



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

124448

LOKALİZE PROSTAT KANSERİNİN PRİMER TEDAVİSİNDE
KONVANSİYONEL EKSTERNAL RADYOTERAPİ VE
KONFORMAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNİN AKUT YAN
ETKİLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

124448

Dr. İLKNUR ALSAN ÇETİN
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Y.Doç.Dr.MERİÇ ŞENGÖZ

T.C. MARMARA ÜNİVERSİTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

İSTANBUL

2003

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
Önsöz	iii
Özet	iv
İngilizce Özet (Abstract)	vi
Kısaltmalar Dizini	viii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgi	2
2.1 Prostat	4
2.2 Radyobioloji	6
2.3 Radyoterapide Kullanılan Cihazlar	11
2.4 Tedavi Teknikleri	13
2.4.1 Eksternal Radyoterapi Planlaması (2D)	13
2.4.2 Eksternal Radyoterapi Planlaması (3D Konformal)	16
2.5 Yan Etkiler	21
2.6 Hormon Tedavisi	23
2.7 Hastaya Ait Özellikler	24
2.8 Hekimin Rolü	25
3. Gereç ve Yöntem	26
4. Bulgular	32
5. Tartışma	38
6. Sonuç	41

İÇİNDEKİLER (DEVAM)

	<u>SAYFA</u>
Kaynaklar	42
<u>EKLER :</u>	
EK-1 American Joint Commission on Cancer TNM Sınıflaması (1997)	49
Ek II EORTC/RTOG Erken Radyasyon Toksikite Skalası	51
Özgeçmiş	52

Engin tecrübelerinden istifade ettiğimiz, asistanı olmaktan onur duyduğum değerli hocam Y.Doç.Dr.Meriç Şengöz'e,

Bilgi birikimini bizle paylaşan, her labirentten çıkış bulan Y.Doç.Dr.Ufuk Abacıoğlu'na,

Değerli uzmanımız Beste Atasoy'a,

Çalışma arkadaşım değerli uzmanımız Hale Çağlar'a,

Kliniğimizin yeni soluğu, asistan arkadaşım Evrim Tezcanlı'ya,

Yardım isteklerimize her zaman içtenlikle katılan fizikçilerimiz; Öznur Şenkesen, Zeynep Özen İşbakan'a,

Titiz ve özveri ile çalışan teknikerlerimiz; Ertan Ateş, Yeşim Bakan, Nilay Şeref, Burak Hamza, Cansel Gülşen'e,

İstatistik yardımları için Y.Doç.Dr.Nural Bekiroğlu'na,

Beni her zaman destekleyen Ailem'e,

Bize yaptığımız işin önemini ve kutsallığını hatırlatan hastalara,

Teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET :

Amaç :

Bu çalışmada prostat kanserinin primer radyoterapisinde akut yan etkiler açısından konvansiyonel eksternal radyoterapi ile konformal radyoterapi teknik uygulamalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem :

Mart 1997- Temmuz 2002 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri tanısı konmuş ve primer radyoterapi uygulanmış 75 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Hastalar konvansiyonel eksternal radyoterapi alan (n=47) ve konformal radyoterapi alan (n=28) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastalar için medyan yaş 72 (55-85), medyan radyoterapi dozu 70 Gray (Gy) (63-76 Gy) olarak tespit edilmiştir. Taramada hormonoterapi almayan 23, eş zamanlı hormonoterapi alan 22, neoadjuvan hormonoterapi alan 30 hasta incelenmiştir. Hastaların en az 3 aylık takibi mevcut olup, görülen akut yan etkiler EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer / Radiation Therapy Oncology Group) skalası kullanılarak değerlendirilmiştir (1). Kullanılan tekniklerin hastaya ve tedaviye bağlı özelliklerle ilişkisi de araştırılmıştır.

Bulgular :

Lokalize prostat kanserinin primer tedavisinde uygulanan iki teknik ile hastaya bağlı özellikler ve tedaviye bağlı özellikler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Konvansiyonel radyoterapi grubunda hormonoterapi kullanımı eşit olarak dağılırken, konformal radyoterapi grubunda neoadjuvan hormon kullanımı %64.3 ($p=0.004$) olarak gerçekleşmiştir. Her iki grupta da grade III-IV akut üriner ve rektal yan etki gözlenmemiştir. Grade I ve II akut üriner yan etkiler; konvansiyonel radyoterapi grubunda %29.7 ve %23.4 iken, konformal radyoterapi grubunda %60.7 ve %17.9 oranında gözlenmiştir ($p=0.025$). Grade II üriner yan etkiler; neoadjuvan hormonoterapi alanlarda %25, eş zamanlı hormonoterapi alan hastalarda %56 oranında saptanmıştır ($p=0.02$). Grade II rektal yan etkiler;

konvansiyonel radyoterapi grubunda %18.6, konformal radyoterapi grubunda %2.6 oranında tespit edilmiştir (p=0.022). Üriner-rektal yan etkiler ile hastaya ve tedaviye bağlı özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Sonuç :

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde uygulanan dozlarda, her iki tekniğin de akut yan etkiler açısından tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir. Her iki teknikte de grade III ve IV yan etki gözlenmemiştir. Konformal radyoterapi uygulaması ile grade II akut rektal ve üriner yan etkilerin azaldığı tespit edilmiştir. Eşzamanlı hormonoterapi kullanımı ile grade II akut üriner yan etki neoadjuvan kullanıma göre daha sık gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler:

Akut yan etki, Konvansiyonel-konformal radyoterapi, Prostat kanseri.

SUMMARY:

COMPARISON OF CONVENTIONAL EXTERNAL AND CONFORMAL RADIOTHERAPY TECHNIQUES FOR THE TREATMENT OF LOCALISED PROSTATE CANCER IN TERMS OF ACUTE COMPLICATIONS

Aim:

The aim of the study was to compare conventional external radiotherapy and conformal radiotherapy techniques, which are used in primary radiotherapy of prostate cancer, in terms of acute complications.

Material and Methods:

The charts of 75 patients, who were diagnosed to have “localised prostate cancer” and treated with primary radiotherapy between March 1997 and July 2002, were examined, retrospectively. The patients were categorized into two groups as treated by conventional external radiotherapy (n=47) and conformal radiotherapy (n=28). The median age was 72 (55-85). The median radiotherapy dose was 70 (63-76) Gy. 30 patients received neoadjuvant hormone therapy, 22 patients concomitant hormone therapy while 23 patients didn't receive hormone therapy. The follow-up period was at least 3 months. Acute side effects were evaluated with the EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group) scale (1). Also, the relations between these acute side effects and the characteristics of the patients and treatment were investigated.

Results:

No significant difference was found between two techniques, applied in the treatment of localised prostate cancer and the characteristics of the patients and treatment ($p>0.05$). While the usage of hormone therapy was equally dispersed in the conventional radiotherapy group, the usage of neoadjuvant hormone was 64.3% in the conformal radiotherapy group ($p=0.004$). In both groups, no grade III-IV acute

urinary and rectal side effects were noted. Grade I and II acute urinary side effects were noted as 60.7% and 17.9% in the conformal radiotherapy group, while they were 29.7% and 23.4% in the conventional radiotherapy group ($p=0.025$), retrospectively. Grade II urinary side effects was calculated as 25% in neoadjuvant hormonotherapy and grade II side effects as 56% in adjuvant hormonotherapy treatment ($p=0.02$). Grade II rectal side effects were 18.6% in conventional radiotherapy group and 2.6% in conformal radiotherapy group ($p=0.022$). There was also no significant difference between urinary-rectal side effects and the characteristics that were related to the patients and treatment ($p>0.05$).

Conclusion:

In terms of acute side effects, both techniques that are used in localised prostate cancer are tolerable. In both techniques, there were no grade III and IV side effects. Besides, conformal radiotherapy is proved to be effective to reduce grade II acute rectal and urinary side effects. In adjuvant hormonotherapy, grade II acute urinary side effects were observed more often than concomitant hormonotherapy.

Key words:

Acute side effect, Conventional-conformal radiotherapy, Prostate cancer.

KISALTMALAR :

Gy	Gray
kV	Kilovolt
MV	Milyon volt
MeV	Milyon elektron volt
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
AJCC	American Joint Commission on Cancer
3D	Üç boyutlu
2D	İki boyutlu
BEV	Beams Eye View
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph
GTV	Gros Hedef Volüm
CTV	Klinik Hedef Volüm
PTV	Planlanan Hedef Volüm
TV	Tedavi Volüm
IV	Işınlanan Volüm
ITV	İnternal Hedef Volüm
RO	Riskli Organ
PORV	Planlanan Organdaki Risk Volümü
GİS	Gastro İntestinal Sistem
GÜS	Genito Üriner Sistem
TUR	Transüretral Rezeksiyon
TRUSG	Transrektal ultrasonografi
MR	Manyetik Rezonans
BT	Bilgisayarlı Tomografi
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
DVH	Doz Volüm Histogramı
LHRH	Luteinizan releasing hormon analogları
HT	Hormonoterapi

1. GİRİŞ VE AMAÇ :

Lokalize prostat kanserli hastalarda tedavi seçeneklerinden biri de primer eksternal radyoterapidir. Çoğunlukla yaşlı ve ek sağlık sorunları olan bu hastalarda en az yan etki ile en etkin tedavi amaçlanır. Günümüzde uygulanan konvansiyonel radyoterapi tekniğiyle lokal tümör kontrolü sağlamak için verilen doz yetersiz kalmaktadır (2). Tedavi dozunun artması ile yan etkilerde artış beklenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tümör dozunu yükseltmek ve bunun yanında çevre dokuları korumak amaçlanmıştır (3). Prostat kanseri tedavisi için 3 boyutlu (3D) tedavi planlaması ve konformal radyoterapi, konvansiyonel tekniğin yerini almaya başlamıştır. Bilgisayarlı tomografiden (BT) faydalanılarak hedef hacim ve çevre dokuların daha iyi tespiti sağlanmıştır. 3D tümör görüntülenmesi ile sağlam dokular multileaf kolimatörler veya özel bloklama sistemi kullanılarak korunur. Amaç tümörlü dokuya yüksek doz verip tümör kontrolünü sağlamak, bununla birlikte çevre dokuları olabildiğince korumaktır (4-7). Retrospektif ve prospektif çalışmalarla, konformal radyoterapinin standart tekniğe göre aynı dozda daha az yan etki gösterdiği saptanmıştır (8-10). Bazı çalışmalarda ise, konformal teknik uygulaması ile radyoterapi doz artışına rağmen tolere edilebilir yan etki tespit edilmiştir (11-14).

