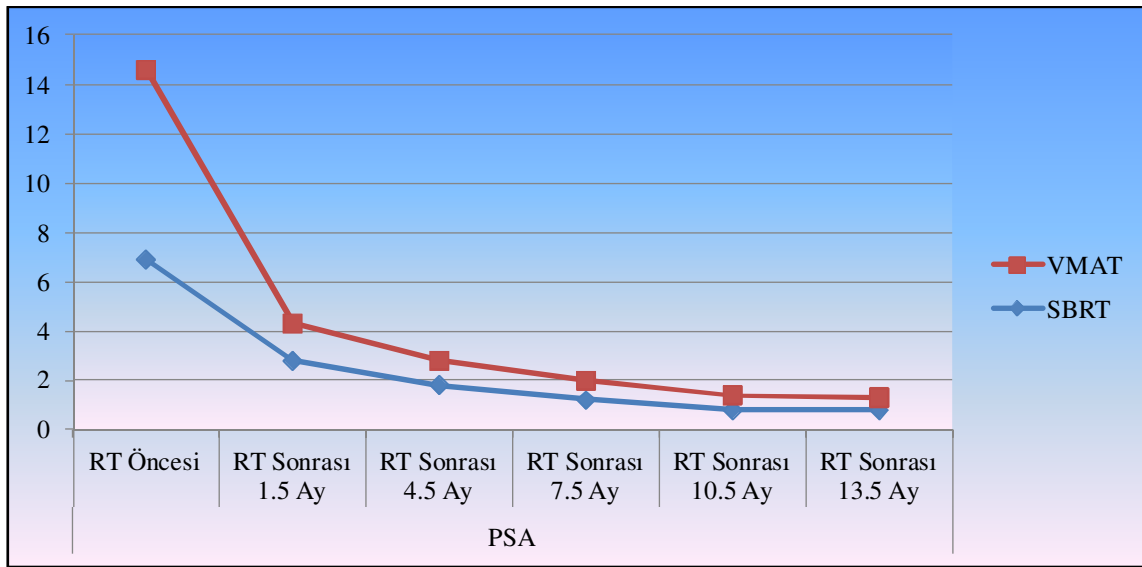
Tablo 4.1.2. Hastaların başvuru şikayetleri, risk sınıflaması, klinik evreleri, Gleason skorları, MRI bulgularının karşılaştırılması

		SBRT		VMAT		p
		n	%	n	%	
Şikayet	Rutin Kontrol	10	35,7%	9	45,0%	
	AÜYSS	18	64,3%	9	45,0%	
	Hematüri+AÜYSS	0	0,0%	1	5,0%	
	İnkontinans	0	0,0%	1	5,0%	
Risk	Çok Düşük	2	7,1%	4	20,0%	0,843
	Düşük	10	35,7%	4	20,0%	
	Orta	15	53,6%	10	50,0%	
	Yüksek	1	3,6%	2	10,0%	
kT	T1c	5	17,9%	7	35,0%	0,176
	T2a	12	42,9%	4	20,0%	
	T2b	0	0,0%	1	5,0%	
	T2c	10	35,7%	6	30,0%	
kN	T3a	1	3,6%	2	10,0%	
	N0	28	100%	20	100%	
Gleason skoru	3+3	19	67,9%	11	55,0%	
	3+4	6	21,4%	7	35,0%	
	4+3	2	7,1%	2	10,0%	
	3+2	1	3,6%	0	0,0%	
Lob invazyonu	Tek Lob	17	60,7%	12	60,0%	0,960
	Çift Lob	11	39,3%	8	40,0%	
PNİ	Yok	19	67,9%	15	75,0%	0,591
	Var	9	32,1%	5	25,0%	
MR Kapsül invazyonu	Yok	25	89,3%	18	90,0%	0,936
	Var	3	10,7%	2	10,0%	
MR Periprostatik İnvazyon	Yok	27	96,4%	19	95,0%	1,000
	Şüpheli	1	3,6%	1	5,0%	

χ^2 Testi

4.2. TEDAVİYE PSA CEVABI

SBRT ve VMAT kollarında RT öncesi, RT sonrası 4.5 ay, 13.5 ay PSA değerinde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Ancak, SBRT kolunda RT sonrası 1.5 ay ($p=0.044$), 7.5 ay ($p=0.028$), 10.5 aydaki ($p=0.049$) PSA değerlerinin VMAT kolundakinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 4.2.1. ve Tablo 4.2.2.)



Şekil.4.2.1.PSA değerlerinin iki grupta aylara göre değişimi

Tablo 4.2.2.İki grubun PSA değerlerine göre karşılaştırılması

	SBRT			VMAT			p
	Ort. ± SS	Med	(Min-Mak)	Ort. ± SS	Med	(Min-Mak)	
PSA							
RT öncesi	6,9 ± 2,8	6,8	2 - 14	7,7 ± 4,2	7,0	2 - 18	0,610
RT Sonrası 1.5 Ay	2,8 ± 3,0	2,1	0 - 13	1,5 ± 2,0	0,5	0 - 7	0,044
RT Sonrası 4.5 Ay	1,8 ± 2,0	1,1	0 - 8	1,0 ± 1,5	0,2	0 - 5	0,109
RT Sonrası 7.5 Ay	1,2 ± 0,9	0,9	0 - 3	0,8 ± 1,3	0,2	0 - 5	0,028
RT Sonrası 10.5 Ay	0,8 ± 0,7	0,6	0 - 3	0,6 ± 1,0	0,2	0 - 4	0,049
RT Sonrası 13.5 Ay	0,8 ± 0,5	0,7	0 - 2	0,5 ± 1,1	0,2	0 - 4	0,817

Mann-Whitney U test

4.2.1. PSA nadir (PSAn) ve PSA sıçraması (PSAs)

SBRT ve VMAT kolları alınan biyopsi (bx) örneği sayısı, pozitif bx sayısı, bx pozitiflik oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). SBRT kolundaki takip süresi VMAT koluna göre ($p<0,0001$) olarak daha yüksek bulunmuştur. SBRT ve VMAT kollarında PSAn değeri, PSAn değerine ulaşılan ay, ilk PSAs görülme sıklığı, ilk PSAs'nın görüldüğü ay, ikinci PSAs görülme sıklığı, ikinci PSAs'nın görüldüğü ay, ikinci PSAs'nın büyüklüğü, toplam görülen PSAs sayısı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak, SBRT kolunda ilk PSAs büyüklüğünün VMAT kolundan anlamlı ($p=0,01$) olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2.1.1.)

Tablo 4.2.1.1. PSAn değerleri, PSAs görüldüğü ay ve büyüklüklerinin SBRT ve VMAT kollarında karşılaştırılması

	SBRT			VMAT			p
	Ort.±SS/n-%		Medyan (Min-Mak)	Ort.±SS/n-%		Medyan (Min-Mak)	
Bx örnek Sayısı	10,5	± 2,1	10 (6-16)	16,8	± 22,5	12 (9-111)	0,151
Pozitif örnek Sayısı	3,3	± 1,8	3 (1-8)	4,1	± 5,4	2,5 (1-24)	0,385
Bx Pozitiflik Oranı	32,4	± 17,5	27,5 (8-73)	25,9	± 23,4	20,8 (6-100)	0,075
Toplam RT Dozu	33,8	± 0,8	33,5(34-38)	75,6	± 0,0	75,6 (76-76)	0,000
RT Baş. Geçen Süre	28,2	± 7,8	27,615 (17-51)	16,8	± 5,5	17,7 (9-26)	0,000
RT Bit. Geçen Süre	28,3	± 7,8	27,75 (17-52)	18,6	± 5,5	19,52 (11-28)	0,000
Baş. Geçen Süre	32,5	± 9,3	31,815 (18-58)	22,5	± 6,3	23,265 (13-32)	0,000
PSAn Değeri	0,5	± 0,6	0,3(0-3)	0,5	± 0,8	0,119 (0-3)	0,259
PSAn Ulaşılan Ay	12,7	± 8,3	13,5(2-26)	8,3	± 5,8	7,5 (2-23)	0,086
İlk PSAs	Yok	12	42,9%	10	50,0%		0,624
	Var	16	57,1%	10	50,0%		
İlk PSAs Ay	8,7	± 5,4	7,5 (0-17)	7,2	± 2,6	7,5 (5-11)	0,436
İlk PSAs Büyüklüğü	0,8	± 1,9	0,223 (0-8)	0,1	± 0,1	0,0412 (0-0)	0,010
İkinci PSAs	Yok	18	64,3%	15	75,0%		0,430
	Var	10	35,7%	5	25,0%		
2. PSAs Ay	13,2	± 4,8	12 (8-20)	9,9	± 2,5	10,5 (8-14)	0,205
2. PSAs Büyüklüğü	0,2	± 0,3	0,0605 (0-1)	0,1	± 0,1	0,085 (0-0)	0,668
Toplam Görülen PSAs Sayısı	2,5	± 1,2	3 (1-5)	2,3	± 1,8	1,5 (1-6)	0,581

Mann-Whitney U test, χ^2 testi

4.3. TEDAVİ BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

SBRT ve VMAT kolları tedavi öncesi TURP öyküsü sıklığı, fiducial takımına bağlı komplikasyon oranı, RT sonrası TURP veya sonda gerekliliği, RT sonrası inkontinas gelişimi açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.3.1.).

Hastalarda takipte, PSA nüksünün PSA nadir değerinden ≥ 2 ng/ml artış olması olarak kabul edildiği Phoenix kriterlerine göre [80], PSA nüksü görülmemiş olup, PSA kontrol oranı %100'dür.

Tablo 4.3.1. SBRT ve VMAT kollarının komplikasyonlar açısından karşılaştırılması

		SBRT		VMAT		p
		n	%	n	%	
RT öncesi TURP	Yok	23	82,1%	16	80,0%	0,851
	Var	5	17,9%	4	20,0%	
Fiducial Komplikasyon	Yok	27	96,4%	19	95,0%	1,000
	Var	1	3,6%	1	5,0%	
RT Sonrası TURP veya Sonda Gerekliliği	Yok	23	82,1%	19	95,0%	0,184
	Var	5	17,9%	1	5,0%	
RT Sonrası İnkontinans Gelişimi	Yok	26	92,9%	19	95,0%	1,000
	Var	2	7,1%	1	5,0%	
Progresyon	Yok	28	100%	20	100%	-
	Var	0	0%	0%	0%	

χ^2 testi

4.4. HAYAT KALİTESİ DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

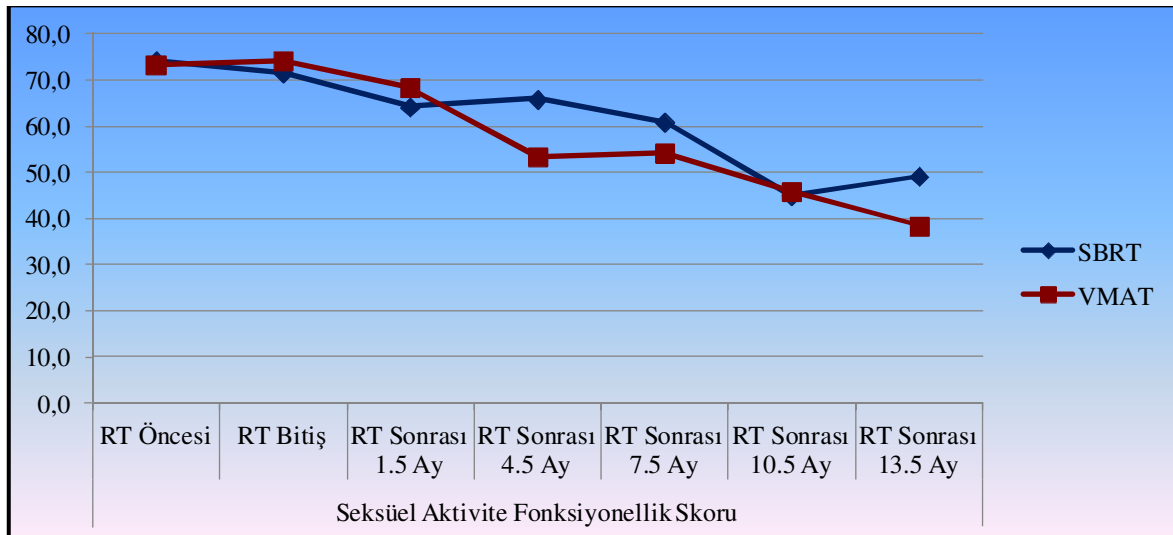
4.4.1. Seksüel Aktivite Fonksiyonellik Skorları

SBRT ve VMAT kolları RT öncesi, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki seksüel aktivite fonksiyonellik skorları açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.1.1. ve Tablo 4.4.1.2.)

SBRT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ayda seksüel aktivite fonksiyonellik skorları RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Öte yandan 10.5 ($p=0,015$) ve 13.5 aydaki ($p=0,01$) seksüel aktivite fonksiyonellik skorları RT öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir (Şekil 4.4.1.1. ve Tablo 4.4.1.2.).

VMAT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ayda seksüel aktivite fonksiyonellik skorları RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak, 10.5. ($p=0,028$) ve 13.5 aydaki ($p=0,008$) seksüel aktivite fonksiyonellik skorlarının RT öncesine göre anlamlı düşüş gösterdiği görülmüştür (Şekil 4.4.1.1. ve Tablo 4.4.1.2.).

RT öncesine göre RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki seksüel aktivite fonksiyonellik skorlarındaki değişim miktarı; SBRT ve VMAT kolları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.1.1. ve Tablo 4.4.1.2.).