Bu çalışmada, kliniğimizde uygulanan konvansiyonel radyoterapi ile konformal radyoterapi uygulamaları sırasında ve sonrasında görülen üriner-rektal yan etkiler retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Konformal radyoterapinin konvansiyonel radyoterapi tekniğine akut yan etkiler açısından üstünlüğü olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca hastalara ait özelliklerin, yan etkilerin oluşumuna etkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİ:

Prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci ölüm nedenidir. A.B.D.'de tüm kanserlerin %29'undan, kansere bağlı ölümlerin %11'inden sorumludur. 1990 yılından itibaren prostat spesifik antijen (PSA) taramaları, transrektal ultrasonografi (TRUS) ile erken teşhis imkanı sağlamıştır.

İleri yaşlarda ortaya çıkar ve 50 yaş altında görülmesi nadirdir. Lokalize prostat kanserinin tedavisi cerrahi veya radyoterapidir. Radikal prostatektomi sonrası üriner inkontinans, üretral darlık, ereksiyon bozukluğu ve genel anesteziye bağlı yan etkiler görülür. Çoğu kez kalıcıdır. Primer eksternal radyoterapiden sonra görülen akut sistit, proktit, enterit genellikle geçici bazen kronik olabilir. İmpotans kısa sürelidir, fakat libido da azalma olabilir. İleri yaş ve ek sağlık sorunları tedavi seçeneğini etkileyebilir (15-18). Bu bilgiler doğrultusunda günümüzde primer radyoterapinin önemi artmıştır.

Radyasyon, yaklaşık yüz yıldır küratif tedavide kullanılmaktadır. 1960'lardan itibaren de megavoltaj cihazlar ile tedavide kullanılmaya başlamıştır (19). Teknolojik gelişmelerin tıbbı yansıması ile beraber prostat kanseri tedavisinde uygulanmaya başlanan konvansiyonel radyoterapi halen kullanılmaktadır. Konvansiyonel radyoterapi ile yapılan çalışmalarda sağlanan 5, 10, 15 yıllık yaşam, yaklaşık %80, %60, %35 olarak tespit edilmiştir (20-22). Lokal kontrol ve uzun yaşam beklentisinde, tümör grade ve evresinin de önemli olduğunu unutmamak gerekir (23,24). Retrospektif ve prospektif çalışmalar konformal radyoterapi ile daha iyi lokal kontrol ve daha az yan etki oluştuğunu göstermiştir (4-11). Konformal radyoterapide yapılan doz yükseltme çalışmaları da, hedef volüme verilen dozla tümör kontrolü sağlanırken, çevre sağlam dokuların daha iyi korunarak kontrol edilebilir yan etki sağlandığını göstermiştir (25-28). Son zamanlarda geliştirilen Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) ile tedavi yöntemi bu amaca hizmet etmektedir (29). Sınırlı vakalarda uygulanan brakiterapi de tümöre yüksek doz radyasyon verilmesine imkan sağlar (30,31). Fraksiyon şemalarında değişiklikler ile yapılan çalışmalar da mevcuttur (32,33).

Gen tedavileri, tümör aşıları, büyüme faktörü antagonistleri, angiogenez inhibitörleri, kemoterapi ajanları (paklitaksel) ve diğer ajanlar (retinoik asit, vitamin D, selenyum) radyoterapiye yardımcı veya tek başına denenen araştırma konularıdır (34).



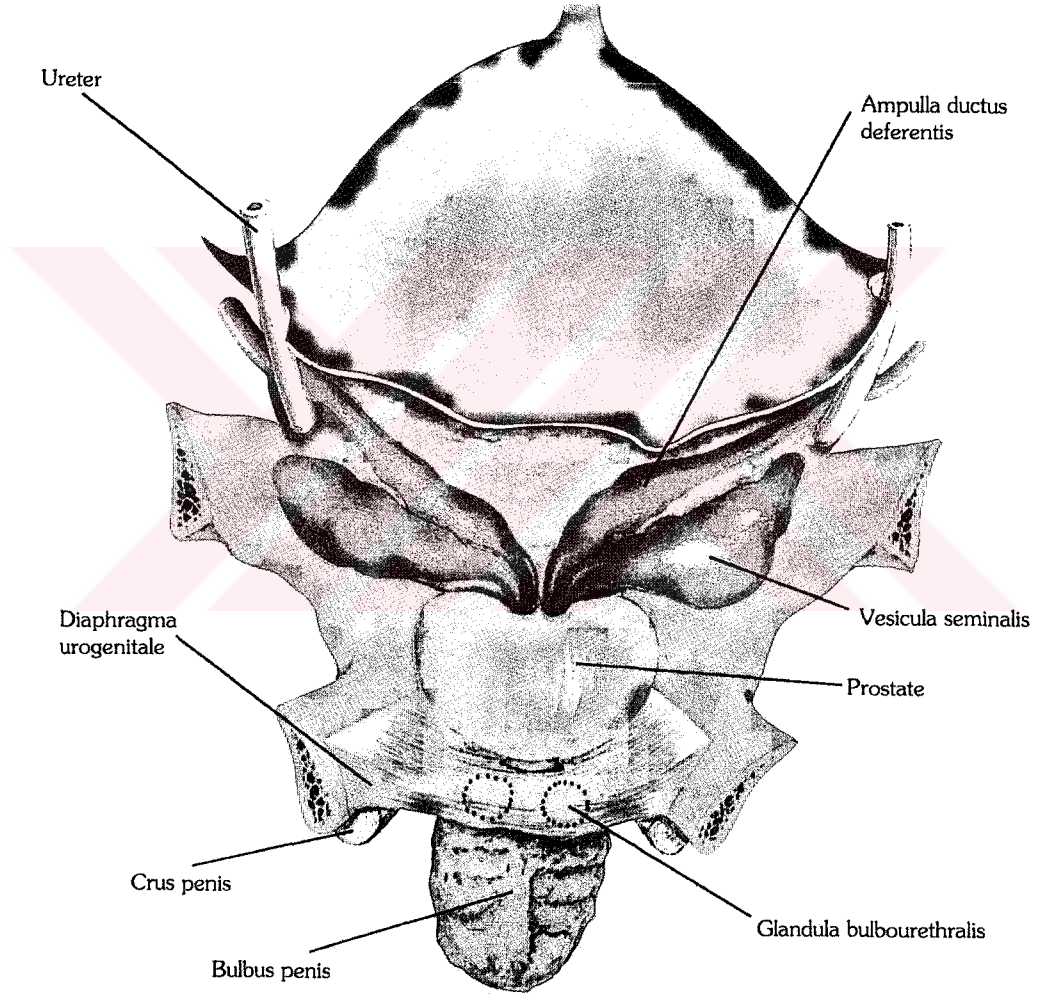
2.1 PROSTAT

Anatomi : Prostat embrional hayatta wolf kanalının alt ucundan meydana gelen çıkıntılardan oluşur. 10-15 gr ağırlığındadır. Periferik, merkez ve geçiş zonu olmak üzere üç zondan oluşur. Periferik zon prostat volümünün % 70'ini içerir ve prostatik intraepitelyal neoplazinin sıklıkla olduğu yerdir. Rektal muayene bulgusuna göre sağ ve sol olarak ikiye ayrılır. Merkez zon ejakülator duktus çevresini kuşatır ve prostat volümünün %25'ini oluşturur. Geçiş zonu ise, prostat volümünün küçük kısmını (%5) oluşturur. Prostat kapsülü musküler tabaka dışında kollajenden meydana gelir. Apekte asiner elemanlar seyrek ve kapsül zayıftır. Prostat sinir ağındaki nörovasküler paket çifti, prostatın posterolateral kenarından ilerler, ganglionlar nöromusküler paketin kenarında toplanır. Prostatın primer kanlanması internal iliak arter sağlar. Venöz drenaj; prostatik pleksus ve internal iliak ven, lenfatik drenaj ise geniş intraprostatik ağ ile sağlanır. Seminal vezikül, lenfatikleri musküler ağdan ve süperfisial pleksustan alır. Eksternal iliak sistemde sonlanır (Şekil 1).

Histoloji : Prostat epitelin histolojik tipleri; sekretuar, bazal ve nöroendokrin hücrelerden oluşur. Sekretuar hücreler; PSA, prostatik asit fosfataz (PAP), asit musin ve diğer sekretuar ürünleri üretir. Bazal hücreler, prostatik epitelin yüksek proliferatif aktivitelerini sağlar ve kök-yedek hücre gibi rol oynar. Nöroendokrin hücreler az sıklıkta bulunur, rutin boyalar ile boyanmaz.

Patoloji : Prostatik intraepitelyal neoplazi, prostatik duktus ve asini içindeki hücre proliferasyonudur. Yüksek gradeli PIN, devamında erken invaziv kanser ile sonuçlanır. Özelliği bazal membranın bozulmasıdır. Sekresyon diferansiyasyon işaretleyicilerinin kaybı, nükleer, nükleolar anormallikler, proliferasyon potansiyelin artması, DNA içeriğinde değişiklikler (aneuploidy) meydana gelir.

Radyoterapi sonrası histoloji : Prostatik radyasyon hasarında oluşan histolojik değişiklikler; asiner atrofi, küçülme, biçimde bozulma, epitelin sitolojik anormallikleri, bazal hücre hiperplaziler, stromal fibrosis, stromada asini oranında azalmadır. Vasküler sklerosis belirginleşir ve küçük büyük damarları da kapsayabilir (35,36).



ekil 1 : Prostat ve seminal veziküllerin arkadan görünümü.

2.2 RADYOBİYOLOJİ

Hücre siklusu : Memeli hücrelerin çoğalması mitoz bölünme ile gerçekleşir. Memeli hücrelerin siklusu; mitoz (M), senteze hazırlık (G1), sentez (S), mitoza hazırlık (G2) fazlarından oluşur. Değişik hücre tiplerine göre her bir fazın süresi ve toplam mitotik siklus süresi farklıdır. Hücre sikluslerinin farklı fazlarının radyasyon duyarlılıklarının birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir. M ve G2 fazdaki hücrelerin radyasyona karşı en duyarlı hücreler oldukları, buna karşın geç S fazındaki hücrelerin radyasyona karşı en dirençli hücreler olduğu bulunmuştur.

Normal dokularda hücre proliferasyonu : Büyük bir denge içerisinde. Bir dokunun radyasyona duyarlılığı mitotik aktivitesi ile doğru, farklılaşma derecesi ile ters orantılıdır. İki temel bölüme ayrılır :

* Hızlı proliferasyon yapan dokular: Cilt, mukoza, germ hücreleri, ince barsak epiteli, hemopoetik sistem olup, proliferasyon yapan hücre popülasyonunu oluştururlar. Bu gruptan kök hücreler ile öncül hücreler bölünebilen hücrelerdir. Fonksiyon gören matür hücreler ise bölünmezler, ömürlerini tamamlayıp ölürler.

* Kapalı-statik sistem: Karaciğer, böbrek, akciğer, kas ve iskelet sistemi, santral sinir sistemidir. Normal koşullarda ya hiç bölünmeyen veya bölünme yeteneği çok kısıtlı fonksiyonel matür hücrelerden oluşmuşlardır.

Tümörlerde hücre proliferasyonu : Bir tümördeki neoplastik hücreler kinetik özelliklerine göre 4 bölüme ayrılır.

- * En önemlisi aktif olarak bölünen hücrelerin bulunduğu bölümdür.
- * Dinlenme (G0) fazındaki hücre bölümü, proliferasyon yeteneğine sahiptir. Tedavi ile ortadan kaldırılmaları gerekir.
- * Steril veya diferansiyasyon yapan hücrelerin bulunduğu bölüm, çoğalma kapasitesine sahip değildir.
- * Dördüncü bölüm, ölen ve ölmekte olan hücrelerin oluşturduğu kısımdır.

Bir bölümden diğerine transfer; nekroza uğrayan bölüm hariç, sürekli devam eden bir olaydır.

Fraksiyone radyoterapiye karşı normal ve neoplastik dokuların yanıtını etkileyen biyolojik faktörler Withers'in 1975 yılında tanımladığı 5 R prensibidir.

- * Repair (onarım): Fraksiyonlar arasında subletal hasarın onarımıdır.
- * Reassortment, Redistribution (yeniden dağılım): Fraksiyonlar arasında hücrelerin, hücre siklusunun daha duyarlı bir bölgesine gelmesidir.
- * Repopulation (yeniden çoğalma): Fraksiyonlar arasında hücrelerin çoğalmasdır.
- * Reoxygenation (yeniden oksijenlenme): Fraksiyonlar arasında hipoksik hücrelerin damarlara yaklaşarak daha iyi oksijenlenmesidir.
- * Radiosensitivity: Radyasyona olan duyarlılık olarak tanımlanır.

Radyoterapide uygulanan fraksiyonasyon mantığı radyobiyojinin 5 R'sine dayanmaktadır.

Doz yükseldikçe tümör kontrol olasılığının da arttığı gözlenmiştir. Ancak tümör boyutu, klonojenik hücre sayısı, tümör türü ile tümör kontrolü arasında bağlantı vardır. Normal dokunun radyasyona verdiği yanıt; dokunun türü, ışınlanan volüm, fraksiyon dozu, toplam doz gibi parametrelerle değişmektedir. Her organın toleransı, ışınlanan volüm ve aldığı doza göre değişir ve tolerans dozlarını aşmamak üzere düzenlenen tedavi şemaları da radyasyon yanıtında belirleyicidir.

Radyoterapinin amacı, iyonizan radyasyon kullanılarak malign hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Ancak çoğunlukla malign hücrelerin yakınındaki sağlıklı hücrelerin de yüksek radyasyon dozlarına maruz kalması kaçınılmazdır. Bir tümör kitlesinin içinde malign hücrelerin yanısıra, sağlıklı hücreler de bulunmaktadır. Bu hücreler, tümörün kaynaklandığı organa ait sağlam hücreler olabileceği gibi, organı ve tümörü besleyen damarlara ait hücreler veya destek dokuya ait hücreler olabilir. Tümör kitlesinin içinde kalan bu hücrelerin yanısıra kitlenin hemen yakınındaki sağlam dokuların ve organların hücreleri de kaçınılmaz olarak hedef tedavi

volümünün içinde kalacaktır. Hedef tedavi volümünün içinde kalmamasına ve hedeften oldukça uzakta yerelmesine rağmen, radyoterapi tekniğine bağlı olarak cilt, cilt altı dokusu ve tümör ile cilt arasındaki önemli miktarda doku radyasyondan etkilenecektir.

Sağlam hücrelerin radyasyondan korunması çağdaş radyoterapi uygulamalarının temel amaçlarındanıdır. Ortaya çıkan yan etkiler gelişme süresi, kliniği, tedavi yaklaşımı ve prognozu açısından akut ve kronik yan etkiler olarak ikiye ayrılır.

Akut yan etkiler: Radyasyonun neden olduğu akut yan etkiler radyoterapi sırasında ya da radyoterapinin tamamlanmasından hemen sonra ortaya çıkar. Özellikle hızlı bölünen ve çoğalan hücrelerin bulunduğu doku ve organlarda akut yan etkiler daha sık ve şiddetli olur. Dokulardaki akut reaksiyon şiddeti, radyasyonla ölen hücrelerin oranı ile yaşayan kök hücrelerinin oranı arasındaki dengeyi gösterir. Akut reaksiyonlar tepe noktasına eriştiğinde daha fazla kök hücrelerinin ölmesi reaksiyon şiddetini arttırmaz, ancak yara iyileşmesini geciktirir. Eğer akut reaksiyon iyileşmesini sağlayacak yeterli kök hücre yoksa, sekonder geç reaksiyonlar oluşur. Parankim hücrelerin azalması ve bu nedenle yeterli repopulasyon oluşamayarak doku bütünlüğünün bozulması söz konusudur, progresif değıllerdir. Buna karşılık geç etkilenen hücre grubu stromal elemanlar olup etkiler geç ortaya çıkar ve progresiftir. Radyasyonun akut yan etkilerinin şiddeti ve sıklığını, hücrelerin radyoduyarlılığının yanısıra tedavi tekniği, toplam radyasyon dozu, fraksiyonasyon özellikleri ve tedavi sahasının genişliğı belirlemektedir. Işınlanan bölgeye göre yan etkiler görülür.

Sindirim sistemi: İnce bağırsağın iç yüzeyinde villus adı verilen kıvrımlar bulunur. Villuslerin dibinde bulunan kript hücreleri hızlı bölünen farklılaşmamış hücrelerdir. Bu sebeple radyasyona duyarlıdırlar. Radyasyonla temasın ardından birkaç saat içinde ince bağırsaktaki kript hücrelerinde meydana gelen mitotik aktivite kaybı sonucunda, villusler giderek kaybolmaya ve bağırsak iç yüzü düz bir hal almaya başlar. Onuncu günden sonraki günlerde belirgin hale gelir. Mitoz olayının engellenme süresi uygulanan radyasyon dozuna bağlıdır. Bazı

hücreler rejenerasyona başlar, dozun artışına bağlı olarak mitotik aktivitede görülen rejenerasyon dalgalarının zayıfladıkları ve ortaya çıkış sürelerinin uzadığı görülmektedir. Sıvı ve elektrolit kaybı, absorpsiyonun gerilemesi, motilite artışı ve enfeksiyonlar görülür.

Boşaltıcı sistemi: Mesane kapasitesinde azalma ve idrar yapma güçlüğü şeklinde ortaya çıkar. Mesanede kanama, ödem, epitel hücrelerin dejenerasyonu, kılcal damarların ve bağ dokusunun hasarlanması şeklinde meydana gelen bozuklukların yanında, yüksek dozlarda ülserleşmeler de meydana gelebilir.

Geç yan etkiler: Aylar sonra ortaya çıkan etkilerdir. Radyasyonun geç etkileri akut etkilerin uzantısı olarak görülmemelidir. Aynı organ ve dokularda hem erken hem de geç etkiler ortaya çıkabilir, ancak bu etkilere neden olan hücreler birbirinden farklıdır. Geç dönemde ortaya çıkan etkiler temelde yavaş çoğalan hücrelerin kaybı ve bunların yerini dolduran fibrotik dokular ile karakterizedir. Erken dönem etkilerin aksine geç etkiler çoğunlukla geri dönmemektedir. Geç yan etkilerin ortaya çıkmasındaki başlıca faktörler; tedavi sahasındaki kritik organ ve dokular, toplam tedavi dozu ve fraksiyon dozudur.

Lineer Kuadratik Model: Özellikle radyasyona erken ve geç yanıt veren dokularda radyasyon etkisinin farklılaştığını açıklayan modeldir. Çeşitli radyasyon dozlarının uygulamasından sonra canlı kalan hücrelerin oranını gösteren eğriler sağkalım eğrileridir. Radyasyon dozu ile sağkalan hücrelerin oranları arasındaki ilişkiyi gösterir. Sağkalım oranını lineer olarak aksettiren sağkalım eğrileri sigmoid karakterlidir. Yarı logaritmik grafiye dönüştürülürse eğri düz bir çizgi haline döner. Bunun anlamı radyasyon dozundaki herhangi bir birim artış, canlı kalan hücrelerin oranında buna uygun bir birim azalışa yol açar. Hücrelerin radyasyona duyarlılığı hakkında kantitatif değerler verir. Akut ve geç hasar için fraksiyon başına dozdaki değişikliklerin etkisi incelendiğinde, eğrilerde geç doku reaksiyonlarının erken doku reaksiyonlarından daha dik olduğu görülür. Bu nedenle eğer fraksiyon başına doz artırılırsa, aynı toplam dozda erken reaksiyonlara göre geç hasar nispeten fazla olacaktır.

Erken ve geç reaksiyon arasındaki bu farklılık Lineer-Kuadretik veya α/β ile tanımlanır. α parametresi; düşük dozlarda başlangıçdaki eğimi ifade eder ve tek radyasyon izi (tek vuruş) boyunca meydana gelen etkinin olasılığını belirler. β parametresi; iki radyasyon izi (çift vuruş) boyunca meydana gelen etkinin olasılığını aksettirir ve dokudaki onarım işleminin bir ölçüsüdür. α/β oranı erken reaksiyonlar için büyük, geç reaksiyonlar için küçüktür (37,38).