Şekil 4.4.1.1. Seksüel aktivite fonksiyonellik skorlarının iki grupta aylara göre değişimi

Tablo 4.4.1.2. SBRT ve VMAT kollarındaki seksüel aktivite fonksiyonellik skorlarının karşılaştırılması

	SBRT						VMAT						p		
	Ort	±	SS	Medyan	(Min-Mak)		Ort	±	SS	Medyan	(Min-Mak)				
Seksüel Aktivite Fonksiyonellik Skoru															
RT Öncesi	74,2	±	36,9	100,0	0	-	100	73,3	±	31,3	83,3	0	-	100	0,539
RT Bitiş	71,7	±	36,7	91,7	0	-	100	74,2	±	37,3	100,0	0	-	100	0,758
RT Sonrası 1.5 Ay	64,2	±	38,3	66,7	0	-	100	68,3	±	35,8	75,0	0	-	100	0,788
RT Sonrası 4.5 Ay	65,8	±	35,7	66,7	0	-	100	53,3	±	44,8	66,7	0	-	100	0,484
RT Sonrası 7.5 Ay	60,8	±	35,2	66,7	0	-	100	54,2	±	45,5	66,7	0	-	100	0,780
RT Sonrası 10.5 Ay	45,0	±	37,1	50,0	0	-	100	45,8	±	44,2	33,3	0	-	100	0,989
RT Sonrası 13.5 Ay	49,2	±	40,6	50,0	0	-	100	38,3	±	44,0	16,7	0	-	100	0,357
RT Öncesine Göre Değişim															
RT Bitiş	-2,5	±	29,3	0,0	-67	-	100	0,8	±	38,8	0,0	-100	-	67	0,123
Değişim p				0,344							0,694				
RT Sonrası 1.5 Ay	-10,0	±	37,2	0,0	-100	-	100	-5,0	±	40,9	0,0	-100	-	83	0,388
Değişim p				0,139							0,688				
RT Sonrası 4.5 Ay	-8,3	±	33,1	0,0	-67	-	100	-20,0	±	53,4	0,0	-100	-	83	0,867
Değişim p				0,108							0,131				
RT Sonrası 7.5 Ay	-13,3	±	39,6	0,0	-100	-	100	-19,2	±	52,8	0,0	-100	-	67	0,811
Değişim p				0,096							0,102				
RT Sonrası 10.5 Ay	-29,2	±	48,0	-33,3	-100	-	100	-27,5	±	49,9	0,0	-100	-	33	0,632
Değişim p				0,015							0,028				
RT Sonrası 13.5 Ay	-25,0	±	38,8	-25,0	-100	-	33	-35,0	±	49,5	-16,7	-100	-	33	0,611
Değişim p				0,010							0,008				

Mann-Whitney U test / Wilcoxon test

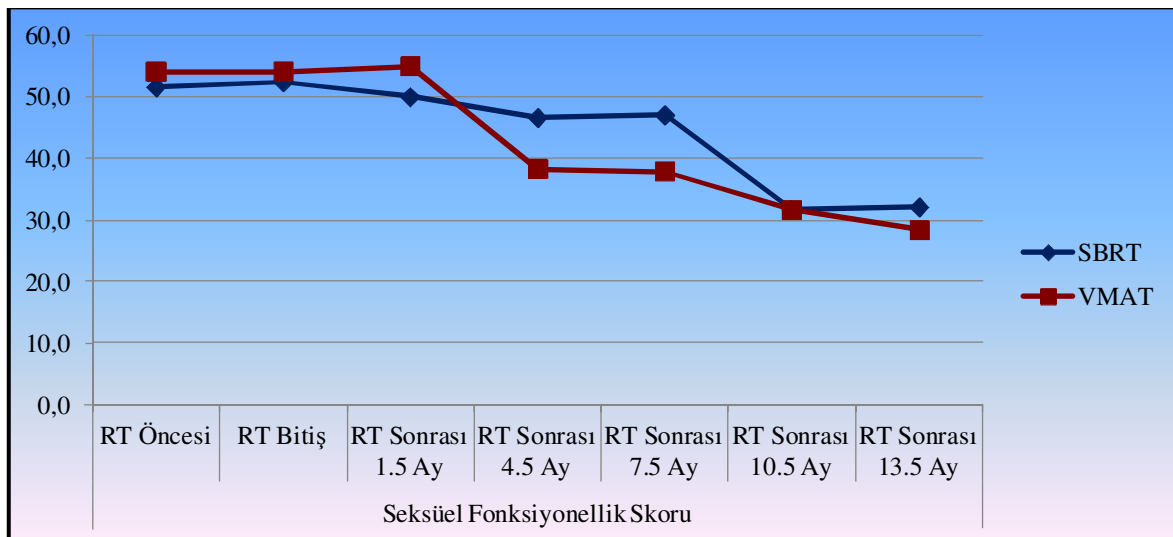
4.4.2. Seksüel Fonksiyonellik Skorları

SBRT ve VMAT kolları RT öncesi, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki seksüel fonksiyonellik skorları açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.2.1. ve Tablo 4.4.2.2.)

SBRT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ayda seksüel fonksiyonellik skorları RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak, 13.5 aydaki seksüel fonksiyonellik skoru RT öncesine göre anlamlı ($p=0.028$) düşüş göstermiştir (Şekil 4.4.2.1. ve Tablo 4.4.2.2.).

VMAT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ayda seksüel fonksiyonellik skorları RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Öte yandan, 10.5 ($p=0.046$) ve 13.5 aydaki ($p=0.016$) seksüel fonksiyonellik skorları RT öncesine göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Şekil 4.4.2.1. ve Tablo 4.4.2.2.).

RT öncesine göre RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki seksüel fonksiyonellik skorundaki değişim miktarı SBRT ve VMAT kolları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.2.1 ve Tablo 4.4.2.2.).



Şekil 4.4.2.1. Seksüel fonksiyonellik skorlarının iki kolda aylara göre değişimi

Tablo 4.4.2.2. Seksüel fonksiyonellik skorlarının SBRT ve VMAT kollarında karşılaştırılması

	SBRT						VMAT						p
	Ort. ±	SS	Medyan	(Min-Mak)		Ort. ±	SS	Medyan	(Min-Mak)				
Seksüel Fonksiyonellik Skoru													
RT Öncesi	51,7	± 34,0	45,8	0	- 100	54,2	± 32,9	50,0	0	- 100	0,785		
RT Bitiş	52,5	± 33,6	41,7	0	- 100	54,2	± 37,9	66,7	0	- 100	0,848		
RT Sonrası 1.5 Ay	50,0	± 32,2	50,0	0	- 92	55,0	± 30,4	58,3	0	- 100	0,653		
RT Sonrası 4.5 Ay	46,7	± 28,9	41,7	0	- 92	38,3	± 37,3	25,0	0	- 100	0,366		
RT Sonrası 7.5 Ay	47,1	± 29,2	45,8	0	- 92	37,9	± 34,2	25,0	0	- 100	0,295		
RT Sonrası 10.5 Ay	31,7	± 29,7	29,2	0	- 75	31,7	± 35,6	20,8	0	- 100	0,790		
RT Sonrası 13.5 Ay	32,1	± 31,1	25,0	0	- 75	28,3	± 37,5	0,0	0	- 100	0,497		
RT Öncesine Göre Değişim													
RT Bitiş	0,8	± 24,0	0,0	-50	- 50	0,0	± 29,2	0,0	-50	- 58	0,889		
Değişim p	0,814			0,937									
RT Sonrası 1.5 Ay	-1,7	± 22,1	0,0	-42	- 50	0,8	± 36,0	0,0	-75	- 58	0,561		
Değişim p	0,682			0,813									
RT Sonrası 4.5 Ay	-5,0	± 29,0	0,0	-58	- 50	-15,8	± 45,0	-4,2	-100	- 58	0,538		
Değişim p	0,468			0,132									
RT Sonrası 7.5 Ay	-4,6	± 28,8	0,0	-50	- 50	-16,3	± 44,5	-16,7	-100	- 58	0,391		
Değişim p	0,393			0,108									
RT Sonrası 10.5 Ay	-20,0	± 42,6	-25,0	-92	- 50	-22,5	± 47,3	-16,7	-100	- 58	0,968		
Değişim p	0,061			0,046									
RT Sonrası 13.5 Ay	-19,6	± 36,1	-16,7	-92	- 58	-25,8	± 43,6	-20,8	-100	- 58	0,664		
Değişim p	0,028			0,016									

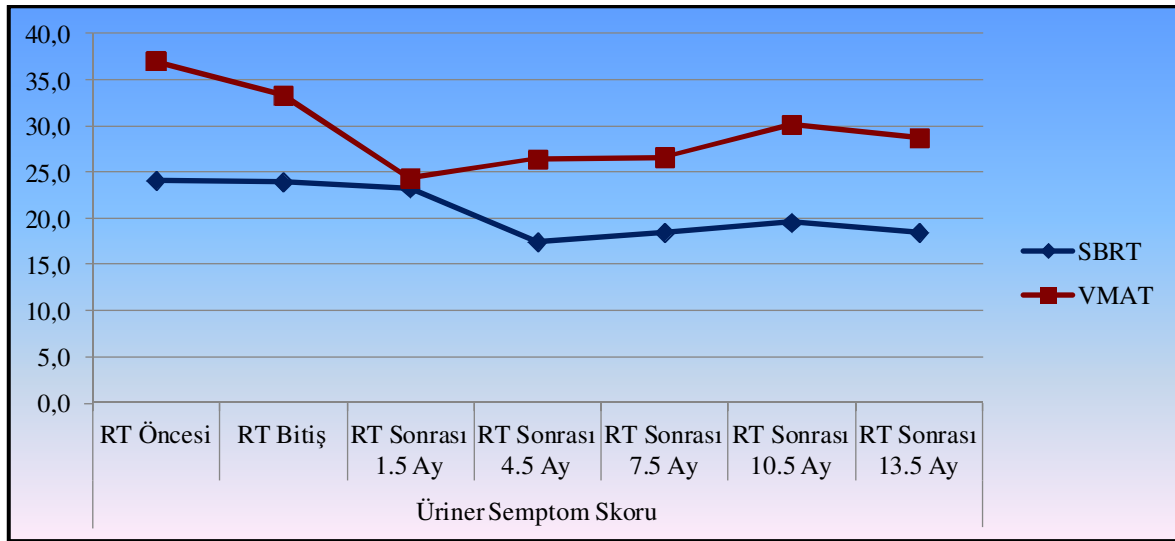
Mann-whitney u test / Wilcoxon test

4.4.3. Üriner Semptom Skorları

SBRT ve VMAT kolları RT öncesi, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki üriner semptom skorları açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.3.1. ve Tablo 4.4.3.2.).

Hem SBRT hem de VMAT kolunda RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 ayda üriner semptom skorları açısından RT öncesine göre anlamlı değişim görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.3.1. ve Tablo 4.4.3.2.).

RT öncesine göre RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki üriner semptom skorundaki değişim miktarı; SBRT ve VMAT kolları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.3.1. ve Tablo 4.4.3.2.).



Şekil 4.4.3.1. Üriner semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği

Tablo 4.4.3.2. SBRT ve VMAT kollarının üriner semptom skorlarına göre karşılaştırılması

	SBRT							VMAT							p
	Ort.	±	SS	Medyan	(Min-Mak)			Ort.	±	SS	Medyan	(Min-Mak)			
Üriner Semptom Skorları															
RT Öncesi	24,2	±	25,6	14,6	0	-	100	37,1	±	35,0	27,1	0	-	146	0,171
RT Bitiş	24,0	±	26,8	18,8	0	-	92	33,3	±	20,3	35,4	0	-	67	0,100
RT Sonrası 1.5 Ay	23,3	±	25,2	18,8	0	-	100	24,4	±	22,4	18,8	0	-	67	0,683
RT Sonrası 4.5 Ay	17,5	±	21,0	14,6	0	-	92	26,5	±	26,0	18,8	0	-	83	0,346
RT Sonrası 7.5 Ay	18,5	±	24,1	12,5	0	-	92	26,7	±	26,3	16,7	0	-	83	0,390
RT Sonrası 10.5 Ay	19,6	±	21,7	16,7	0	-	75	30,2	±	27,8	25,0	0	-	88	0,215
RT Sonrası 13.5 Ay	18,5	±	22,8	14,6	0	-	79	28,7	±	29,5	20,8	0	-	96	0,339
RT Öncesine Göre Değişim															
RT Bitiş	-0,2	±	20,8	-2,1	-58	-	50	-3,7	±	38,5	0,0	-121	-	54	0,968
Değişim p				1,000							1,000				
RT Sonrası 1.5 Ay	-0,8	±	16,1	0,0	-58	-	21	-12,7	±	36,5	-4,2	-125	-	54	0,179
Değişim p				0,696							0,149				
RT Sonrası 4.5 Ay	-6,7	±	16,1	-4,2	-58	-	17	-10,6	±	34,2	-6,2	-125	-	54	0,881
Değişim p				0,091							0,178				
RT Sonrası 7.5 Ay	-5,6	±	18,6	-4,2	-58	-	33	-10,4	±	34,8	-2,1	-129	-	54	0,807
Değişim p				0,156							0,221				
RT Sonrası 10.5 Ay	-4,6	±	25,8	-2,1	-71	-	33	-6,9	±	36,7	0,0	-129	-	54	0,849
Değişim p				0,663							0,500				
RT Sonrası 13.5 Ay	-5,6	±	26,8	-4,2	-71	-	42	-8,3	±	36,1	0,0	-129	-	54	0,903
Değişim p				0,485							0,468				

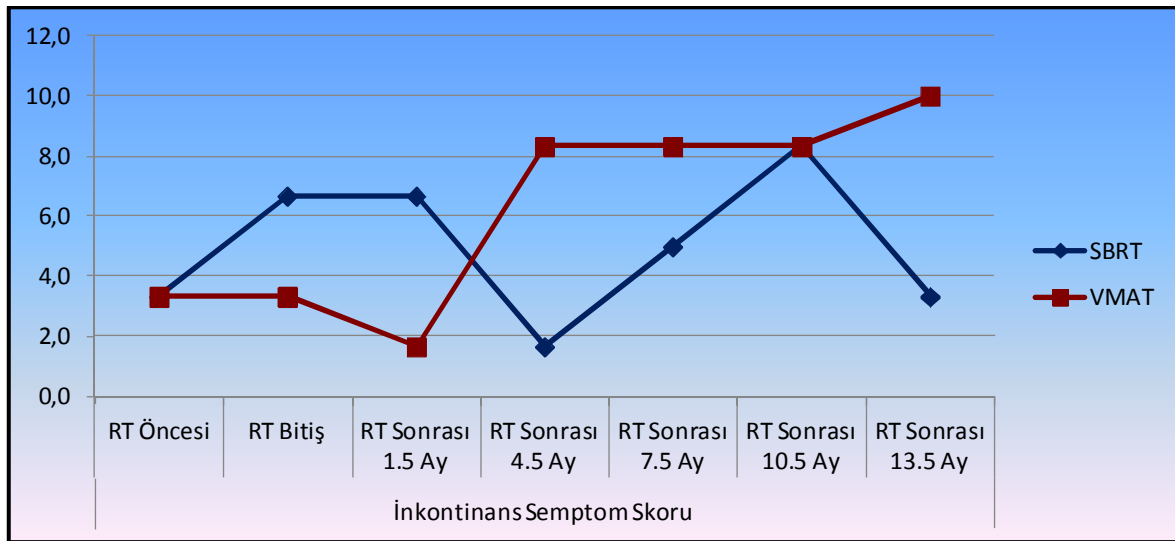
Mann-Whitney U test / Wilcoxon test

4.4.4. İnkontinans Semptom Skorları

SBRT ve VMAT kollarında arasında RT öncesi, RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki inkontinans semptom skorları yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.6.1. ve Tablo 4.4.6.2.).

Hem SBRT hem de VMAT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5, 13.5 aydaki inkontinans semptom skorları RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.6.1. ve Tablo 4.4.6.2.).

RT öncesine göre RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki inkontinans semptom skorlarındaki değişim miktarında; SBRT ve VMAT kolları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.6.1. ve Tablo 4.4.6.2.).