2.3 RADYOTERAPİDE KULLANILAN CİHAZLAR

Kilovoltaj cihazları:

Kontakt tedavi cihazları; 40-50 kilovolt (kV) ve 2 miliamper (mA) gücünde tüp potansiyeline, 0.6 mmAl yarı değer kalınlığı (HVL) enerji kalitesine sahiptir. 0.5-1 Al filtre ile kullanılır.

Yüzeysel tedavi cihazları; 50-150 kV ile 5-10 mA tüp potansiyeline sahiptir. Işın kalitesi 1-8 mmAl HVL'dir.

Ortavoltaj tedavi cihazları; 150-500 kV, 10-20 mA'lık tüp potansiyeli vardır. Işın kalitesi enerjiye göre 1-4 mm Cu HVL arasında değişir.

Radyoaktif kaynaklı teleterapi cihazları:

Kobalt-60 (Co-60): Spesifik aktivitesinin yüksek olması nedeniyle doz hızı daha yüksektir. Enerji parametreleri düşük megavoltaj enerjye benzer. Kaynak yarı ömrü 5.26 yıl, enerjisi 1.25 milyon elektron volt (MeV) dur.

Sezyum 137 (Cs-137): Sezyum kaynaklı cihazların spesifik özellikleri ortavoltaj cihazlarına benzerdir. Kaynak çaplarının 3-4 cm olması nedeni ile penumbrası geniştir. Yarı ömrü 30 yıl, enerjisi 0.66 KeV'dur.

Tanecik hızlandırıcıları: Betatron elektron hızlandırıcı tedavi cihazları, lineer hızlandırıcı tedavi cihazları, ağır parçacık hızlandırıcıları (siklotron cihazları).

Lineer Hızlandırıcı Tedavi Cihazı : Elektronların manyetik alan yardımı ile hızlandırılarak hedefe çarptırılması ile x-ışınının elde edildiği cihazlardır. Bu cihazlar x ışını ve x-ışını oluşturmak için bulunan hedef kaldırılarak yerine geçen saçıcı levha yardımı ile elektron üreten tedavi üniteleridir.

Radyoterapinin ilk uygulandığı dönemlerde elde edilen ışınlar, 250-400 kV x-ışını tüpleri ile elde edilen ışınlardı. Radyoterapinin esasını bu x-ışınları ile yapılan tedavi teşkil etmektedir. Düşük enerji seviyesinde elde edilen x-ışınlarının penetrasyon kabiliyeti düşük olduğundan, derine yerleşmiş tümörlerin tedavisinde tümörün üst kısmında bulunan sağlam dokular fazla miktarda doz almakta ve cilt

reaksiyonları fazla olmaktadır. Kemik dokusu ile yumuşak doku arasındaki büyük absorpsiyon farkları, konvansiyonel x-ışınları ile yapılan tedavide bir sakınca teşkil etmekte idi. Yüksek enerjili x-ışını demetlerinin konvansiyonel tipte çalışan cihazlar ile elde edilemeyeceği anlaşılmış, bunun neticesinde yüksek frekanslı, çok kısa dalga boylu osilatörler geliştirilmiş ve lineer hızlandırıcılar da elektron hızlandırılmasında kullanılmıştır. Değişik enerjilerde hem x-ışını, hem de elektron demetlerini veren cihazlar yapılmıştır.

Linear hızlandırıcılar; toraks, batin ve pelvis içindeki derin organ tümörlerinin tedavisinde kullanıldığı gibi, farklı enerjilerde elektronlar yardımı ile yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Lineer hızlandırıcılarda fokus cilt uzaklıkları genellikle 100 cm'dir. Modern lineer hızlandırıcılar gantri aksında 360 derece dönerler ve izosentrik rotasyon ışınlama tekniklerine uygun yapılmışlardır (39).

2.4 TEDAVİ TEKNİKLERİ

2.4.1 EKSTERNAL RADYOTERAPİ PLANLAMASI (2D) :

Radyoterapide tedavi planlaması, hastada tanımlanan volüme belirlenen dozun hesaplama aşamasıdır. Genellikle eksternal tedavi planlamasında; cihaz, radyasyon tipi, cihaz verimi, alan boyutu, kaynak cilt mesafesi, derinlik ve hüzmeye düzenleyiciler gibi birçok fiziksel parametreye ilişkin bilgiye ihtiyaç vardır. Doz hesaplama yöntemlerinde, en uygun dozimetrik yöntemi seçmek ve buna bağlı doz hesaplama bağıntılarını, parametrelerini kullanmak gereklidir (Derin Doz Yüzdesi (% DD), Kaynak Cilt Mesafesi (SSD), Doku-Hava Oranı (TAR) gibi).

İzodoz Dağılımları : Radyasyon hüzmelerinin üç boyutta meydana getirdiği derin doz dağılımını, merkezi eksen derin doz dağılımını tek başına karakterize etmeye yetmez. Bu yüzden izodoz dağılımına gerek duyulur. Absorbe edilen dozun volümetrik veya düzlemsel değişimlerini verebilmek için dağılımlar, izodoz eğrileri ile tanımlanır. İzodoz eğrisi, eşit doz alan noktaların birleşmesi ile elde edilir. Merkezi eksenden yanlara uzaklığın ve derinliğin bir fonksiyonu olarak dozun değişimini gösterir. Derin doz değerleri, merkezi eksenindeki en yüksek doz noktasında normalize edilerek SSD izodoz eğrileri bulunur.

İzodoz dağılımları, genellikle tedavi cihazına, ışın kalitesine, alan boyutuna ve SSD'ye bağlı olarak tanımlanır. Bunların dışında kullanılan alan şekillendirici bloklar, hüzmeye düzenleyiciler, vücut yüzeyindeki eğimler ve ışınlanan volümde inhomojenite, izodoz dağılımını etkileyen faktörler arasında sayılabilir.

Düşük enerjili ışınlarda, yan saçılmanın etkisiyle, izodoz eğrileri alan dışına doğru çıkıntılıdır. Yüksek enerjili ışınlarda ise, ileri doğru saçılma daha belirgin olduğundan alan sınırındaki izodoz eğrileri daha keskindir.

Işınlama alanı içinde ışınlanması sakıncalı olan bölgeler, sağlam doku ve yaşam kalitesini etkileyen önemli organların buldukları bölgeler tespit edilerek

korunurlar. Alan içinde korunması istenen bölgeler, standart kurşun bloklar, hastaya özgü kurşun alaşımdan bloklar veya multileaf kolimatör sisteminin yardımıyla korunur. Enerjinin artması ile kurşun kalınlığı artmakta, fakat 10-25 MV enerji seviyesinde 7 cm gibi sabit bir değerde kalmaktadır. Yüksek enerjili cihazlarda, kurşun bloklar taşıyıcı tepsiler üzerinde yerleştirilir.

Radyasyon tedavisinde en sık kullanılan ve işlenmesi kolay olan özel kurşun alaşım kullanılır. Bu metal alaşım % 50 bizmut, %26.7 kurşun, %13.3 kalay ve %10 kadmiyum içerir. Köpük kesme cihazının yardımıyla, simülatör cihazında fokus film mesafesi (FFD) bilinen röntgen filmi üzerinde çizilen koruma bölgesinin köpükten olan kalıbı elde edilir. Bu kalıp, sıvı hale gelmiş alaşım ile doldurulur. Kalıplar, tepsiye monte edildikten sonra alaşımın soğuması ile ayrılır ve tedavi cihazında kontrolleri yapılır.

İnhomojenite : Yağ, kemik, kas, akciğer hava katmanları gibi inhomojen dokulara sahip insan yapısında izodozlar incelenirken, bu farklı inhomojen ortamlar hesaba katılarak düzeltmeler yapılmalıdır.

Çoklu Alan Kullanımı : Bir tümör tedavi edilirken, hedef volümün iki ya da daha fazla ışın alanı kullanılarak ışınlanma yapılabilir. Uygun bir alan boyutu, uygun alan açıları ve uygun enerji seçilmelidir. Gerektiğinde kama filtre ve kompensatör gibi ışın düzenleyiciler kullanılmalıdır. Genellikle tanımlanan doz, hedef volümü merkezindeki doz olarak seçilir. Hedef volümdeki doz değişimi, tanımlanan dozun yüzde 5 aralığında olmalıdır. Risk altındaki organ ve yapıların dozu, bu organlar için tanımlanan tolerans dozu aşmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu kriterlere bağlı olarak, hedef volümde en iyi doz dağılımının sağlanması teorik olarak mümkün olsa da, pratikte hasta anatomisi, ışının fiziksel parametreleri ve farklı planların karşılaştırılabilmesi için gerekli zaman gibi zorlayıcı engellerle karşılaşılır. Dörtlü alan; anterior-posterior ve sağ-sol lateral şeklinde alanlar kullanılarak düzenlenirse, homojen doz bölgesi dikdörtgen veya kare şeklinde olur. Bu planlama tekniği "box" olarak adlandırılır. Bu tekniğin en çok kullanıldığı yer pelvik bölgesidir.

Volüm Tanımlanması : İki boyutlu tedavi planlamasında hedef hacim ve çevre dokular simülatörde alınan grafler, BT imajlarından aksiyel kesitlerin bilgisayar yardımı ile radyografik görüntü haline dönüştürülmesi (DRR-Digitally reconstructed radiograph) ve BT simulatörden elde edilen kesitlerinin yardımı ile çizilir. Planlanan Hedef Volümün (PTV) tanımlanmasında rektal ve mesane kataterlerinden faydalanılır.

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Referans Noktası: PTV içinde bir noktanın referans noktası olarak alınmasını tavsiye eder. Referans noktadaki doz, klinik olarak PTV'yi saran dozu temsil edebilecek bir konumda, tam ve kolaylıkla tanımlanabilen bir yerde bulunmalı, aşırı doz değişimlerinin olmadığı ve doğru tanımlanabileceği bir yerde seçilmelidir. İlk olarak PTV'nin merkezinde veya merkeze yakın bir yerde, ikinci olarak da ışın merkezi eksenini üzerinde veya civarında olduğu durumlarda geçerlidir. PTV'nin maksimum ve minimum doz noktaları, referans nokta ile birlikte tanımlanır. Maksimum doz; görülebilecek yan etkilerin değerlendirilmesinde, minimum doz; tümör kontrolüne ilişkin değerlendirme yapılmasında gereklidir.

2.4.2 EKSTERNAL (3D KONFORMAL) :

RADYOTERAPİ

PLANLAMASI

Konformal radyoterapi koruma bloklarının yerleştirilmesi, saha boyutlarının seçilmesi, hüzmelerin yönlendirilmesi ve kama filtreler ile uygun ışın ağırlıklarının kullanılması hedef volüme mümkün en yüksek dozu verirken sağlıklı dokunun istenmeyen radyasyondan korunmasını sağlar. Bu yaklaşım radyoterapinin temelidir.

Son 10-15 yıl süresince teknolojidaki ilerlemeler konformal radyoterapinin 3D kullanımını artırmaktadır. 3D konformal yöntem ile planlanan hedef volüme verilmesi mümkün en yüksek tedavi dozu verilebilmektedir. Bu teknolojik başarı;

* BT, Manyetik Rezonans (MR), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) ve ultrason gibi görüntüleme sistemlerinin kullanımı ile hedef volümün uygun şekilde tanımlanabilmesi,

* 3D tedavi planlama sisteminin klinik kullanımı ile her hastanın tedavi edilecek tedavi volümüne uygun alan şekli oluşturulabilmesi ve güvenilir şekilde 3D doz dağılımının hesaplanabilmesi,

* Radyoterapi merkezinde modern tedavi makinelerinin kullanılması ve iyonize radyasyonun şekillendirilmiş hüzmeler olarak güvenli ve tekrarlanabilir şekilde verilebilmesi,

* Bu aletlerin yoğun kalite güvenilirliği programlarının uygulanabilmesiyle sağlanmıştır.

3D tedavi planlamasında, planlama ve hastanın tedaviye alınması aşamaları şunlardır:

* 3D hedef volümü ve risk altındaki organların lokalizasyonu.

** Hastanın immobilizasyonu: Hastayı sabitlemek ve her tedavide pozisyonunun devamlılığını sağlamak için her hastaya özel immobilizasyon (baş maskesi, vücut maskesi, alpha cradle, vakumlu yataklar gibi) yapılmalıdır (40-42).

** Birinci simülasyon: Konvansiyonel simülatörlerde hastanın tedavi sırasında alacağı en rahat pozisyon sağlanır, geçici izomerkeze karar verilir ve

uygun lokalizasyon işaretleyicileri hasta cildine yerleştirilir. BT çekiminde işaretleyici olarak kateter veya yüksek yoğunluklu ince radyopak tel kullanılabilir.

** BT görüntülemelerinin diğer şekilleri (MR, SPECT) : Hasta BT odasında tedavi masasının üstüne uyumlu, düzleştirilmiş, kendisi için yapılmış olan immobilizasyon sistemiyle yatırılır. BT odasındaki lazerler kullanılarak hasta uygun pozisyonda hazırlanır. BT'si alınacak bölge için hazırlanmış olan protokole göre BT kesitleri alınır. Toraks ve pelvis için kesit aralığı ve kalınlığı genellikle 10 mm olarak alınabilir. Şayet hüzme düzenleyici olarak özel blok hazırlanacak veya multileaf kolimatör kullanılacaksa, özellikle PTV bölgesinde 3-5 mm aralıklarla kesit alınması tavsiye edilir. Tedavi planlaması için BT bilgileri tedavi planlamasına mevcut olan yöntemlerden biriyle aktarılır (Dicom, Mod, Scanner). MR, BT'den daha iyi yumuşak doku ve normal doku görüntüsü verir.

** Hedef hacim ve diğer organların çizilmesi : ICRU 50'ye göre;

*** Gross Tümör Volüm (GTV): Malign büyümenin tamamının palpe edilen veya görülebilen yayılmış bölümüdür.

*** Klinik Hedef Volüm (CTV): BT kesitlerinde görülen tümör ve mikroskopik tümör uzanımı için riskli bölgeleri içine alan volüm olarak belirlenir.

*** Planlanan Hedef Volüm (PTV): Klinik hedef volüme ilave bir emniyet bırakılarak tanımlanır. Bunun sebebi ise set-up hatalarından ve diğer belirsizliklerden dolayı CTV'nin tedavi alanı içinde kalmasını sağlamaktır.

*** Tedavi Volümü (TV): Seçilmiş izodoz yüzdesi tarafından tamamen sarılmış volümdür. Lokal kür temini için önemlidir.

*** Işınlanan Volüm (IV): Normal doku toleransı göz önüne alınarak ışınlanan volümdür. Tedavi volümünden daha büyüktür.

ICRU 50'ye ek olarak ICRU 62 yayınlanmıştır. ICRU 62'de GTV ve/veya CTV'nün şekil, büyüklük ve pozisyonundaki değişimler gözönüne alınarak CTV'e bir internal marj bırakılması ile internal hedef volüm (ITV) kavramı ortaya konmuştur.

PTV de set-up marjlarının ilavesiyle tanımlanır. Risk altındaki organlarda (OR) planlanan organlardaki risk volümü (PORV) olarak tanımlanır (43,44).

Konturlama işlemi tedavi planlama sisteminin yazılımına göre manuel ya da otomatik olarak gerçekleştirilir. Genellikle tümör volümünün manuel olarak girilmesi tercih edilirken, vücut konturü, akciğerler ve kemik yapıları otomatik olarak konturlanır. Otomatik konturlanan yapılar, her BT kesitinde kontrol edilmeli ve gerektiğinde düzeltme yapılmalıdır. Bunlar GTV, CTV, PTV ve RO'lardır. Tedavi planlaması yapıldıktan sonra tanımlanacak diğer volümler ise TV ve IV'dür.

* 3D tedavi planlaması: 3D tedavi planlaması için en önemli araçlardan birisi, tedavi planlama sistemindeki 'Beams Eye View (BEV)'dir. Bu bize hastanın anatomisini, radyasyon kaynağının bulunduğu noktadan bakıyormuş gibi görmemizi sağlar. Böylece, BEV hüzmelerinin nokta kaynaktan çıktıktan sonra ayrılmasını gözönüne alarak, hedef volüm ve risk altındaki organlara blokların ve kolümatörlerin doğru yerleştirilmesini mümkün kılar. Tedavi planlama sistemindeki konturu çizilen yapılar, BEV perspektifinden görülebilmelidir.

Tedavi alanları yerleştirilirken planlama sistemi ekranında gantri, masa, kolimatör açıları, kolimatör çene pozisyonları gibi parametreler izlenebilmelidir. Tedavi planlama sisteminin ekranında planın transvers, koronal, sagittal görüntüleri ve 3D görüntüsü görülmelidir. Hüzme şekillendiriciler, her alan için BEV'de manuel olarak çizilmeli veya penumbra da gözönüne alınarak ve tedavi planına bağlı kalınarak PTV'ün etrafına bir marj bırakılarak yaratılmalıdır. Enerji, kama filtre, ışın ağırlıkları seçilerek plan yapılmalıdır. Bundan sonra planın 3D doz dağılımı hesaplaması yapılmalıdır. 3D doz dağılımı değerlendirilmeli ve istenen izodoz dağılımının PTV'ü tam içine alıp almadığı kontrol edilmelidir. Daha sonra transvers ve oblik planlarda da doz dağılımı kontrol edilmelidir. Eğer izodoz dağılımı PTV'ü tam olarak sarıyorsa; fraksiyon sayısı, verilmesi gerekli tedavi dozu ve izodoz eğrisi seçilmelidir.

Doz Voltüm Histogramı (DVH): DVH'ları planın değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Tedavi planlama sistemlerinde yapılan planların diferansiyel ve kümülatif doz volüm histogramları elde edilir. Aynı plan için GTV, PTV ve OR'ların aldıkları doz bir ekranda değerlendirilebildiği gibi, farklı planlar için de değerlendirilebilir. Bu histogramlardan doz volüm istatistiklerinin değerleri alınabilir ve buna göre en uygun plan seçilebilir.

* **3D tedavi planının verilmesi:** Plan tamamlanıp, değerlendirilip, kabul edildikten sonra BT imajlarından DRR oluşturulur. DRR, 3D tedavi planı klinik set-up'a uygulanmasında bir referans imaj görevi görür. Burada DRR'nin görevi, bir simülasyon filminin benzeridir. Eğer yüksek çözünümlü DRR elde edilemiyorsa, doğrulama simülasyonları faydalı olacaktır. Bunun için hasta simülasyona alınır. Plana göre hasta simüle edilir ve simülasyon filmleri alınır. İlk tedaviden önce, hastanın tedavi ünitesinde 3D plan ile tanımlanan parametreye göre set-up yapılır. Port filmler çekilir ve elde edilen filmler DRR veya simülatör filmleri ile karşılaştırılır. Bunun yapılmasından amaç, hastaya doğru pozisyon verilip verilmediğinin kontrolüdür. Port film çekimi haftada en az bir kere yapılmalıdır. Random ve sistematik set-up hatalarının kaynaklarına port görüntüleme ile karar verilebilir (45,46).

Sistemik hatalar: BT, simülatör ve tedavi ünitesindeki lazer uyumsuzluğu, masa veya gantrinin sarkma veya çökmesi, simülatör tellerinde eğilme, DRR oluşumundaki hatalar, tedaviye hazırlama ve tedavi arasındaki bilgi transfer hataları, radyasyon ve ışık alanı arasında uygunsuzluk, tedavinin hazırlanması ve tedavi arasında uygun yapılara göre rutin tedavi pozisyonu için kullanılan işaretleyicilerin kayması gibi hatalardır.

Van Lin ve arkadaşlarının çalışmasında laser set-up metodu ve masa yüksekliği set-up metodu kullanılmış, birlikte uygulanan metotta sistemik hataların azaldığı saptanmıştır (47). Soete ve arkadaşları infrared işaretleyiciler kullanıp set-up hatalarını azaltarak uygulama başarısızlıklarını düşürmüşlerdir (48).