Şekil 4.4.4.1. İnkontinans semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği

Tablo 4.4.4.2. SBRT ve VMAT kollarının inkontinans semptom skorlarına göre karşılaştırılması

	SBRT					VMAT					p
	Ort.	±	SS	Medyan	(Min - Mak)	Ort.	±	SS	Medyan	(Min - Mak)	
İnkontinans Semptom Skorları											
RT Öncesi	3,3	±	14,9	0,0	0 - 67	3,3	±	14,9	0,0	0 - 67	1,000
RT Bitiş	6,7	±	23,2	0,0	0 - 100	3,3	±	10,3	0,0	0 - 33	0,959
RT Sonrası 1.5 Ay	6,7	±	23,2	0,0	0 - 100	1,7	±	7,5	0,0	0 - 33	0,534
RT Sonrası 4.5 Ay	1,7	±	7,5	0,0	0 - 33	8,3	±	21,3	0,0	0 - 67	0,275
RT Sonrası 7.5 Ay	5,0	±	16,3	0,0	0 - 67	8,3	±	21,3	0,0	0 - 67	0,621
RT Sonrası 10.5 Ay	8,3	±	21,3	0,0	0 - 67	8,3	±	21,3	0,0	0 - 67	1,000
RT Sonrası 13.5 Ay	3,3	±	14,9	0,0	0 - 67	10,0	±	21,9	0,0	0 - 67	0,172
RT Öncesine Göre Değişim											
RT Bitiş	3,3	±	10,3	0,0	0 - 33	0,0	±	18,7	0,0	-67 - 33	0,671
Değişim p				0,157					1,000		
RT Sonrası 1.5 Ay	3,3	±	10,3	0,0	0 - 33	-1,7	±	17,0	0,0	-67 - 33	0,323
Değişim p				0,157					0,655		
RT Sonrası 4.5 Ay	-1,7	±	7,5	0,0	-33 - 0	5,0	±	27,1	0,0	-67 - 67	0,187
Değişim p				0,317					0,450		
RT Sonrası 7.5 Ay	1,7	±	17,0	0,0	-33 - 67	5,0	±	27,1	0,0	-67 - 67	0,433
Değişim p				0,655					0,450		
RT Sonrası 10.5 Ay	5,0	±	27,1	0,0	-67 - 67	5,0	±	27,1	0,0	-67 - 67	1,000
Değişim p				0,450					0,450		
RT Sonrası 13.5 Ay	0,0	±	21,6	0,0	-67 - 67	6,7	±	27,8	0,0	-67 - 67	0,261
Değişim p				1,000					0,334		

Mann-Whitney U test / Wilcoxon test

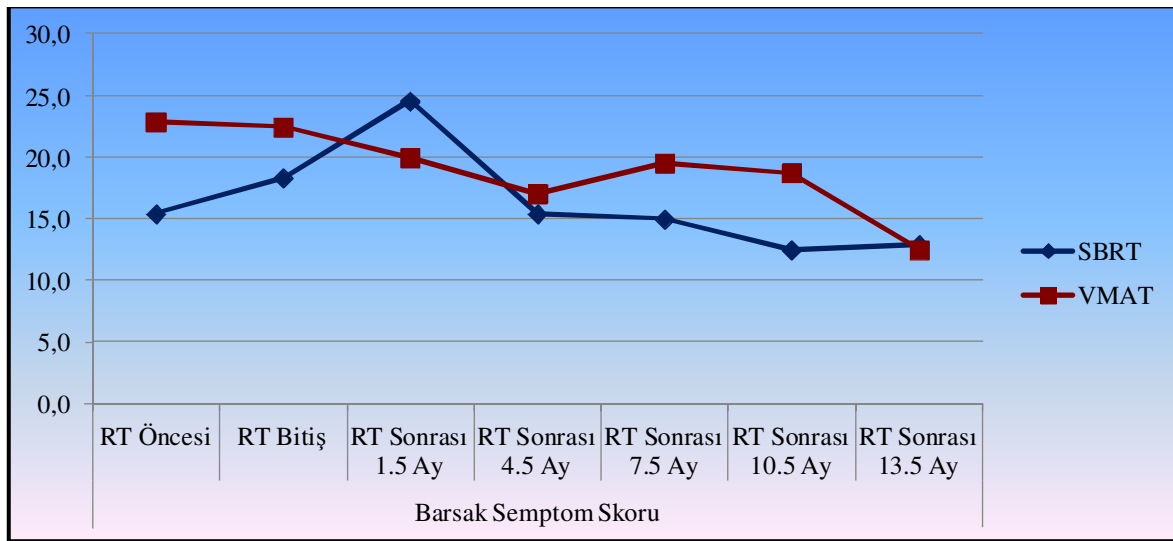
4.4.5. Barsak Semptom Skorları

SBRT ve VMAT kolları RT öncesi, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki barsak semptom skorları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.4.1. ve Tablo 4.4.4.2.)

SBRT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5, ay, 10.5 ay, 13.5 ayda barsak semptom skorlarında RT öncesine göre anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.4.1. ve Tablo 4.4.4.2.)

VMAT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5, ay, 10.5 ayda barsak semptom skorları RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak, 13.5 aydaki barsak semptom skorlarında RT öncesine göre anlamlı ($p=0.043$) düşüş saptanmıştır (Şekil 4.4.4.1. ve Tablo 4.4.4.2.)

RT öncesine göre RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki barsak semptom skorlarındaki değişim miktarı; SBRT ve VMAT kolları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.4.1. ve Tablo 4.4.4.2.).



Şekil 4.4.5.1. Barsak semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği

Tablo 4.4.5.2. SBRT ve VMAT kollarının barsak semptom skorlarına göre karşılaştırılması

	SBRT						VMAT						p		
	Ort.	±	SS	Medyan	(Min - Mak)		Ort.	±	SS	Medyan	(Min - Mak)				
Barsak Semptom Skorları															
RT Öncesi	15,4	±	20,3	8,3	0	-	75	22,9	±	20,7	20,8	0	-	75	0,151
RT Bitiş	18,3	±	21,2	12,5	0	-	75	22,5	±	23,3	12,5	0	-	75	0,630
RT Sonrası 1.5 Ay	24,6	±	25,6	16,7	0	-	75	20,0	±	19,9	16,7	0	-	67	0,741
RT Sonrası 4.5 Ay	15,4	±	21,0	8,3	0	-	75	17,1	±	20,1	12,5	0	-	67	0,888
RT Sonrası 7.5 Ay	15,0	±	18,7	8,3	0	-	58	19,6	±	25,1	8,3	0	-	75	0,888
RT Sonrası 10.5 Ay	12,5	±	16,3	8,3	0	-	50	18,8	±	25,5	4,2	0	-	75	0,774
RT Sonrası 13.5 Ay	12,9	±	16,8	8,3	0	-	58	12,5	±	21,2	0,0	0	-	67	0,408
RT Öncesine Göre Değişim															
RT Bitiş	2,9	±	12,8	0,0	-17	-	33	-0,4	±	18,6	0,0	-50	-	42	0,978
Değişim p				0,352							0,681				
RT Sonrası 1.5 Ay	9,2	±	21,6	0,0	-25	-	58	-2,9	±	16,1	0,0	-50	-	17	0,306
Değişim p				0,068							0,861				
RT Sonrası 4.5 Ay	0,0	±	19,9	0,0	-58	-	42	-5,8	±	13,5	0,0	-33	-	17	0,421
Değişim p				0,918							0,179				
RT Sonrası 7.5 Ay	-0,4	±	19,8	0,0	-58	-	42	-3,3	±	20,3	0,0	-33	-	58	0,467
Değişim p				0,893							0,380				
RT Sonrası 10.5 Ay	-2,9	±	23,1	0,0	-58	-	42	-4,2	±	24,0	0,0	-42	-	58	0,762
Değişim p				0,635							0,425				
RT Sonrası 13.5 Ay	-2,5	±	24,0	0,0	-58	-	50	-10,4	±	18,9	-8,3	-42	-	25	0,213
Değişim p				0,728							0,043				

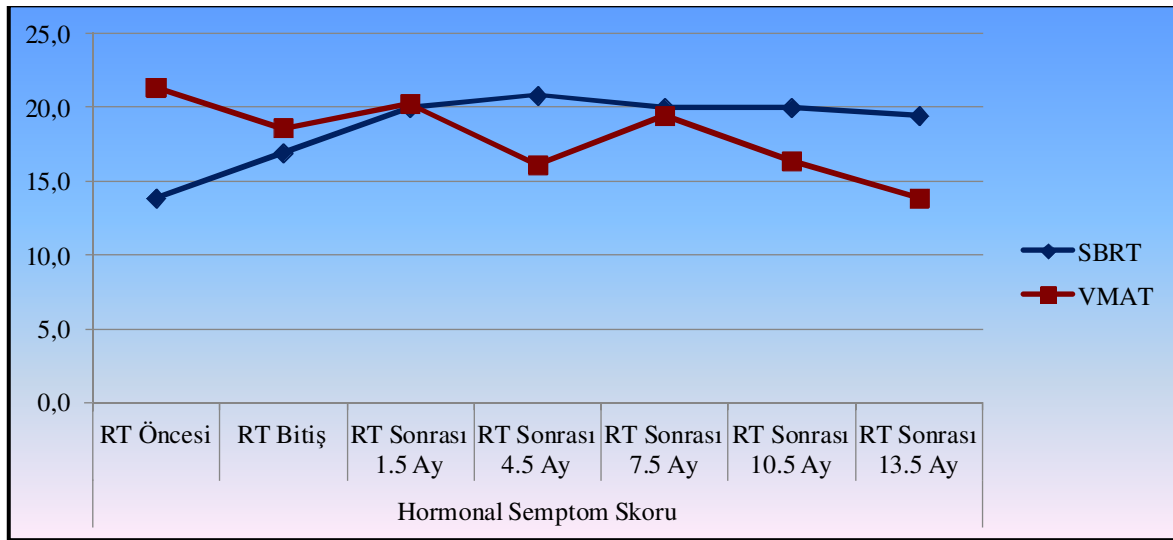
Mann-Whitney U test / Wilcoxon test

4.4.6. Hormonal Semptom Skorları

SBRT ve VMAT kolları RT öncesi, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki hormonal semptom skorları açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.5.1. ve Tablo 4.4.5.2.).

SBRT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5, ay, 10.5, 13.5 ayda hormonal semptom skorlarında RT öncesine göre anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.5.1. ve Tablo 4.4.5.2.). VMAT kolunda RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5, ay, 10.5 ayda hormonal semptom skorları, RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak, 13.5 aydaki hormonal semptom skorlarında RT öncesine göre anlamlı ($p=0,03$) düşüş görülmüştür (Şekil 4.4.5.1. ve Tablo 4.4.5.2.).

VMAT kolunda RT öncesine göre 4.5 ay ($p=0.007$), 10.5 ay ($p=0.027$), 13.5 aydaki ($p=0.021$) hormonal semptom skorlarındaki düşüş miktarı; SBRT kolundakinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. RT öncesine göre RT bitiminde, RT sonrası 1.5 ay, 7.5 aydaki hormonal semptom skorlarındaki değişim miktarı; SBRT ve VMAT arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.5.1. ve Tablo 4.4.5.2.).



Şekil 4.4.6.1. Hormonal semptom skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği

Tablo 4.4.6.2. SBRT ve VMAT kollarının hormonal semptom skorlarına göre karşılaştırılması

	SBRT					VMAT					p
	Ort. ± SS		Medyan	(Min - Mak)		Ort. ± SS		Medyan	(Min - Mak)		
Hormonal Semptom Skorları											
RT Öncesi	13,9	± 14,7	11,1	0	- 56	21,4	± 15,3	22,2	0	- 56	0,085
RT Bitiş	16,9	± 12,4	13,9	0	- 44	18,6	± 14,9	16,7	0	- 50	0,712
RT Sonrası 1.5 Ay	20,0	± 14,6	16,7	0	- 44	20,3	± 17,7	16,7	0	- 50	0,989
RT Sonrası 4.5 Ay	20,8	± 14,4	19,4	0	- 56	16,1	± 19,8	5,6	0	- 61	0,220
RT Sonrası 7.5 Ay	20,0	± 16,8	19,4	0	- 56	19,4	± 22,5	13,9	0	- 83	0,640
RT Sonrası 10.5 Ay	20,0	± 15,7	16,7	0	- 56	16,4	± 20,4	8,3	0	- 67	0,197
RT Sonrası 13.5 Ay	19,4	± 17,3	16,7	0	- 61	13,9	± 18,2	5,6	0	- 56	0,126
RT Öncesine Göre Değişim											
RT Bitiş	3,1	± 16,3	5,6	-44	- 28	-2,8	± 11,0	0,0	-33	- 11	0,077
Değişim p			0,285					0,281			
RT Sonrası 1.5 Ay	6,1	± 12,6	5,6	-17	- 28	-1,1	± 14,7	0,0	-33	- 33	0,091
Değişim p			0,092					0,647			
RT Sonrası 4.5 Ay	6,9	± 17,2	8,3	-44	- 39	-5,3	± 14,5	0,0	-33	- 22	0,007
Değişim p			0,068					0,131			
RT Sonrası 7.5 Ay	6,1	± 20,9	8,3	-56	- 39	-1,9	± 16,0	0,0	-33	- 28	0,096
Değişim p			0,131					0,640			
RT Sonrası 10.5 Ay	6,1	± 20,5	8,3	-56	- 33	-5,0	± 15,1	-2,8	-33	- 22	0,027
Değişim p			0,102					0,152			
RT Sonrası 13.5 Ay	5,6	± 23,1	2,8	-56	- 61	-7,5	± 14,0	-5,6	-33	- 17	0,021
Değişim p			0,178					0,030			

Mann-Whitney U test / Wilcoxon test

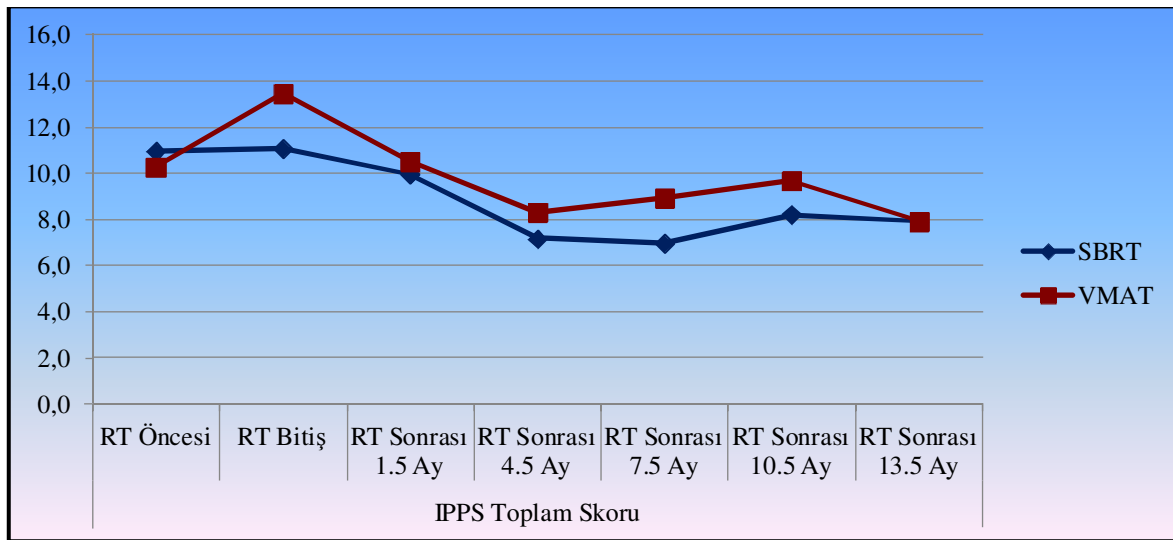
4.4.7. Toplam IPSS Skorları

SBRT ve VMAT kollarında RT öncesi, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki toplam IPSS skoru anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.7.1. ve Tablo 4.4.7.2.).