Random hatalar: Random hatalar; radyasyon teknikeri tarafından tedavi uygulamadaki pozisyon hataları, rutin tedavi pozisyonu için kullanılan işaretleyicilerin tedaviler arasında uygun yapılara göre hareketleri, hastanın tedavide hareketsiz kalamaması, günden güne tedavi pozisyonu arasındaki değişimler gibi hatalardır.

Huddart ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında, 90 hastanın 40'ına konformal, 50'sine konvansiyonel pelvik radyoterapi uygulanmış, haftalık yan ve ön port alınmış, simulatörde kontrol edilmiştir. Belli referans noktalarına göre ölçümlerin karşılaştırılması neticesinde, iki teknik için de alan hatalarının önemli olduğu görülmüştür (49).

Hedef volüm hareketleri: Mesane ve rektumun dolu veya boş olmasına bağlıdır. Tedaviye dolu mesane ve boş rektum girilmesi önerilir. Rektum doluluğu posteriordan 2 cm'den fazla harekete sebep olur. BT öncesi rektumun dolu veya boş olması, tedavideki volumu ve doz dağılımını etkiler. Roach ve Pickett'in yaptıkları çalışmada, planlama BT'sinden önce ve tüm tedavi boyunca hastaya laksatif verilerek boş rektum, dolu mesane ile tedavi edilmiş ve yakın organların minimal riskte olması sağlanmıştır (50,51). Bazı çalışmalarda ise, hastanın yatış pozisyonu, rektal balon kataterle prostat ile rektum arka duvar arası mesafeyi arttırmak ve prostat hareketlerini engellemek için denenmiştir (52-54). Malone ve arkadaşlarının çalışmasında ise, solunumun karın içi basıncı arttırdığı ve prostat hareketlerini etkilediği saptanmıştır (55).

Tartışmalı konular: Tedavi planlamasında tartışmalı konular; prostat ve seminal veziküllerin yerlerinin doğru tespiti, prostat volümünün doğru tespiti, prostat apeksinin tespiti, güvenli emniyet mesafesi, posterior duvarda bırakılması gereken mesafe, tedavi volümüne seminal vezikülün alınması ve tedavi dozudur.

göre daha az gözlenmiştir (8). Dearnaley ve arkadaşlarının randomize çalışmasında geç rektal yan etkiler konformal teknikte daha az görülmüştür (% 5-15, P=0.01) (62). Konformal radyoterapi dozu arttıkça grade II rektal kanama sıklığı artar. Doz arttırma çalışmaları, rektal duvar volumü azaltılarak rektal toksisite riskinin azaldığını göstermiştir.



2.6 HORMON TEDAVİSİ

Prostat kanserinin androjene bağımlılığı ve kastrasyondan sonra günler içinde tümörün küçüldüğü yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Androjen blokaj; normal, hiperplastik ve displastik epitel hücrelerinde programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) hızlanmasına neden olur. Tümör hücrelerinde ise hücre büyümesinin inhibisyonu, nükleer çapda azalma, nukleolus kaybı, kromatin yoğunlaşması, nükleer piknosiz, DNA parçalanması, sitoplasmik vakualizasyon ve inflamatuvar cevap ile birlikte tümör dejenerasyonuna neden olur (63,64). Tek başına radyoterapi veya kastrasyon ile apoptotik aktivite %2 iken, androjen blokajı ile bu oran %10'a çıkar (65). Tümörü kontrol etmek için gerekli radyasyon dozu neoadjuvan-adjuvan androjen blokajı ile %50 oranında azalır (66). Volüm azalmasına bağlı tümör oksijenlenmesi ve bu sayede radyasyonun etkinliği artar. Tümör hücreleri aktif fazdan çıkar, repopulasyon oranı azalır ve radyoterapi fraksiyonların etkinliği artar. Neoadjuvan hormonoterapi kullanımında hedef volüm tümör küçülmesine bağlı olarak azalır (67). Tümör volümü 3 ay içinde %30-50 oranında azalır.

Nonsteroidal anti-androjenler (flutamide, bicalutamide, nilutamide) hedef dokunun androjen reseptörleri için yarışır. Luteinizan releasing hormon analogları (LHRH-goserelin, leuprolide) LH ve testesteron seviyelerini azaltır. 5 alfa redüktaz inhibitorleri (finasteride) intraprostatik dihidrotestesteronu artırır. Sentetik östrojen (diethylstilbestrol) androjen ablasyonunda kullanılır. Total androjen blokajında antiandrojen ilaçlar ile LHRH analogları veya orşiektomi gereklidir.

İlk randomize çalışmalar 1967 yılında başlamıştır. Androjen blokajı ve radyoterapi ile yalnız radyoterapi uygulamaları ve sonuçları karşılaştırılmıştır (68). RTOG 86-10 ve 85-31 randomize çalışmalarında, bir kolda neoadjuvan total androjen blokaj ve radyoterapi, diğer kolda yalnızca radyoterapi kullanılmış ve yaşam süresi, lokal ve biyokimyasal kontrolün arttırdığı saptanmıştır (69,70). EORTC 22863 çalışmasında, kombine radyoterapi ve hormonoterapinin akut yan etkiler için prediktif faktör olmadığı gösterilmiştir (71). Sanguinetti ve arkadaşlarının çalışmasında; neoadjuvan hormonoterapinin yan etkileri arttırmadığı, adjuvan hormonoterapinin ise rektal yan etkileri arttırdığı saptanmıştır (72).

2.7 HASTAYA AİT ÖZELLİKLER

Radyasyon hasarını etkileyen bir faktör de kişilerin duyarlılığıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kollagen doku hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM) olan hastalarda radyasyona bağlı erken ve geç yan etkiler daha fazla görülmektedir (73). DM hastalığında mikrovasküler hasara bağlı perfüzyon bozukluğu ve buna bağlı doku onarımında geçikmeler meydana gelir. Herold ve arkadaşlarının çalışmasında; diabetin akut yan etkiler görülme sıklığını etkilemediği, ancak grade II GİS ve özellikle GÜS geç yan etkileri arttırdığı bulunmuştur (74). Diabet ve hipertansiyonda mikrovasküler hastalığa bağlı normal doku hasarının onarımında güçlükler görülür.

Sigara içenlerde, radyasyona bağlı vasküler değişiklikler ile impotans arasında ilişki bulunmuştur. Goldstein ve arkadaşları, sigara içen hastalarda erektil kapasitenin azaldığını gözlemiştir (75). Bunun sebebi olarak, radyoterapiden sonra internal pudendal ve penile arteriollerde oklüsif hastalık meydana geldiği ve vaskülojenik impotans meydana geldiği gösterilmiştir.

Pelvik cerrahi sonrası bağırsak yapışıklık oranı yaklaşık %60'dır. Postoperatif radyoterapiden sonra görülen yan etki oranları %25-30'dur. Odrazka ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %36.2'si transüretal rezeksiyon (TUR) veya transvezikal prostatektomi (TVP) geçirmiştir. Akut GÜS yan etkiler açısından aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur (76).

Literatürde yaşlı hastalarda yapılan çalışmalarda sonucunda, radyoterapi yapılmama ve doz azaltma endikasyonunun olmadığı yönündedir. Yaş tek başına radyoterapi kontrendikasyonu değildir (77,78).

2.8 HEKİMİN ROLÜ

Kanser hastaları genellikle depresyon ve anksiyete halindedirler. Bu durum hastaların %20-25'inde hayat kalitesini engelleyecek boyuttadır (79). Aynı zamanda kanser tedavisine uyma ve uzlaşma zorluğunu da beraberinde getirir. Depresyon ve anksiyetenin yaşam beklentisini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (80). İlk emosyonel stres, hastanın hastalığını öğrendiği zamandır. İkinci stres kanser tedavisi sırasında ve takip döneminde rastlanır. Hastaya tedavi ile ilgili bilgi verildiğinde anksiyetesinde azalma gözlenir. Prostat kanserli hastalar yaşları ve hastalıkları nedeniyle kolay incinebilirler. Hastalar; hem hastalığa, hem de kullandığı ilaçlara bağlı etkilerle endişelidirler. Endişelerin biri de PSA takipleri sırasında 'PSA endişesi'dir. Roth ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; hastaların %32.6'sında anksiyete, %15.2'sinde depresyon saptamıştır. Erken saptanan bulgular ciddi psikolojik sorunlara dönüşmeden engellenebilir (81).

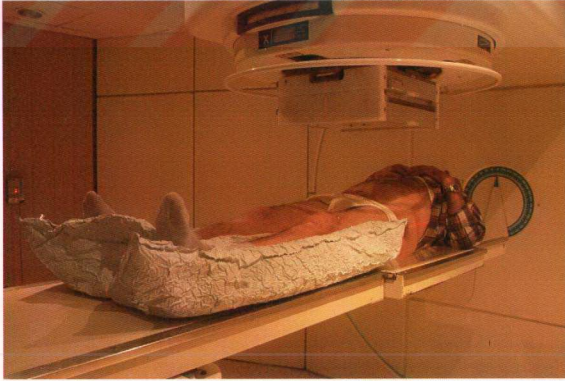
Öncelikle hasta ile hekim arasında sağlam diyalog zemini sağlanmalıdır. Hastanın tedavi öncesi, esnası ve sonrası yapması ve yapmaması gerekenler anlatılmalı, görülebilecek erken ve geç yan etkiler konusunda bilgi verilmelidir. Uzun emek isteyen hazırlık safhasında hasta ile hekim iletişim halinde olmalıdır. Hasta şikayetlerini hekime iletmeli, hekim de düzenli olarak not etmelidir. Hasta tedavi bitiminde de bilgilendirilmeli ve düzenli klinik takibe alınmalıdır. Hastaların çoğu zaman önemsenmeyen psikolojik sorunları da olabileceği unutulmamalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 1997-Temmuz 2000 tarihleri arasında tedavi edilen lokalize prostat kanserli 75 hasta tedavi öncesinde; rektal muayene, Transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde ince iğne biyopsisi, gleason skoru ve/veya BT ile 1997 AJCC sınıflamasına göre evrelendirilmiştir (EK-1) (82). Rutin biyokimyasal tetkikleri, tüm vücut kemik sintigrafisi ve gerekli ise radyolojik görüntülemelerle metastatik hastalık ekarte edilmiştir.

Hastaların 47'si (%62.6) konvansiyonel radyoterapi ile 28'i (%37.3) konformal radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 72 (55-85)'dir. Hastaların T evresi, tedavi öncesi PSA değeri, önceden bilinen hastalığı, daha önce geçirdiği operasyon, radyoterapi dozu, hormonoterapi durumu Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi Saturne 42 lineer hızlandırıcı cihazı ile 18 MV X ışını kullanılarak uygulanmıştır.

Bütün hastalar simülatörde supin pozisyonda immobilizasyonu (alfa-Cradle Vac-Lok) sağlanarak yatırılmıştır. Hastanın üzerine önde ve iki yanda tahmini alan merkezleri konulmuş ve simülasyon filmi alınmıştır (Şekil 2)



Şekil 2: Hasta tedavi pozisyonu.

Konvansiyonel teknikte PTV1 küçük pelvis veya geniş alan, PTV2 prostat bölgesi olarak tanımlanmıştır. Alanlarda standart koruma kullanılmıştır. Genellikle 4 alan; 3 hasta ön-arka, 2 hasta iki yan-ön alan olmak üzere geniş alandan 40-50 Gy küçültülmüş alandan ise 63-74 Gy radyoterapi uygulanmıştır.

Konformal radyoterapi tekniğinde ise hastaların aynı pozisyonda boş rektum, dolu mesane ile 0.5 cm aralıklı BT kesitleri alınmıştır. İşlem sırasında 10 ml kontrast madde üretraya verilmiştir. BT kesitler tedavi planlama sistemine 'Dicom Network' Sistemi ile aktarılmıştır.

ICRU 50 referans noktaları kullanılmıştır.

Geniş alan: GTV1 prostat ve seminal veziküller, CTV1 1 cm, PTV1 1 cm, rektal duvarda 0.5 cm mesafe ile çizilmiştir.

Boost alan: GTV2 prostat, CTV2 0.5 cm, PTV2 1 cm, rektal duvar 0.5 cm mesafe eklenerek belirlenmiştir. Komşu organlar belirlenerek BEV'dan bakılarak bloklama yapılmıştır (Şekil 3).

Dozun %100'ünün geçtiği izodoz eğrisi seçilmiştir. Maksimum sıcak nokta dozun %105'den fazla olmamasına dikkat edilmiştir. Planlamada GE Target 2 planlama sistemi kullanılmıştır (Şekil 4).

Bloklanan alanlar için hastaya özel kurşun alaşımli bloklar hazırlanmıştır. Her hastanın tedavisinden önce, alanlar simülâtörde kontrol edilmiş ve simülasyon filmi alınmıştır. İlk set-up; doktor, fizik uzmanı, iki tekniker ile yapılmıştır.

Hastalara 4 alandan, bir hastaya 5 alandan 46-50 Gy, küçültülmüş alandan 66-76 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Alanlar haftalık portlarla kontrol edilmiştir. Medyan radyoterapi dozu 70 Gy (63-76 Gy)'dir. Günde tek fraksiyondan 1.8-2 Gy, haftada 5 fraksiyon şeklinde uygulanmıştır.

Primer prostat kanserli hastalarda radyoterapi ile eş zamanlı veya önce (1-17 ay) Total Androjen Blokajı (anti-androjen ve LHRH analogu) başlanmış ve hastanın risk grubuna göre kullanım süresi belirlenmiştir.

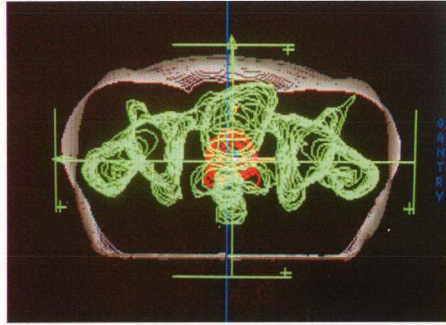
Primer radyoterapi sonrası gözlenen akut yan etkiler, EORTC/RTOG skalası kullanılarak değerlendirilmiştir (EK-II). Radyoterapi sırasında ve bitiminden itibaren 3 ay içinde olan akut yan etkiler değerlendirilmiştir.

İki farklı tedavi tekniği ile hasta ve tedavi özellikleri, akut yan etkiler ile hasta ve tedavi arasındaki ilişki tek değişkenli analizde Ki-kare testi veya Fisher's Exact testi ile değerlendirilmiştir. Göreli orantı (odds ratio-OR) ve sonuçlar % 95 güven aralıklarında verilmiştir. Ortalama karşılaştırmalarında bağımsız gruplar için t-testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler adimsal lojistik regresyon yöntemi ile yapılmıştır. Sonuçlar $p \leq 0.05$ anlamlılık seviyesinde kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programı yardımı ile yapılmıştır.

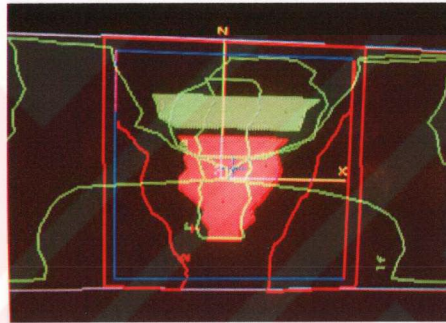
TABLO 1: HASTA ÖZELLİKLERİ

	Konvansiyonel Radyoterapi	Konformal radyoterapi	P değeri
Hasta sayısı (%)	47 (62.6)	28 (37.3)	
Hasta yaşı (%) 70 yaş ve altı 70 yaş üstü	17 (36.1) 30 (63.8)	10 (35.7) 18 (64.2)	0.96
T evresi (%) T1 T2 T3 T4	12 (25.5) 25 (53.1) 9 (19.1) 1 (2.1)	4 (14.2) 22 (78.5) 2 (7.1)	0.19
Başlangıç PSA (ng/mlt) (%) 0-10 altı 10-20 20 ve üzeri bilinmeyen	18 (38.2) 11 (23.4) 13 (27.6) 5 (10.6)	6 (21.4) 9 (32.1) 13 (46.4)	0.17
Bilinen hastalık (%) Hipertansiyon Kalp hastalığı Diabet Hemoroid Pelvik operasyon Transüretral prostatektomi Bilinmeyen	3 (6.3) 4 (8.5) 15 (31.9) 2 (4.2) 2 (4.2) 14 (29.7)	6 (21.4) 4 (14.2) 2 (7.1) 13 (46.4) 3 (10.7)	0.09 0.93 0.86
Radyoterapi dozu (%) 63-69 Gy 70 Gy 71-76 Gy	15 (31.9) 22 (46.8) 10 (21.2)	5 (8.6) 20 (71.4) 3 (10.7)	0.11
Hormonoterapi (%) Almayan Eş zamanlı Neoadjuvan	18 (38.2) 17 (36.1) 12 (25.5)	5 (17.9) 5 (17.9) 18 (64.3)	0.004

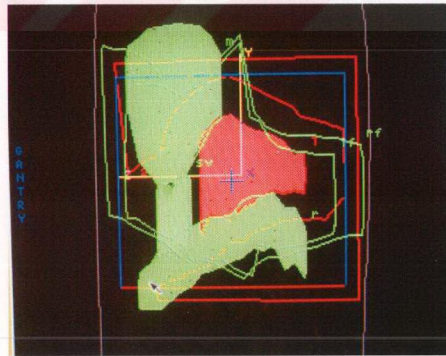
A-



B-

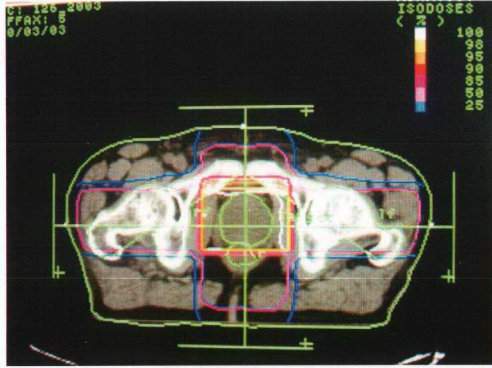


C-

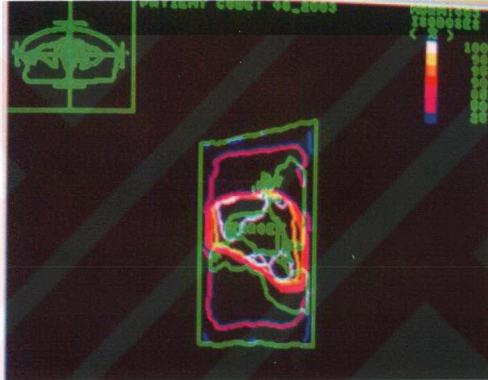


Şekil 3: BEV'da blok çizimi.

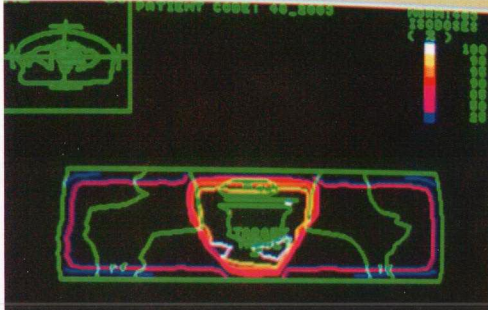
A.



B.



C.



Şekil 4: Dört alan konformal radyoterapi planlamasında (A) aksiyal, (B) sagittal, (C) koroner kesitlerdeki doz dağılımları.

4. BULGULAR:

Kliniğimizde Mart 1997-Temmuz 2000 arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle primer radyoterapi yapılan 75 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. 47 hasta (%62.6) konvansiyonel radyoterapi ile 28 hasta (%37.3) konformal radyoterapi tekniği ile tedavi edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 72 (55-85), medyan T evresi T2, medyan başlangıç PSA 10-20 ng/mlt, medyan radyoterapi dozu 70 Gy idi. Hormonoterapi almayan 22 hasta, eş zamanlı kullanan 23 hasta ve neoadjuvan kullanan 30 hasta idi.