SBRT kolunda RT sonrası 4.5 ay ($p=0.016$), 7.5 aydaki ($p=0.021$) toplam IPSS skorunun RT öncesine göre anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Ancak RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki toplam IPSS skorunda RT öncesine göre anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.7.1. ve Tablo 4.4.7.2.).

VMAT kolunda RT bitimi toplam IPSS skorunda RT öncesine göre anlamlı ($p=0.02$) artış, 13.ayda ise anlamlı azalış ($p=0.041$) görülmüştür. Ancak, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5, ay, 10.5 aydaki toplam IPSS skoru RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.7.1. ve Tablo 4.4.7.2.).

VMAT kolunda, RT öncesine göre RT bitiminde toplam IPSS skoru artış miktarı; SBRT kolundakinden anlamlı ($p=0.046$) daha yüksek bulunmuştur. RT öncesine göre RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki toplam IPSS skorundaki değişim miktarı; SBRT ve VMAT kolları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.7.1. ve Tablo 4.4.7.2.).



Şekil 4.4.7.1. Toplam IPSS skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği

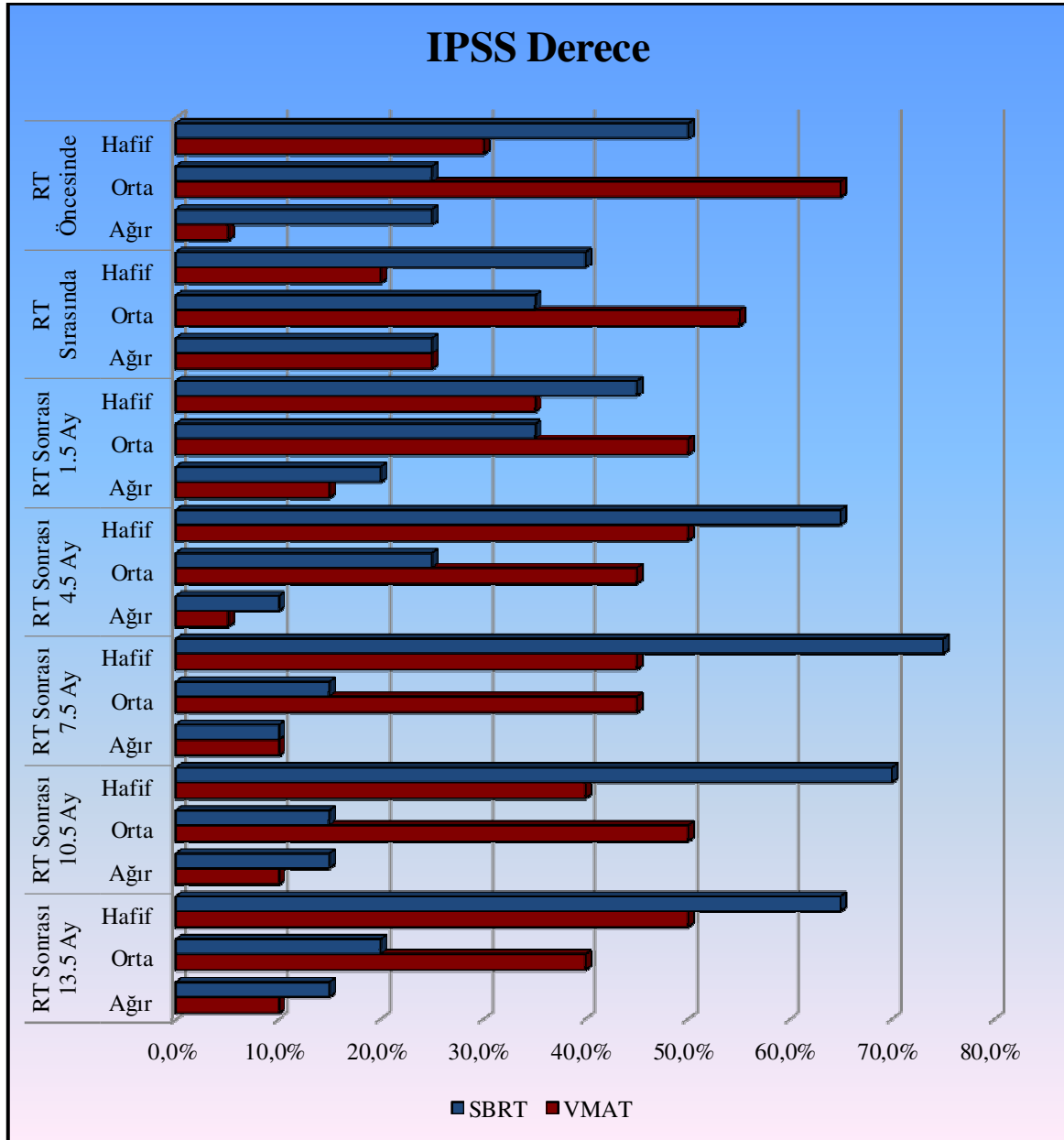
Tablo 4.4.7.2. SBRT ve VMAT kollarının toplam IPSS skorlarına göre karşılaştırılması

	SBRT				VMAT				p
	Ort. ± SS	Medyan	(Min - Mak)		Ort. ± SS	Medyan	(Min - Mak)		
Toplam IPPS Skorları									
RT Öncesi	11,0 ± 9,9	7,5	0 - 34		10,3 ± 5,3	9,5	2 - 22		0,807
RT Bitiş	11,1 ± 9,8	9,5	0 - 35		13,5 ± 7,7	12,5	2 - 28		0,266
RT Sonrası 1.5 Ay	10,0 ± 9,8	9,5	0 - 35		10,5 ± 7,5	8,0	2 - 28		0,471
RT Sonrası 4.5 Ay	7,2 ± 8,2	4,5	0 - 32		8,3 ± 6,7	7,5	0 - 28		0,271
RT Sonrası 7.5 Ay	7,0 ± 9,3	4,0	0 - 33		8,9 ± 7,3	8,0	0 - 28		0,128
RT Sonrası 10.5 Ay	8,2 ± 8,5	6,5	0 - 33		9,7 ± 8,4	8,0	0 - 30		0,363
RT Sonrası 13.5 Ay	7,9 ± 8,0	5,0	0 - 30		7,9 ± 7,4	7,5	0 - 28		0,817
RT Öncesine Göre Değişim									
RT Bitiş	0,1 ± 7,3	-0,5	-21 - 19		3,2 ± 5,6	2,5	-6 - 15		0,046
Değişim p		0,830				0,020			
RT Sonrası 1.5 Ay	-1,0 ± 7,2	-0,5	-21 - 16		0,3 ± 4,9	0,0	-6 - 8		0,634
Değişim p		0,470				0,830			
RT Sonrası 4.5 Ay	-3,8 ± 6,5	-2,0	-21 - 8		-2,0 ± 4,3	-1,5	-10 - 6		0,497
Değişim p		0,016				0,061			
RT Sonrası 7.5 Ay	-4,0 ± 7,2	-2,0	-21 - 9		-1,4 ± 5,1	-1,0	-10 - 10		0,296
Değişim p		0,021				0,217			
RT Sonrası 10.5 Ay	-2,8 ± 6,4	-1,5	-13 - 9		-0,6 ± 7,6	-2,0	-10 - 23		0,569
Değişim p		0,111				0,315			
RT Sonrası 13.5 Ay	-3,1 ± 6,9	-1,0	-17 - 6		-2,4 ± 5,1	-3,0	-10 - 11		0,924
Değişim p		0,121				0,041			

Mann-Whitney U test / Wilcoxon test

4.4.8. IPSS Dereceleri

SBRT kolunda RT öncesi IPSS derecesinin VMAT kolundakinden anlamlı ($p=0.027$) olarak daha düşük olduğu; ancak RT sırasında, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 ay IPSS derecesinde anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.4.8.1. ve Tablo 4.4.8.2.).



Şekil 4.4.8.1. IPSS derecelerinin iki kolda aylara göre değişim grafiği

Tablo 4.4.8.2. SBRT ve VMAT kollarının IPSS derecelerine göre karşılaştırılması

		SBRT		VMAT		p
		n	%	n	%	
IPSS Derece						
RT Öncesinde	Hafif	10	50,0%	6	30,0%	0,027
	Orta	5	25,0%	13	65,0%	
	Ağır	5	25,0%	1	5,0%	
RT Sırasında	Hafif	8	40,0%	4	20%	0,329
	Orta	7	35,0%	11	55,0%	
	Ağır	5	25,0%	5	25,0%	
RT Sonrası 1.5 Ay	Hafif	9	45,0%	7	35%	0,631
	Orta	7	35,0%	10	50,0%	
	Ağır	4	20,0%	3	15,0%	
RT Sonrası 4.5 Ay	Hafif	13	65,0%	10	50%	0,337
	Orta	5	25,0%	9	45,0%	
	Ağır	2	10,0%	1	5,0%	
RT Sonrası 7.5 Ay	Hafif	15	75,0%	9	45,0%	0,105
	Orta	3	15,0%	9	45,0%	
	Ağır	2	10,0%	2	10,0%	
RT Sonrası 10.5 Ay	Hafif	14	70,0%	8	40,0%	0,061
	Orta	3	15,0%	10	50,0%	
	Ağır	3	15,0%	2	10,0%	
RT Sonrası 13.5 Ay	Hafif	13	65,0%	10	50,0%	0,382
	Orta	4	20,0%	8	40,0%	
	Ağır	3	15,0%	2	10,0%	

Ki-kare test (Fischer test)

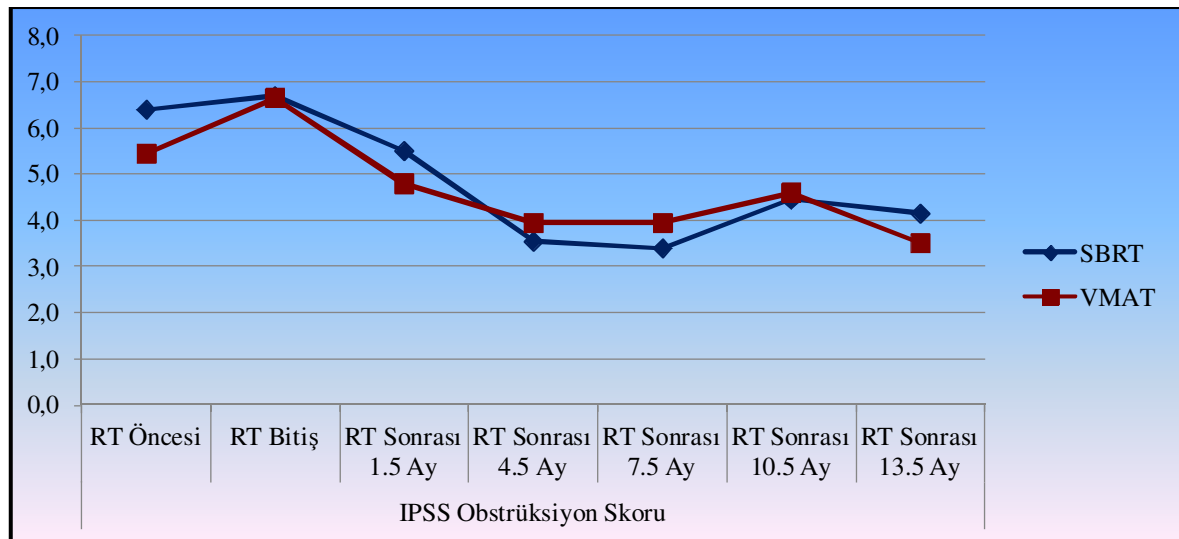
4.4.9. IPSS Obstrüksiyon Skorları

SBRT ve VMAT kollarında RT öncesi, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki IPSS obstrüksiyon skorlarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.9.1. ve Tablo 4.4.9.2.)

SBRT kolunda RT sonrası 4.5 ($p=0.02$) ve 7.5 aydaki ($p=0.02$) IPSS obstrüksiyon skorlarında RT öncesine göre anlamlı düşüş saptanmıştır. Ancak, RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki IPSS obstrüksiyon skoru RT öncesine göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.9.1. ve Tablo 4.4.9.2.).

VMAT kolunda RT sonrası 13.5 aydaki IPSS obstrüksiyon skorunda RT öncesine göre anlamlı ($p=0.024$) düşüş görülürken; RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ayda aydaki IPSS obstrüksiyon skorlarında, RT öncesine göre anlamlı değişim saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.4.9.1. ve Tablo 4.4.9.2.).

RT öncesine göre RT bitimi, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki IPSS obstrüksiyon skorundaki değişim miktarı, SBRT ve VMAT kolları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4.9.1. ve Tablo 4.4.9.2.).



Şekil 4.4.9.1. IPSS obstrüksiyon skorlarının iki kolda aylara göre değişim grafiği

Tablo 4.4.9.2. SBRT ve VMAT kollarının IPSS obstrüksiyon skorlarına göre karşılaştırılması

	SBRT				VMAT				p
	Ort. ± SS		Medyan	(Min - Mak)	Ort. ± SS		Medyan	(Min - Mak)	
IPSS Obstrüksiyon Skorları									
RT Öncesi	6,4	± 6,8	4,0	0 - 20	5,5	± 3,5	6,0	0 - 12	0,946
RT Bitiş	6,7	± 7,0	6,0	0 - 20	6,7	± 4,4	5,5	0 - 17	0,604
RT Sonrası 1.5 Ay	5,5	± 6,4	4,0	0 - 20	4,8	± 4,1	4,0	0 - 14	0,837
RT Sonrası 4.5 Ay	3,6	± 5,1	1,5	0 - 20	4,0	± 4,2	3,0	0 - 14	0,489
RT Sonrası 7.5 Ay	3,4	± 5,8	1,0	0 - 20	4,0	± 4,4	2,5	0 - 14	0,386
RT Sonrası 10.5 Ay	4,5	± 5,7	2,0	0 - 18	4,6	± 5,5	2,5	0 - 20	0,956
RT Sonrası 13.5 Ay	4,2	± 5,4	2,0	0 - 18	3,5	± 4,1	2,0	0 - 14	0,771
RT Öncesine Göre Değişim									
RT Bitiş	0,3	± 5,4	0,0	-9 - 17	1,2	± 3,3	0,0	-4 - 10	0,301
Değişim p			0,972				0,174		
RT Sonrası 1.5 Ay	-0,9	± 5,3	-0,5	-9 - 14	-0,7	± 3,0	0,0	-6 - 4	0,613
Değişim p			0,292				0,406		
RT Sonrası 4.5 Ay	-2,9	± 4,9	-1,5	-13 - 7	-1,5	± 3,3	-1,0	-8 - 3	0,398
Değişim p			0,020				0,069		
RT Sonrası 7.5 Ay	-3,0	± 5,0	-1,0	-13 - 4	-1,5	± 3,5	-1,0	-8 - 4	0,462
Değişim p			0,020				0,087		
RT Sonrası 10.5 Ay	-2,0	± 4,2	-0,5	-11 - 4	-0,9	± 5,9	-1,0	-8 - 20	0,989
Değişim p			0,095				0,116		
RT Sonrası 13.5 Ay	-2,3	± 5,5	-1,0	-17 - 6	-2,0	± 3,3	-1,5	-8 - 3	0,785
Değişim p			0,116				0,024		

Mann-Whitney U test / Wilcoxon test

4.5. TOKSİSİTE DEĞERLENDİRMELERİ

4.5.1. Genitoüriner Sistem (GÜS) Toksisiteleri

SBRT ve VMAT kollarında GÜS ait yan etki görülme sıklıkları gradlarına göre ayrıntılı olarak Tablo 4.5.1.1.de gösterilmiştir

Tablo 4.5.1.1 VMAT ve SBRT kollarındaki GÜS toksisite gradları

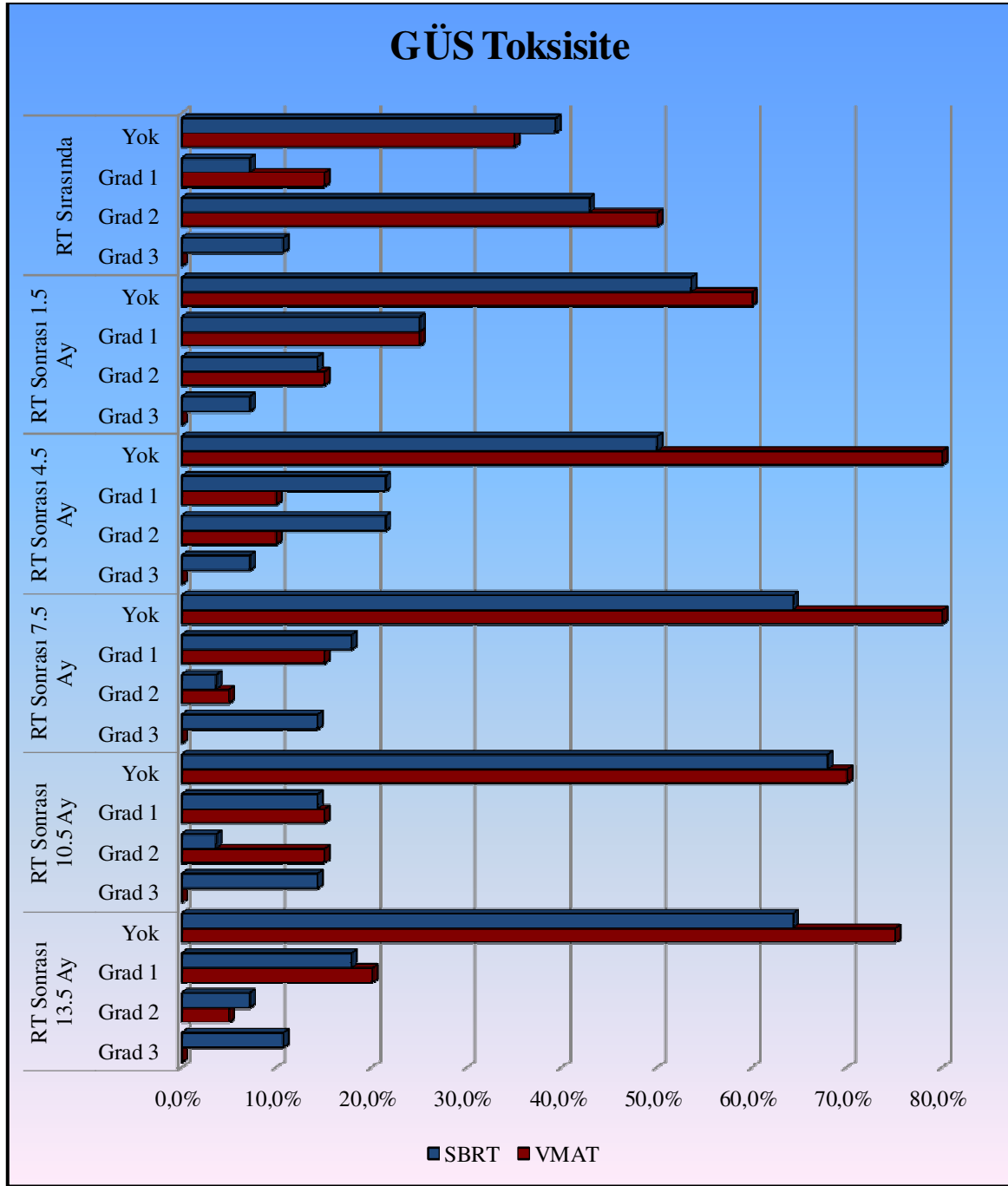
		VMAT						SBRT					
Takip (ay)		RT	1.5	4.5	7.5	10.5	13.5	RT	1.5	4.5	7.5	10.5	13.5
Toksisite	Grad	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pollaküri	0	63.2	68.4	83.3	82.2	80	89.9	66.7	81.8	70.8	78.3	81.0	85.7
	1	0	21.1	5.6	11.8	13.3	11.1	3.7	0	8.3	4.3	4,8	0
	2	36.8	10.5	11.1	0	6.7	0	29.6	18.2	20.8	17.4	14,3	14.3
Nöktüri	Ort	1.3	1.3	1.5	1	1.4	0,6	1.6	1.6	2	1.6	1.1	1.3
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mak	5	5	8	5	4	4	9	10	6	5	5	5
İnkontinans	0	94.7	94.7	94.4	94.1	93.3	100	88.9	100	100	100	100	100
	1	0	0	0	0	0	0	3.7	0	0	0	0	0
	2	5.3	5.3	5.6	5.9	6.7	0	7.4	0	0	0	0	0
Retansiyon	0	89.5	100	100	100	86.7	100	77.8	81.8	95.8	91.3	85.7	90.5
	1	5.3	0	0	0	0	0	0	4.5	0	0	4.8	4.8
	2	5.3	0	0	0	13.3	0	14.8	4.5	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	7.4	9.1	4.2	8.7	9.5	4.8
Obstrüksiyon	0	100	94.7	100	100	93.3	100	85.2	81.8	95.8	91.3	90.5	90.5
	1	0	5.3	0	0	0	0	0	4.5	0	0	0	4.8
	2	0	0	0	0	6.7	0	14.8	13.6	4.2	4.3	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.3	9.5	4.8
Dizüri	0	42.1	84.2	83.3	76.5	73.3	100	66.7	59.1	58.3	65.2	76.2	66.7
	1	2.1	15.8	11.1	23.5	26.7	0	7.4	22.7	16.7	17.4	9.5	23.8
	2	36.8	0	5.6	0	0	0	18.5	18.2	25	13	9.5	4.8
	3	0	0	0	0	0	0	7.4	0	0	4.3	4.8	4.8
Sıkışma (Urgency)	0	94.7	100	100	94.1	93.3	100	96.2	95.5	95.8	95.7	95.2	95.2
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	5.3	0	0	5.9	6.7	0	7.4	4.5	4.2	4.3	4.8	4.8

SBRT ve VMAT kollarında RT sırasında, RT sonrasında 1.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13. aydaki GÜS toksisite varlığı anlamlı farklılık görülmezken ($p>0,05$), SBRT kolunda 4.5 ayda GÜS toksisite varlığı, VMAT kolundakinden anlamlı ($p=0.034$) olarak daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.5.1.2. SBRT ve VMAT kollarının GÜS toksisitelerine göre karşılaştırılması

		SBRT		VMAT		p
		n	%	n	%	
GÜS Toksisite						
RT Sırasında	Yok	11	39,3%	7	35,0%	0,762
	Grad 1	2	7,1%	3	15,0%	
	Grad 2	12	42,9%	10	50,0%	
	Grad 3	3	10,7%	0	0,0%	
RT Sonrası 1.5 Ay	Yok	15	53,6%	12	60,0%	0,658
	Grad 1	7	25,0%	5	25,0%	
	Grad 2	4	14,3%	3	15,0%	
	Grad 3	2	7,1%	0	0,0%	
RT Sonrası 4.5 Ay	Yok	14	50,0%	16	80,0%	0,034
	Grad 1	6	21,4%	2	10,0%	
	Grad 2	6	21,4%	2	10,0%	
	Grad 3	2	7,1%	0	0,0%	
RT Sonrası 7.5 Ay	Yok	18	64,3%	16	80,0%	0,238
	Grad 1	5	17,9%	3	15,0%	
	Grad 2	1	3,6%	1	5,0%	
	Grad 3	4	14,3%	0	0,0%	
RT Sonrası 10.5 Ay	Yok	19	67,9%	14	70,0%	0,875
	Grad 1	4	14,3%	3	15,0%	
	Grad 2	1	3,6%	3	15,0%	
	Grad 3	4	14,3%	0	0,0%	
RT Sonrası 13.5 Ay	Yok	18	64,3%	15	75,0%	0,430
	Grad 1	5	17,9%	4	20,0%	
	Grad 2	2	7,1%	1	5,0%	
	Grad 3	3	10,7%	0	0,0%	

χ^2 test



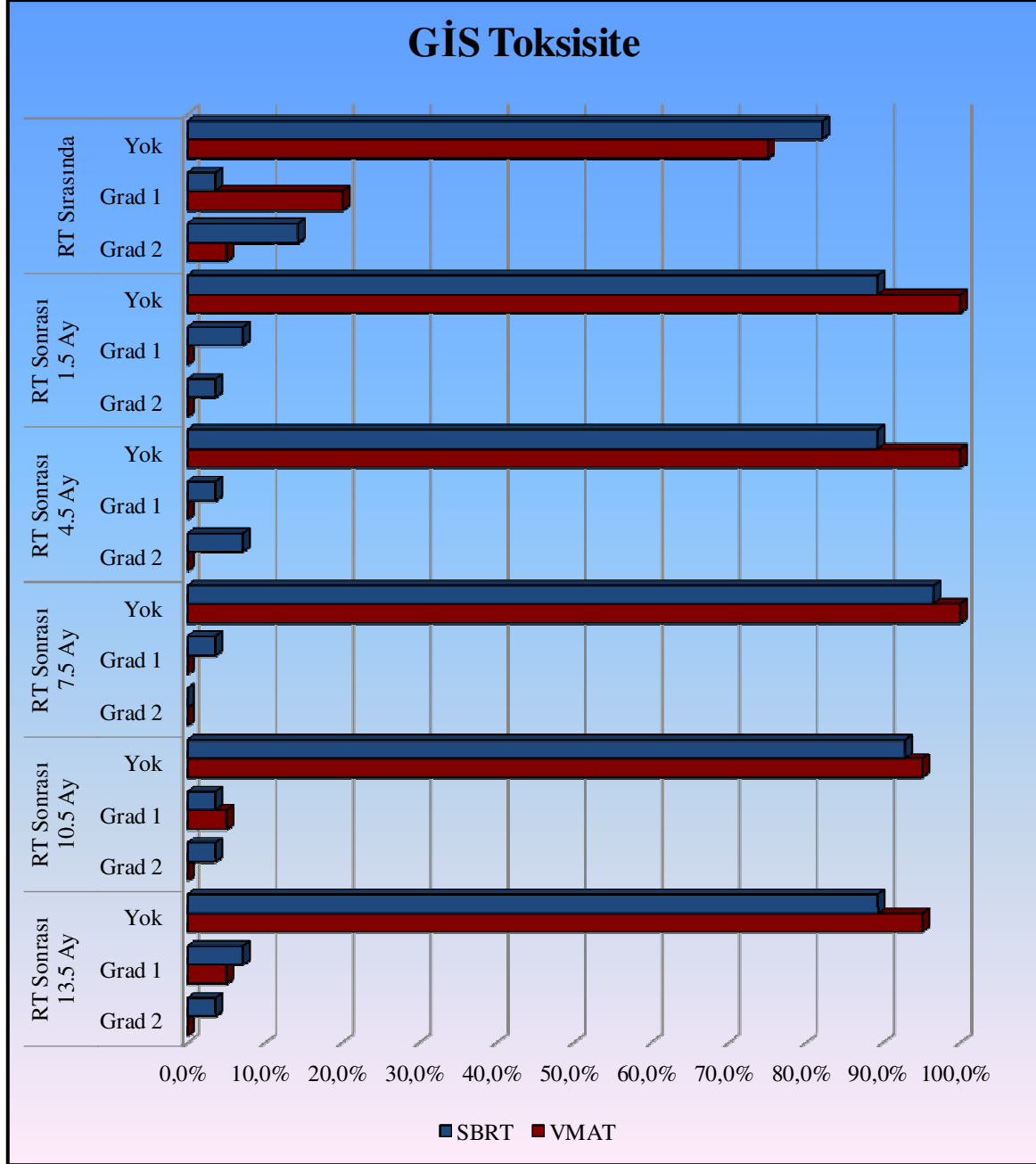
Şekil 4.5.1.3. GÜS toksisitelerinin iki kolda aylara göre değişim grafiği

SBRT ve VMAT kolları arasında, RT sırasında, RT sonrası 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5ay ve 13.aydaki $\geq$ Grad 2 GÜS toksisitesi açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5.1.3.).

Tablo 4.5.1.3. Tedavi kollarının $\geq$ Grad 2 GÜS toksisitelerine göre karşılaştırılması

		SBRT			VMAT			p
		n	%		n	%		
≥Grad 2 GÜS Toksisite								
RT Sırasında	Yok	11	39,3%		7	35,0%		0,807
	Grad 1	2	7,1%		3	15,0%		
	Grad 2	12	42,9%		10	50,0%		
	Grad 3	3	10,7%		0	0,0%		
RT Sonrası 1.5 Ay	Yok	15	53,6%		12	60,0%		0,574
	Grad 1	7	25,0%		5	25,0%		
	Grad 2	4	14,3%		3	15,0%		
	Grad 3	2	7,1%		0	0,0%		
RT Sonrası 4.5 Ay	Yok	14	50,0%		16	80,0%		0,118
	Grad 1	6	21,4%		2	10,0%		
	Grad 2	6	21,4%		2	10,0%		
	Grad 3	2	7,1%		0	0,0%		
RT Sonrası 7.5 Ay	Yok	18	64,3%		16	80,0%		0,184
	Grad 1	5	17,9%		3	15,0%		
	Grad 2	1	3,6%		1	5,0%		
	Grad 3	4	14,3%		0	0,0%		
RT Sonrası 10.5 Ay	Yok	19	67,9%		14	70,0%		0,793
	Grad 1	4	14,3%		3	15,0%		
	Grad 2	1	3,6%		3	15,0%		
	Grad 3	4	14,3%		0	0,0%		
RT Sonrası 13.5 Ay	Yok	18	64,3%		15	75,0%		0,184
	Grad 1	5	17,9%		4	20,0%		
	Grad 2	2	7,1%		1	5,0%		
	Grad 3	3	10,7%		0	0,0%		

SBRT ve VMAT kollarında RT sırasında, RT sonrasında 1.5 ay, 4.5 ay, 7.5 ay, 10.5 ay, 13.5 aydaki GİS toksisite varlığı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.5.2.2. ve Tablo 4.5.2.3.)



Şekil 4.5.2.2. GİS toksisitelerinin iki kolda aylara göre değişim grafiği

Tablo 4.5.2.3. SBRT ve VMAT kollarının GİS toksistelerine göre karşılaştırılması

		SBRT		VMAT		p
		n	%	n	%	
GİS Toksisite						
RT Sırasında	Yok	23	82,1%	15	75,0%	0,548
	Grad 1	1	3,6%	4	20,0%	
	Grad 2	4	14,3%	1	5,0%	
RT Sonrası 1.5 Ay	Yok	25	89,3%	20	100,0%	0,255
	Grad 1	2	7,1%	0	0,0%	
	Grad 2	1	3,6%	0	0,0%	
RT Sonrası 4.5 Ay	Yok	25	89,3%	20	100,0%	0,255
	Grad 1	1	3,6%	0	0,0%	
	Grad 2	2	7,1%	0	0,0%	
RT Sonrası 7.5 Ay	Yok	27	96,4%	20	100,0%	1,000
	Grad 1	1	3,6%	0	0,0%	
	Grad 2	0	0,0%	0	0,0%	
RT Sonrası 10.5 Ay	Yok	26	92,9%	19	95,0%	1,000
	Grad 1	1	3,6%	1	5,0%	
	Grad 2	1	3,6%	0	0,0%	
RT Sonrası 13.5 Ay	Yok	25	89,3%	19	95,0%	0,631
	Grad 1	2	7,1%	1	5,0%	
	Grad 2	1	3,6%	0	0,0%	

Ki-kare test (Fischer test)

SBRT ve VMAT kolları Grad 2 GİS toksisitesi açısından karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.2.4.).

Tablo 4.5.2.4. Tedavi kollarının Grad 2 GİS toksisitesi açısından karşılaştırılması

		SBRT		VMAT		p
		n	%	n	%	
Grad 2 GİS Toksisite						
RT Sırasında	Yok	23	82,1%	15	75,0%	0,299
	Grad 1	1	3,6%	4	20,0%	
	Grad 2	4	14,3%	1	5,0%	
RT Sonrası 1.5 Ay	Yok	25	89,3%	20	100%	1,000
	Grad 1	2	7,1%	0	0,0%	
	Grad 2	1	3,6%	0	0,0%	
RT Sonrası 4.5 Ay	Yok	25	89,3%	20	100%	0,504
	Grad 1	1	3,6%	0	0,0%	
	Grad 2	2	7,1%	0	0,0%	
RT Sonrası 7.5 Ay	Yok	27	96,4%	20	100%	-
	Grad 1	1	3,6%	0	0,0%	
	Grad 2	0	0,0%	0	0,0%	
RT Sonrası 10.5 Ay	Yok	26	92,9%	19	95,0%	1,000
	Grad 1	1	3,6%	1	5,0%	
	Grad 2	1	3,6%	0	0,0%	
RT Sonrası 13.5 Ay	Yok	25	89,3%	19	95,0%	1,000
	Grad 1	2	7,1%	1	5,0%	
	Grad 2	1	3,6%	0	0,0%	

Ki-kare test (Fischer's exact test)

5. TARTIŞMA

Modern RT teknikleri sayesinde, ciddi yan etkiler olmaksızın lokalize prostat kanserinde yüksek RT dozları uygulanabilmektedir. Konvansiyonel 2D RT döneminde, 70 Gy'e kadar olan dozlarda, rektal kanama başlıca yan etki olup, $\geq$ grad 2 rektal toksisite sıklığı $> \%20$ iken; bu oran konformal 3D RT ile yaklaşık olarak $\%10$ 'a indirilebilmiştir. Risk altındaki organlarda daha iyi koruma sağlayan IMRT tekniği ile, bu oran $\%1-2$ 'lere kadar düşürülmüştür. Eş zamanlı olarak, ileri RT teknikleri ile yapılan doz artırma çalışmaları, rektal yan etkideki düşüklükle beraber, nispeten artmış ürolojik toksisiteleri beraberinde getirmiştir.

Yüksek doz RT $\pm$ ADT ile yüksek lokal kontrol ($\%90-100$, Tablo 2.5.2.1.) ve sağkalım oranları sağlanabilmektedir. Buna ek olarak, tıptaki gelişmeler sayesinde >80 yaş ve PSA tarama testi ile genç yaşta tanı konan hasta sayısı da artmaktadır. Artık lokalize prostat kanserindeki tedavi modalitesi seçimindeki öncelikli faktör, sağ kalım ve PSA kontrolünden ziyade, özellikle ileri veya genç yaştaki hastalarda hayat kalitesini muhafaza etmek haline gelmiştir.

Modern RT teknikleri ile birlikte, toksisite analizleri geçmiş dönemdeki rektal kanamalardan, ayrıntılı hayat kalitesi değerlendirilmelerine dönüşmüştür. Hayat kalitesi değerlendirmeleri, sadece rektal kanama açısından değil, aynı zamanda üriner inkontinans ve impotans gibi diğer spesifik semptomların analizi için de önemlidir. Toksisite değerlendirmelerinde RTOG ve CTCAE skora sistemleri uzun zamandır sıkça kullanılmaktadır; ancak, ayrıntılı değerlendirmede beklentiye yeterince karşılayamamaktadırlar. Bunun nedeni, farklı mekanizmalar sonucu oluşan, aynı sistemdeki farklı yan etkilerin, bütün bir skor içine dâhil edilmeleridir. Bu da, bilgi kayıplarına ve doz-volüm parametreleri ile komplikasyonlar arasındaki ilişkide belirsizliklere yol açmaktadır [81]. Bu nedenle morbiditenin daha detaylı araştırılabilmesi amacıyla, hastaların öz-değerlendirme yapacakları anketler farklı çalışmalarla oluşturulmuştur.

Pik skorlar yerine, uzun dönemde tekrarlayan değerlendirmeler yan etkilerin anlaşılmasında ve zaman içindeki değişimine dair daha faydalı bilgiler sağlayabilmektedir [81-83]. MRC RT01 çalışmasında Gulliforde ve ark. yan etki gelişiminde anlamlı olan doz-volüm

sınırlamalarının belirlenmesinin, toksisitenin sadece longitudinal tanımı ile mümkün olduğunu vurgulamışlardır [82].

IPSS, IIEF ve European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire for Prostate Cancer 25 items (QLQ-PR25) gibi formlar kullanılarak, sağlıkla ilişkili hayat kalitesini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sayesinde, gözlenen toksisite, yapılan tedavi ve hayat kalitesi üçlüsü arasındaki bağ daha detaylı olarak ortaya konabilmiştir. Ancak, hayat kalite formlarının kullanımı ile ilgili birçok problem de bulunmaktadır. Bunların başında değerlendirilecek hasta grubu ve tedavi şekli için uygun hayat kalitesi formunun tespit edilmesi gelmektedir. Örneğin, IPSS prostat hipertrofisine bağlı semptomları değerlendiren bir form olduğu için, prostatektomi sonrasında oluşan yan etki değerlendirilmesinde kullanılamamaktadır. Çünkü IPSS skorlarının prostatektomi sonrası zaten iyileşmesi beklenmektedir. Bu nedenle özellikle farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, doğru hayat kalite formunun belirlenmesi çok önemlidir.

Bizim çalışmamızda ise, 28 SBRT ve 20 VMAT tedavisi yapılmış olan 48 hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve takipleri yapılmıştır. Ayrıca, bu hastalardan 20 SBRT ve 20 VMAT grubunda olmak üzere toplam 40 hastanın tedavi öncesi, bitimi ve takipler sırasında hayat kalitesi ve ayrıntılı toksisite değerlendirmeleri yapılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde, SBRT grubundaki hastaların yaş ortalamalarının ve koroner arter hastalık sıklığının, VMAT kolundakinden istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha yüksek olduğunu görülmüştür. Bu durum, daha çok ileri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastaların SBRT tedavi koluna yönlendirildiği görüşünü desteklemektedir. Çünkü SBRT ile tedavi edilen hasta grubu tedaviyi daha kısa sürede tedaviyi tamamlayarak hastaneye daha az sıklıkta gelmektedirler. Ayrıca, SBRT'nin klinik olarak uzun dönem sonuçları KFRT'deki kadar belirgin değildir.

Tedavi sonuçlarına bakıldığı zaman, SBRT kolundaki hastaların VMAT kolundakilere kıyasla, tedavi sonrası PSA düşüş hızının anlamı olarak daha yavaş olduğu görülmektedir. Ancak VMAT kolunda SBRT grubundakilere göre, ADT kullanan hasta oranı ve kullanım süresi daha

yüksektir. Bu durum, VMAT kolunda PSA düşüş hızının SBRT’dekine göre daha hızlı olmasına katkıda bulunmuş olabilir. PSAn değerleri açısından iki grup kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, PSAn değerine ulaşılan zamanın, SBRT kolunda medyan 13.5 ay iken, VMAT kolunda 7.5 ay olduğu saptanmıştır; bu da PSA düşüş hızının SBRT kolunda yavaş olmasına bağlı olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Gruplar ilk PSA sıçraması açısından karşılaştırıldığında, PSAs ilk görüldüğü ay ve sıklık açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yok iken, ilk PSA sıçramasının büyüklük değeri SBRT kolunda VMAT koluna göre anlamlı daha yüksek olarak bulunmuştur. 2.PSA sıçraması açısından iki grup kıyaslandığında anlamlı olarak bir fark görülmemiş olsa da, 2.PSA sıçraması sıklığının SBRT kolunda VMAT koluna göre daha yüksek olduğu ve görüldüğü zamanın daha geç olduğunu saptanmıştır. Her iki grupta da 5 defaya kadar yüksek sayıda tekrarlayan PSA sıçramaları gözlemlenmiştir. Takip sırasında hastalarda biyokimyasal PSA başarısızlığı görülmemiş olup, PSA kontrol oranı her iki grup için de %100’dür.

Brakiterapi sonrası PSA sıçraması sık olarak görülmektedir. 3011 brakiterapi yapılmış hastayı içeren bir metaanalizde, PSAs görülen hastalarda, görülmeyen hastalara kıyasla biyokimyasal kontrolün anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (HR = 0.42, 95% CI: 0.30-0.59; $p < 0.001$)[84]. IMRT yapılan 102 prostat kanseri hastasının PSAs açısından değerlendirildiği ve PSAs’nın en az 0.4 ng/ml artış olarak kabul edildiği bir diğer çalışmada, medyan 76 aylık takip sonunda, medyan 13.6.ayda, %32.4 hastada en az 1, %24.5 hastada 1, %5.9 hastada 2, %2 hastada 4 sıçrama tespit edilmiştir. Ayrıca, PSAs’nın bRFS, klinik evre, tedavi öncesi PSA değeri, Gleason skoru, PTV, PSAn veya prostatın aldığı mean doz ile ilişkisi olmadığı, ancak genç hastalarda yaşlılara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (≤ 70 yaşta %44.4’e karşılık >70 yaşta %22.8, $p=0.032$)[85].

SBRT sonrası PSAs, genel olarak medyan 11.6 - 18 aylık takipler sonucunda, medyan 0.35 - 0.5 ng/ml değerler arasında, hastaların %16-38’ünde görüldüğü bildirilmiştir. PSAs sonrası hızlı bir düşüşle, medyan PSA nadir değerine ulaşılmıştır.

Çoğu çalışmada bildirilmemiş olmakla birlikte, sıklıkla medyan PSAn değeri medyan 0.1 - 1.6 ng/ml arasında değişmektedir. PSAs sıklığının genç yaş ile anlamlı olarak ilişkili olduğu; ancak prostat boyutu, ADT, ailede prostat kanseri öyküsü, Gleason skoru, tedavi öncesi PSA değeri, T evresi ve risk sınıflaması ile herhangi bir korelasyonu olmadığı bildirilmiştir [86]. Kole ve ark. ADT verilmeyen SBRT ile tedavi edilmiş 175 prostat kanseri hastasında, medyan 3 yıllık takip sonunda, %70'inin PSAn değerinin medyan 30.ayda, medyan 0.3 ng/ml'e ulaşarak 0.5 ng/ml'nin altına indiğini, hastaların %36.2'sinde PSAs görüldüğünü; bunlara ek olarak PSAs yokluğunun, başlangıç PSA değerinin ve nadir anındaki testosteron değerinin 0.5 ng/ml'den daha düşük PSAn ulaşma ile ilişkili olduğunu; malign ve bening kaynaklı PSA'nın yarı ömürlerinin sırasıyla 4.4 ay ve 14.8 ay olduğunu bildirmişlerdir [87].

Yakın zamanda brakiterapi (n:230), konvansiyonel RT (76 Gy/38 fr, n:58) ve hipofraksiyone RT (45Gy/9 fr, haftada 1 fr, n:74) yapılan toplam 362 hastadan oluşan ve PSAs'larının gruplar arasında karşılaştırıldığı, PSAs'nın ≥ 2 ng/ml olarak kabul edildiği bir çalışmada; gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Genel PSAs oranı %28.5 olduğu, pozitif biyopsi sayısı düşük olan ve prostat risk değerlendirmesinde düşük skorlu olan hastalarda PSAs sıklığının daha yüksek olduğu ve bu hasta grubunda ilk PSAs kadar geçen zamanın daha kısa olduğu bildirilmiştir. Yazarlar, PSAs'nın sağlıklı prostat dokusunun geç hasarına bağlı olabileceğini düşündüklerini ve PSAs'nın tümör yükünün daha düşük olduğu hastalarda daha sık olmasının bu görüşü desteklediğini belirtmişlerdir [88].

Sonuç olarak, RT sonrası PSA hızlı bir düşüş sonrasında, sıklıkla PSAs neden olduğu dalgalanmaların eşlik ettiği yavaş bir düşüşle devam etmektedir ve takip süresi uzadıkça, daha düşük PSA nadir değerleri gözlemlenir. Bu nedenle RT yapılan hastalarda PSA yükselmelerinde biyopsi kararı hemen verilmemeli, PSA kinetiği takip edilerek bening nedenli PSA sıçraması ekarte edilmelidir. Bizim çalışmamızdaki PSA kinetikleri de literatürle uyumlu bulunmuştur.

Tedavi komplikasyonları değerlendirildiğinde, fiducial takılması sonrasında her iki gruptan 1'er hastada antibiyoterapi ile gerileyen enfeksiyon gelişmiş olup, bu hastaların RT tedavileri sorunsuz olarak tamamlanmıştır. Tedavi öncesinde idrar yapmada zorluk nedeniyle geçirilmiş TURP öyküsü olan hasta sıklığının her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür.

Ancak tedavi sonrasında obstrüksiyona bağlı TURP veya sonda takılması gerekliliği, SBRT kolunda VMAT koluna göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, belirgin olarak daha sık olduğu saptanmıştır. SBRT kolunda TURP öyküsü olan 5 hastanın 5'inde, VMAT kolundakilerin ise 4 hastanın 1'inde sonda veya TURP gerekliliği olmuştur.

Hastalar Grad 1-2 GÜS toksisiteleri açısından değerlendirildiğinde, genel olarak iki grup arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Pollaküri, dizüri, noktüri, ani sıkışma her iki kolda da, tedavi sırası ve akut dönemde belirgin olup, takipte büyük oranda gerilemiştir. Faz 1-2 çalışmalarda, akut grad 1-2 GÜS toksisite % 13.5-78, grad 3 toksisite ise %0-8 oranında bildirilmiştir. Geç grad 1-2 üriner toksisite %0-65, grad 3 üriner toksisite ise %0.5-5 aralığında değişmektedir. En sık komplikasyon TURP gerektiren üriner obstrüksiyondur [60]. Ancak akut veya geç grad 4 toksisite bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda, SBRT kolunda 7.5 aydan sonra grad 3 üriner retansiyon, obstrüksiyon gelişmiş ve 13.5 ayda da devam etmiştir. Grad 3 toksisite görülen hasta grubunun çoğunluğunu ise, daha önce TURP öyküsü olan hastalar oluşturmaktadır. TURP öyküsünün geç GÜS toksisiteleri için bir risk faktörü olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur [89]. Yu ve ark. 2008-2011 yılları arasında SBRT uygulanmış 1335 hasta ile IMRT tedavisi almış 2670 prostat kanseri hastasını yan etkiler açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, tedavi sonrası 24.ayda SBRT kolundaki hastaların %43.9'unda, IMRT kolundaki hastaların ise %36.3'ünde GÜS toksisitesi görüldüğünü, bu toksisitelerin çoğunlukla üretrit, striktür, inkontinans ve/veya obstrüksiyon olduğunu bildirmişlerdir [90]. Ayrıca, King ve ark. geç dönemde dilatasyon gerektiren üretral striktür sıklığını %3.5 olarak bildirmişlerdir ve bu oranın IMRT için (%0.5) bildirilenden daha yüksek bir değerdir. Bizim çalışmamızda ise tekrarlayan TURP gerekliliği 28 SBRT hastasının 3'ünde (%10.7) gözlemlenmiştir. Hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen bu yan etkilerden kaçınmak için öncelikle hasta seçiminde dikkatli olunmalı, TURP öyküsü olan hastalara SBRT uygulanılmasından kaçınılmalıdır. Buna ek olarak, mesane boynu ve üretranın aldığı dozlar düşürülmesi bir diğer seçenektir, ancak bunun lokal nükse olacak katkısının aydınlanabilmesi için uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

GİS toksisiteleri açısından değerlendirildiğinde, her iki kolda Grad 3 toksisite veya her iki kol arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Akut Grad 1-2 RTOG rektal toksisite CK ile yapılan faz II ve retrospektif çalışmalarda %9-80 ve grad 3 toksisite %0-10 olarak bildirilmiştir

[63]. Çoğu çalışmada rektal toksisite fekal ani sıkışma ve diyarenin eşlik ettiği proktit şeklinde bildirilmiştir. Uzun dönemdeki rektal fonksiyonel sonuçlar, geç Grad 1-2 toksisite sıklığı için %0-48 ve Grad 3 için % 1-5 olarak bildirilmiştir [64, 60]. CK ile yapılan SBRT sonrası rektal kanama çok nadirdir. Bazı çalışmalarda argon plazma lazer ablasyonu ile tedavi edilen geç Grad 3 proktit bildirilmişse de, akut veya geç grad 4 toksisite bildirilmemiştir.

Seksüel aktivite fonksiyonelliği açısından hastalar değerlendirildiğinde, her iki grupta da hastalar kendilerine tedavi öncesi 100 üzerinden yaklaşık 75 skor vermişlerdir. İki grupta da yaklaşık 10.5 ve 13.5 aylarda, başlangıca göre anlamlı düşüşler görülmüştür ve iki grup bu konuda birbirleriyle benzer bulunmuştur. Seksüel fonksiyonellik skorları da seksüel aktivite fonksiyonellik skorlarıyla benzer şekilde sonuçlanmıştır. Bu durum, seksüel disfonksiyonun geç dönemde ortaya çıkan bir bulgu olduğu sonuçlarıyla uyumludur [91]. Hastalarımızın takipteki en düşük skorlar dahi, %40-50 arasında değişmektedir. CK ile yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, Katz ve ark. 18 aylık takip sonucunda ED için medikasyonlu veya medikasyonsuz olmak üzere hastaların %87'sinin cinsel gücünün muhafaza edildiğini bildirmişlerdir [71]. Friedland ve ark. ise, 3. yılda yaklaşık %82 potans oranı bildirmişlerdir [64]. Wiegner ve ark. SBRT sonrası ED'yi değerlendirmişler ve Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) formunu seksüel fonksiyon skoru ve seksüel rahatsızlık skorunun, median 50 aylık takip sonrasında, sırasıyla %45, 49 ve 25 oranında düştüğünü saptamışlardır. Başlangıç ED sıklığı %32 iken, tedavi sonrası ED sıklığı anlamlı olarak % 71'e yükselmiştir. ED için ilaç tedavisi kullanan hasta sıklığı başlangıçta %3 iken, bu oran SBRT sonrası %25'e yükselmiştir. Tedavi sonrası <70 yaşta olan hastaların %60'ında tatmin edici erektil fonksiyon sağlanırken, >70 yaşta bu oran sadece %12 olduğu görülmüştür. Yazarlar, penil bulbus dozlarının ED ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir [92].

Hastalar üriner semptom skorları açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak VMAT kolundaki hastaların semptom skorları, SBRT kolundaki hastalara göre, RT öncesinden itibaren olmak üzere takip sırasında da daha yüksek seyretmiştir. İki grupta da, yaklaşık 10.5 ayda semptom skorlarında artış olduğu görülmektedir. SBRT kolunda bu dönemde görülen Grad 3 toksisitelere

rağmen, üriner semptom skorlarında anlamlı artış olmamasının nedeni, bu hastalarda TURP ile semptomlarda rahatlama sağlanmış olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

İnkontinans açısından değerlendirildiğinde, inkontinans semptom skorları açısından iki grup arasında ve başlangıç değerleri ile takip değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. İnkontinans semptom skorları ve sıklığı %10'un altında seyretmiştir. EBRT ve brakiterapi sonrası inkontinans sıklığı %10-30 arasında değişmektedir [93, 94]. SBRT sonrasında ise bu oran yaklaşık olarak %10'un altındadır [95].

Barsak semptom skorları açısından iki gruba beraber bakıldığı zaman, semptom skorları genellikle 100 üzerinden 25'in altında seyrettiği ve her iki grup arasında belirgin istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu durum, ilerleyen RT teknikleri ile beraber rektal semptomlardaki düşüş ve üriner semptomlarda artış bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Hormonal semptomlar açısından hastalar değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak RT öncesine göre değişim değerlendirildiği zaman, VMAT kolundaki hastalarda 4.5 ve 13.5 aylardaki semptom skorlarında anlamlı olarak düşüş olduğu saptanmıştır. Bu durum, 6 aylık ve 1 yıllık ADT verilen hastaların, ADT kesilmeleri sonrası oluşan hormonal semptomlardaki düzelmelere bağlı olmuş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, SBRT kolundaki hormonal semptom skorların başlangıçtan itibaren 1.5 aya kadar artış gösterdiği, daha sonrasındaki takiplerde ise plato çizdiği görülmektedir.

Toplam IPSS skorları açısından iki grup değerlendirildiğinde, literatür ile uyumlu olarak VMAT kolunda radyoterapi bitimindeki erken dönemde artış olduğu, ancak ilerleyen dönemlerde özellikle birinci yıl sonrasında belirgin düşüş olduğu görülmüştür. SBRT kolunda ise, IPSS skorları 1.5 ve 4.5 ayda belirgin olarak düşmüş olmakla birlikte, özellikle 10.5 ve 13.5 aylarda başlangıca göre artış olduğu görülmektedir. Bu durum literatürde bildirilmiş olan, SBRT yapılan hastalarda geç dönemdeki üriner semptomdaki artış ile uyumlu olarak bulunmuştur [73]. IPSS obstrüksiyon skorları da benzer şekilde SBRT kolunda geç dönemde artış göstermektedir.

Sonuç olarak, hem SBRT hem de VMAT tedavileri lokalize prostat kanserinde etkin tedaviler olup, bizim çalışmamızda medyan 23 aylık takip sonunda PSA kontrol oranı %100'dür. Her iki tedavi modalitesinde de PSAs sık görülmektedir, yaklaşık PSAn değeri ise 0.5 ng/dl'dir. Grad 3 GİS toksisite gözlemlenmemiş olup, Grad 3 üriner toksisite çoğunlukla TURP öyküsü olan SBRT kolundaki hastalarda görülmüştür. Bu durum, hasta seçiminde dikkatli olunmasını gerektiğini vurgulamaktadır. Seksüel fonksiyonellik skorları açısından iki grup birbiriyle benzer bulunmuş olup, her iki grupta da geç dönemde başlangıca göre skorlarda anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. Üriner, inkontinans ve barsak semptom skorları yönünden de iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgularla, her iki tedavi kolunun birbiriyle benzer etkinlikte olduğu, toksisite ve hayat kalitesi açısından kendilerine özgü, ancak kabul edilebilir sonuçlar sağladıkları sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(5):1405-18. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.091.
2. Diez P, Vogelius IS, Bentzen SM. A new method for synthesizing radiation dose-response data from multiple trials applied to prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(4):1066-71. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.013.
3. Nguyen QN, Levy LB, Lee AK, Choi SS, Frank SJ, Pugh TJ et al. Long-term outcomes for men with high-risk prostate cancer treated definitively with external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Cancer*. 2013;119(18):3265-71. doi:10.1002/cncr.28213.
4. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(4):1056-63. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
5. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(1):125-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.047.
6. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG et al. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2013;190(2):521-6. doi:10.1016/j.juro.2013.02.012.
7. Hall WA, Colbert L, Nickleach D, Shelton J, Marcus DM, Switchenko J et al. Reduced acute toxicity associated with the use of volumetric modulated arc therapy for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Practical radiation oncology*. 2013;3(4):e157-64. doi:10.1016/j.prro.2013.01.003.
8. Mellon EA, Javedan K, Strom TJ, Moros EG, Biagioli MC, Fernandez DC et al. A dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with step-and-shoot intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Practical radiation oncology*. 2015;5(1):11-5. doi:10.1016/j.prro.2014.03.003.
9. Hall WA, Fox TH, Jiang X, Prabhu RS, Rossi PJ, Godette K et al. Treatment efficiency of volumetric modulated arc therapy in comparison with intensity-modulated radiotherapy in the

treatment of prostate cancer. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2013;10(2):128-34. doi:10.1016/j.jacr.2012.06.014.

10. King CR, Collins S, Fuller D, Wang PC, Kupelian P, Steinberg M et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(5):939-45. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.019.

11. Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang L et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;107(2):153-8. doi:10.1016/j.radonc.2013.03.022.

12. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):9-29. doi:10.3322/caac.21208.

13. Moore KLP, T. V. N. and Torchia, Mark G. Prostate. *Before We Are Born, Essentials of Embryology and Birth Defects 7th ed.*: Saunders Elsevier; 2008.

14. Leissner KH, Tisell LE. The weight of the human prostate. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1979;13(2):137-42.

15. Myers RP. Structure of the adult prostate from a clinician's standpoint. *Clin Anat*. 2000;13(3):214-5. doi:10.1002/(SICI)1098-2353(2000)13:3<214::AID-CA10>3.0.CO;2-N.

16. Mann T. Secretory function of the prostate, seminal vesicle and other male accessory organs of reproduction. *Journal of reproduction and fertility*. 1974;37(1):179-88.

17. Gibson W, Wagg A. New horizons: urinary incontinence in older people. *Age and ageing*. 2014;43(2):157-63. doi:10.1093/ageing/aft214.

18. Kaplan PJ, Mohan S, Cohen P, Foster BA, Greenberg NM. The insulin-like growth factor axis and prostate cancer: lessons from the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate (TRAMP) model. *Cancer research*. 1999;59(9):2203-9.

19. Society. AC. Cancer Facts and Figures, 2003. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2003.

20. Rodriguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Tatham LM, Wingo PA, Thun MJ et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology*. 1997;8(6):653-7.

21. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1975;15(4):617-31.
22. Kushi L GE. Dietary fat and cancer. *Am J Med*. 2002;113((Suppl 9B)):63-70.
23. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *Jama*. 1997;277(6):467-71.
24. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):126-31. doi:10.1200/JCO.2009.24.2180.
25. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4300-5. doi:10.1200/JCO.2008.18.2501.
26. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;74(2):137-48. doi:10.1016/j.radonc.2004.09.004.
27. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;46(1):221-30.
28. Pisansky TM, Gold DG, Furutani KM, Macdonald OK, McLaren RH, Mynderse LA et al. High-dose-rate brachytherapy in the curative treatment of patients with localized prostate cancer. *Mayo Clinic proceedings*. 2008;83(12):1364-72. doi:10.1016/S0025-6196(11)60785-4.
29. Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2001;165(2):436-9. doi:10.1097/00005392-200102000-00020.
30. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer*. 2009;115(20):4695-704. doi:10.1002/cncr.24523.

31. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World journal of urology*. 2006;24(3):289-95. doi:10.1007/s00345-006-0083-1.
32. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, Asbell SO, Pilepich MV, Owen JB. Patterns of Care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;28(1):39-45.
33. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002;95(2):281-6. doi:10.1002/cncr.10657.
34. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *Jama*. 1999;281(17):1598-604.
35. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(4):935-9.
36. Smit WG, Helle PA, van Putten WL, Wijnmaalen AJ, Seldenrath JJ, van der Werf-Messing BH. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;18(1):23-9.
37. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(5):1097-105.
38. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):1990-6. doi:10.1200/JCO.2005.05.2530.
39. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized

- adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(10):1233-9. doi:10.1001/jama.294.10.1233.
40. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2007;8(6):475-87. doi:10.1016/S1470-2045(07)70143-2.
 41. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;41(3):491-500.
 42. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(1):67-74. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.054.
 43. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(4):980-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.073.
 44. Chung HT, Xia P, Chan LW, Park-Somers E, Roach M, 3rd. Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(1):53-60. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.015.
 45. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;68(5):1424-30. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.067.
 46. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(4):1072-83. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.005.
 47. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized

- hypofractionation dose escalation trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(2):518-26. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.970.
48. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(1):11-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1691.
49. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2012;13(1):43-54. doi:10.1016/S1470-2045(11)70293-5.
50. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):e17-24. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.075.
51. Brenner DJ. Fractionation and late rectal toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(4):1013-5. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.014.
52. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is α/β for prostate tumors really low? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;50(4):1021-31.
53. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(1):6-13.
54. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(4):1093-104.
55. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(4):1099-105. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.10.050.

56. Oliai C, Lanciano R, Sprandio B, Yang J, Lamond J, Arrigo S et al. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *Journal of radiation oncology*. 2013;2(1):63-70. doi:10.1007/s13566-012-0067-2.
57. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;109(2):217-21. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.030.
58. Bolzicco G, Favretto MS, Satariano N, Scremin E, Tambone C, Tasca A. A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *BMC urology*. 2013;13:49. doi:10.1186/1471-2490-13-49.
59. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC, Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(2):877-82. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.054.
60. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, Harkins B, Tapella P, Hanscom HN et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer*. 2012;118(15):3681-90. doi:10.1002/cncr.26699.
61. Fuller DB, Naitoh J, Lee C, Hardy S, Jin H. Virtual HDR CyberKnife treatment for localized prostatic carcinoma: dosimetry comparison with HDR brachytherapy and preliminary clinical observations. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(5):1588-97. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.067.
62. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC, Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(4):1043-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.059.
63. Aluwini S, van Rooij P, Hoogeman M, Bangma C, Kirkels WJ, Incrocci L et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy as monotherapy for low- to intermediate-stage prostate cancer: early experience, feasibility, and tolerance. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2010;24(5):865-9. doi:10.1089/end.2009.0438.

64. Friedland JL, Freeman DE, Masterson-McGary ME, Spellberg DM. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technology in cancer research & treatment*. 2009;8(5):387-92.
65. Thames HD, Kuban D, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;96(1):6-12. doi:10.1016/j.radonc.2010.03.020.
66. Perez CA, Michalski J, Mansur D, Lockett MA. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer J*. 2004;10(6):349-56.
67. Choi C CC, Kim G, Park K, Jo M, Lee C. Stereotactic radiation therapy of localized prostate cancer using cyberknife. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:375.
68. Meier R CC. MRI-planned stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer: feasibility and early results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75:2339.
69. Katz AJ SM, Ashley R, Diblasio F, Witten M. . Stereotactic body radiotherapy as boost for organ-confined prostate cancer. *Technology in cancer research & treatment*. 2010;9:575-82.
70. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol*. 2011;6:3. doi:10.1186/1748-717X-6-3.
71. Katz AJ SM, Ashley R, Diblasio F. . Stereotactic body radiotherapy for low- and Low-Intermediate Risk Prostate Cancer : is there a dose effect. . *Frontiers in oncology*. 2011;1:49.
72. Kang JK, Cho CK, Choi CW, Yoo S, Kim MS, Yang K et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori*. 2011;97(1):43-8.
73. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol*. 2013;8:58. doi:10.1186/1748-717X-8-58.
74. Fuller DB, Naitoh J, Mardirossian G. Virtual HDR CyberKnife SBRT for Localized Prostatic Carcinoma: 5-Year Disease-Free Survival and Toxicity Observations. *Frontiers in oncology*. 2014;4:321. doi:10.3389/fonc.2014.00321.

75. Tang CI, Loblaw DA, Cheung P, Holden L, Morton G, Basran PS et al. Phase I/II study of a five-fraction hypofractionated accelerated radiotherapy treatment for low-risk localised prostate cancer: early results of pHART3. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(10):729-37. doi:10.1016/j.clon.2008.08.006.
76. Mantz CA FE, Zucker I, Harrison S. A Phase II Trial of Real-time Target Tracking SBRT for Low-risk Prostate Cancer Utilizing the Calypso 4D Localization System: Patient-reported Quality of Life and Toxicity Outcomes. . *ASTRO 2011*. 2011.
77. Boike TP, Lotan Y, Cho LC, Brindle J, DeRose P, Xie XJ et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(15):2020-6. doi:10.1200/JCO.2010.31.4377.
78. Jabbari S WV, Kaprealian T, Hsu IC, Ma L, Chuang C, Descovich M, Shiao S, Shinohara K, Roach M 3rd, Gottschalk AR. Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: technique, early toxicity, and PSA response. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):228-34.
79. van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, Efficace F, Coens C, Guerif S et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2418-24. doi:10.1016/j.ejca.2008.07.030.
80. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(4):965-74. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
81. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;37(1):3-11.
82. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(3):706-13. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.028.

83. Smeenk RJ, Hoffmann AL, Hopman WP, van Lin EN, Kaanders JH. Dose-effect relationships for individual pelvic floor muscles and anorectal complaints after prostate radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(2):636-44. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.007.
84. Bernstein MB, Ohri N, Hodge JW, Garg M, Bodner W, Kalnicki S et al. Prostate-specific antigen bounce predicts for a favorable prognosis following brachytherapy: a meta-analysis. *Journal of contemporary brachytherapy*. 2013;5(4):210-4. doi:10.5114/jcb.2013.38875.
85. Sheinbein C, Teh BS, Mai WY, Grant W, Paulino A, Butler EB. Prostate-specific antigen bounce after intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2010;76(3):728-33. doi:10.1016/j.urology.2009.04.074.
86. Vu CC, Haas JA, Katz AE, Witten MR. Prostate-specific antigen bounce following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:8. doi:10.3389/fonc.2014.00008.
87. Kole TP, Chen LN, Obayomi-Davies O, Kim JS, Lei S, Suy S et al. Prostate specific antigen kinetics following robotic stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. *Acta Oncol*. 2014;1-7. doi:10.3109/0284186X.2014.983656.
88. Waters A, Delouya G, Donath D, Lambert C, Larrivee S, Zorn KC et al. Risk factors for PSA bounce following radiotherapy: outcomes from a multi-modal therapy analysis. *The Canadian journal of urology*. 2014;21(6):7548-53.
89. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(4):1019-34. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.715.
90. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(12):1195-201. doi:10.1200/JCO.2013.53.8652.
91. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(7):1429-37. doi:10.1002/cncr.25467.

92. Wiegner EA, King CR. Sexual function after stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: results of a prospective clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(2):442-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1748.
93. Olsson CE, Pettersson N, Alsadius D, Wilderang U, Tucker SL, Johansson KA et al. Patient-reported genitourinary toxicity for long-term prostate cancer survivors treated with radiation therapy. *British journal of cancer*. 2013;108(10):1964-70. doi:10.1038/bjc.2013.180.
94. Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY, Sanda MG, Sandler HM, Michalski JM et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2013;119(9):1729-35. doi:10.1002/cncr.27956.
95. Chen LN, Suy S, Wang H, Bhagat A, Woo JA, Moures RA et al. Patient-reported urinary incontinence following stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9:148. doi:10.1186/1748-717X-9-148.

ÖZGEÇMİŞ

Makbule Tambaş

KİMLİK BİLGİLERİ

Doğum Tarihi :15.01.1986
Doğum Yeri :Birecik
Uyruk :TC
Medeni Hali :Evli
E-mail : makbule_tambas@hotmail.com

EĞİTİM

İlkokul :Nuripaşa İlköğretim Okulu, İstanbul, 1992-1997
Ortaokul :Faruk Timurtaş İlköğretim Okulu, İstanbul, 1997-2000
Lise :Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi, İstanbul, 2000-2004
Üniversite :İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, 2004-2010
Uzmanlık :İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
 Anabilim Dalı, İstanbul, 2011-2015

YABANCI DİLLER

İngilizce :İleri düzey
Özbekçe :İleri düzey

ÜYELİKLER

ESTRO :European Society for Radiotherapy and Oncology
AROME :Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean Area
TROD :Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği

ULUSLAR ARASI KURSLAR-GÖZLEMÇİLİK

2011 :AROME Courses: 2nd Delineation training and radiobiology
2012 :ESTRO Teaching Course: Advanced Imaging Course For Physicists
2013 :ESTRO Teaching Course: Physics for Clinical Radiotherapy

	:ESTRO Teaching Course: Basic Clinical Radiobiology
	:6th International Nasopharyngeal Carcinoma Symposium : Hands On Contouring Course of Nasopharyngeal Cancer
	:IV. Evidence based Multidisciplinary Neurooncology Symposium
2014	:ESTRO Teaching Course: Clinical Particle Therapy
	:Texas University, MD Anderson Cancer Center, Head & Neck Team, Thoracic Team, Proton Therapy Unit, Eylül 2014

BİLİMSEL YAYINLAR

Uluslararası Sözlü Sunum ve Bildiriler

2008	Sözlü Sunum, Minimal Access Treatment of Necrotizing Pancreatitis: Experience with 18 Cases. Yanar H, Engur N, Tambas M , et. al. 9.European congress of Trauma and Emergency Surgery-1.ESTES Congress
2011	Poster Sunumu, Clinical and Prognostic Features of Internal Mammary Recurrences in Patients with Early Breast Cancer. Kucucuk S, Iribas A, Tambas M , Saip P. ESTRO 11th Biennial on Physics & Radiation Technology For Clinical Radiotherapy
2012	Poster Sunumu, Side Effects of Stereotactic Fractionated Radiation Therapy for Malignant and Benign Lesions. Meral R, Tambas M , Guveli M, Kemikler G. 54th ASTRO (American Society for Radiation Oncology) Annual Meeting, Boston Convention and Exhibition Center, Boston, USA,2012. (International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics Vol. 84, Issue 3, Supplement, Page S831)
2013	Sözlü Sunum, Fractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. Celikarslan S, Kemikler G, Tambas M , Guveli M. 6th International Nasopharyngeal Carcinoma Symposium
	Sözlü Sunum, Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Multiple Primaries. Altun M, Tambas M . 6th International Nasopharyngeal Carcinoma Symposium
	Sözlü Sunum, Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Multiple Primaries. Altun M, Tambas M . 6th International Nasopharyngeal Carcinoma Symposium

Sözlü Sunum, Circulating long non-coding RNA (HOTAIR, GAS5, and LincRNA p-21) levels in patients with nasopharyngeal cancer vs. other inoperable head and neck squamous cell cancer. Isın M, Fayda M, Guveli M, **Tambas M**, Gezer U. 6th International Nasopharyngeal Carcinoma Symposium

Sözlü Sunum, Radiation Induced Sarcoma in pediatric patients treated for nasopharyngeal carcinoma. **Tambas M**, Fayda M, Meral R. 6th International Nasopharyngeal Carcinoma Symposium Radiation

2014

Poster Sunumu, Radiation Infield Second Tumors in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. Altun M, **Tambas M**, Dagoglu N. ASTRO 2014, Annual Meeting

Poster Sunumu, The different roles on metastasis of fibulin-2 gene in lung cancer. Hulya Yazici, Mukaddes Avsar, Ozge Sukruoglu, Seda Kilic, Demet Akdeniz, Bugra Tuncer, Rumeysa Ciftci, Aysel Ahmedova, Sezai Vatansever, **Makbule Tambas**. 2014 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 32, 2014 (suppl; abstr e19130)

Poster Sunumu, Clinical significance of serum epithelial cell adhesion molecule (EPCAM) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) levels in lung cancer. Senem Karabulut, Didem Tastekin, Rumeysa Ciftci, **Makbule Tambas**, Nergis Dagoglu, Murat Emin Guveli, Faruk Tas, Derya Duranyildiz, Adnan Aydinler. 2014 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 32, 2014 (suppl; abstr e22192).

Poster Sunumu, Nasopharyngeal carcinoma patients with new primaries. Musa Altun, Makbule **Tambas**, Emre Merdan Fayda, 2014 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6087)

Poster Sunumu, Synuclein-Gamma (SNCG) Predicts Poor Clinical Outcome In Esophageal Cancer Patients. Didem Tastekin, Kayhan Ertürk, **Makbule Tambas**, et.al.ESMO 2014 Annual Meeting.

Uluslararası Makaleler
2014

Olfactory bulb volume and olfactory function after radiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer. Veyseller B, Ozucer B, Degirmenci N, Gurbuz D, **Tambas M**, Altun M, Aksoy F, Ozturan O. *Auris Nasus Larynx*. 2014 Oct;41(5):436-40. doi: 10.1016/j.anl.2014.02.004. Epub 2014 Apr 17.

The efficacy of Pistacia Terebinthus soap in the treatment of cetuximab-induced skin toxicity. Tastekin D, **Tambas M**, Kilic K, Erturk K, Arslan D. *Invest New Drugs*. 2014 Dec;32(6):1295-300. doi: 10.1007/s10637-014-0128-z. Epub 2014 Jun 15.

Synuclein-gamma predicts poor clinical outcome in esophageal cancer patients.

Tastekin D, Kargin S, Karabulut M, Yaldiz N, **Tambas M**, Gurdal N, Tatli AM, Arslan D, Gok AF, Aykan F. *Tumour Biol*. 2014 Dec;35(12):11871-7. doi: 10.1007/s13277-014-2429-4. Epub 2014 Aug 21.

Diagnostic value of serum M30 and M65 in patients with nasopharyngeal carcinoma. Sen F, Yildiz I, Odabas H, **Tambas M (Corresponding Author)**, Kilic L, Karadeniz A, Altun M, Ekenel M, Serilmez M, Duranyildiz D, Bavbek S, Basaran M. *Tumour Biol*. 2014 Oct 18. [Epub ahead of print]

ÖDÜLLER**2014**

5. Onkoloji Enstitüsü Çalıştayı, 2014. Akademik Çalışma Ödülü. Diagnostic value of serum M30 and M65 in patients with nasopharyngeal carcinoma. Sen F, Yildiz I, Odabas H, **Tambas M (Corresponding Author)**, Kilic L, Karadeniz A, Altun M, Ekenel M, Serilmez M, Duranyildiz D, Bavbek S, Basaran M.