İki teknik uygulama ile hasta yaşı, T evresi, başlangıç PSA, bilinen hastalık, geçirilmiş operasyon, radyoterapi dozu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Konvansiyonel radyoterapi uygulanan hastalarda; hormonoterapi almayanlar, eş zamanlı alanlar ve neoadjuvan hormonoterapi kullanımı eşit olarak dağılmıştır. Konformal radyoterapi uygulanan hastalarda, neoadjuvan hormon kullanımı daha fazladır. (Tablo 1). Neoadjuvan hormonoterapi kullanan hastalar ile hormonoterapi almayanlar ve eş zamanlı hormonoterapi kullanımı birlikte değerlendirilir ise neoadjuvan hormonoterapi kullanımı iki teknik uygulamada %25.5-%64.3'dür (Tablo 2). Neoadjuvan hormonoterapi kullanımı hedef volümü azalttığı için bu hasta grubu ayrıca değerlendirilmiştir.

Tablo 2 : Hormonoterapi Kullanımının Tekniklere Göre Dağılımı.

	HT almayanlar ve eş zamanlı alanlar	Neoadjuvan HT	Toplam	OR	%95 güvenlik aralığı
Konvansiyonel radyoterapi (%)	35 (74.5)	12 (25.5)	47 (62.6)	5,25	1.905-14.47
Konformal radyoterapi (%)	10 (35.7)	18 (64.3)	28(37.3)		
Toplam	45(60)	30 (40)	75		

P=0.001

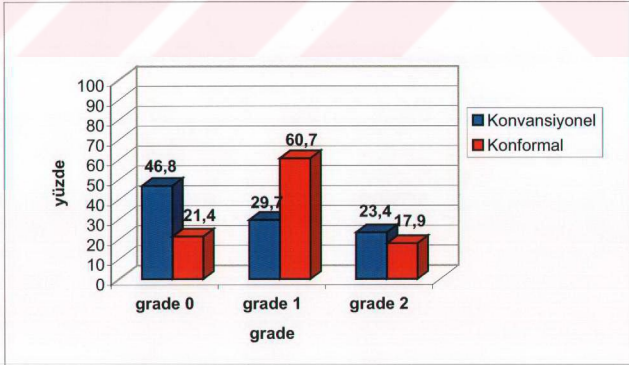
İki ayrı tedavi tekniği uygulama sonrası gözlenen üriner ve rektal akut yan etkilerin dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

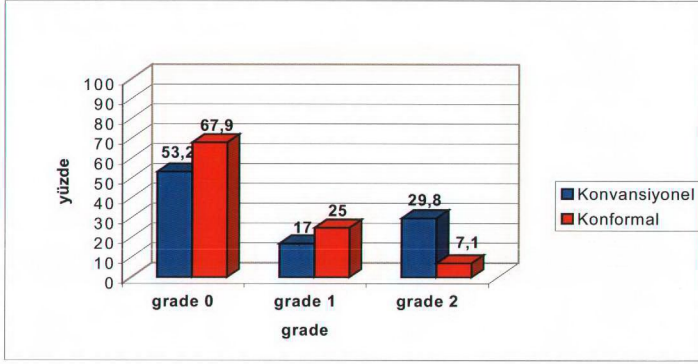
Her iki grupta da grade III ve IV üriner ve rektal yan etki gözlenmemiştir. Grade II üriner yan etkiler, konformal radyoterapi sonrası hastaların % 17.9’ünde gözlenirken, konvansiyonel teknik uygulamasından sonra %23.4’ünde gözlenmiştir (p=0.025) (Şekil 5). Konvansiyonel radyoterapide en sık gözlenen yan etki dizüri ve noktüri, konformal radyoterapide dizüri, noktüri, pollaküri gözlenmiştir.

Grade II rektal yan etkiler, konvansiyonel radyoterapi sonrası hastaların %29.8’inde gözlenirken, konformal radyoterapi sonrası %7.1’inde gözlenmiştir (Şekil 6).

Tablo 3: Üriner ve Rektal Yan Etkilerin Tekniklere Göre Dağılımı.

	Konvansiyonel RT			Konformal RT			P değeri
	0	I	II	0	I	II	
Üriner yan etki (%)	22 (46.8)	14 (29.7)	11 (23.4)	6 (21.4)	17 (60.7)	5 (17.9)	0.025
Dizürü		9 (19)	7 (15)		14 (50)	4 (14)	
Pollaküri		1 (2)	1 (2)		2 (7)	6 (21.4)	
Noktüri		7 (15)	8 (17)		14 (50)		
Hematüri		1 (2)			1 (3.5)		
Rektal yan etki (%)	25 (53.2)	8 (17)	14 (29.8)	19 (67.9)	7 (25)	2 (7.1)	0.06
Anal şikayetler (yanma,ağrı,hem.)		6 (12.7)	8 (17)		4 (8.5)	2 (10.7)	
Kanama		2 (4.2)	8 (17)				
Diare		3 (6.3)	6 (12.7)		2 (4.2)	1 (2)	
Inkontinans					1 (2)		
Tenesmus		1 (2)	1 (2)				

**Şekil 5:** Üriner Akut Yan Etkiler.



Şekil 6: Rektal Akut Yan Etkiler.

Grade I yan etkiler hayat kalitesini etkilemediği için hasta hekimi bilgilendirmeyebilir. Grade 0-I birlikte değerlendirildiğinde konvansiyonel radyoterapi sonrası görülen grade II rektal yan etkiler %18,6, konformal radyoterapi sonrası görülen grade II rektal yan etki %2,6 oranında idi. Konformal radyoterapi konvansiyonel radyoterapiye uygulama sonrası görülen grade II rektal yan etkilerin 5,5 kat azaldığı saptanmıştır ($p=0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Rektal Yan Etkilerin Tekniklere Göre Dağılımı.

	Rektal yan etki			OR	%95 güvenlik aralığı
	Grade 0-I	Grade II	Toplam		
Konformal radyoterapi (%)	26 (34.6)	2 (2.6)	28 (37.3)	5.5	1.149-26.472
Konvansiyonel radyoterapi (%)	33 (44)	14 (18.6)	47 (62.6)		
Toplam	59 (78.6)	16 (21.3)	75		

P=0.022

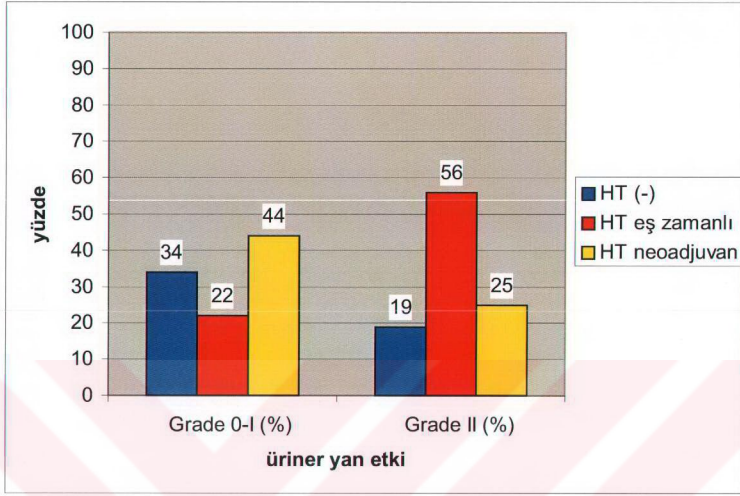
Tedavi sonrası gözlenen üriner yan etkiler ile hastaya bağlı özelliklerden yaş, bilinen hastalık, geçirilmiş operasyon, hemoroid varlığı ile tedaviye bağlı özelliklerden radyoterapi dozu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Neoadjuvan hormonoterapi alan hastalarda üriner grade 0-I yan etkiler % 44, grade II yan etkiler % 25 olarak saptanmıştır. Eş zamanlı hormonoterapi kullanan hastalarda üriner grade 0-I yan etkiler % 22, grade II yan etkiler % 56 oranında saptanmıştır ($p=0.02$) (Tablo 5, Şekil 7).

Tablo 5: Üriner Yan Etkilerin Hormonoterapi Durumuna Göre Dağılımı.

	HT (-) (%)	HT eş zamanlı (%)	HTneoadjuvan (%)	Toplam
Üriner yan etki Grade 0-I (%)	20 (34)	13 (22)	26 (44)	59 (78.6)
Üriner yan etki Grade II (%)	3 (19)	9 (56)	4 (25)	16 (21.3)
Toplam	23 (30.6)	22 (29.3)	30 (40)	75

P=0.02



Şekil 7: Üriner yan etkilere göre hormonoterapi durumu.

Tedavi sonrası görülen rektal yan etkiler ile hastaya bağlı özelliklerden yaş, bilinen hastalık, geçirilmiş operasyon, hemoroid varlığı ve tedaviye bağlı özelliklerden radyoterapi dozu, hormonoterapi kullanma durumu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çok değişkenli analizde, adimsal lojistik regresyon kullanılmış ve tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin ağırlığı nedeniyle analizler sonunda anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

5. TARTIŞMA:

Çalışmamızda, konvansiyonel radyoterapi teknik ile konformal radyoterapi teknik uygulamaları akut yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da grade III-IV yan etki gözlenmemiştir. Konformal radyoterapi sonrası görülen grade II rektal yan etkilerde 5.5 kat azalma görülmüştür (%2.6-%18.6 p=0.02). Grade II üriner yan etkilerde belirgin olmayan bir azalma saptanmıştır (%17.9-%23.4 p=0.025). Grade II üriner yan etkiler eş zamanlı hormonoterapi alanlarda artma (%56), neoadjuvan hormonoterapi alanlarda azalma (%25) gözlenmiştir (p=0.02). Tedavi sonrası gözlenen akut yan etkilerin hastaya bağlı özelliklerden yaş, bilinen hastalık, geçirilmiş operasyon, hemoroid varlığı ve tedaviye bağlı özelliklerden ise radyoterapi dozu ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

Koper ve arkadaşlarının konformal ve konvansiyonel teknik uygulamaların karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmasında, lokalize prostat kanserli 266 hastaya 66 Gy radyoterapi uygulanmış, hasta sayıları iki gruba eşit olarak dağıtılmış, akut yan etkiler kriterleri EORTC/ROG toksisite skalası ile değerlendirilmiştir. Konformal radyoterapi uygulanan hastalarda grade II rektal yan etkilerin az görüldüğü saptanmış (%16 -%8 p<0.0001), iki kol arasında üriner yan etki açısından fark bulunmamıştır (10).

Tait ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında, 266 hasta konformal radyoterapi ve konvansiyonel teknik uygulamalar iki kola randomize edilmiş ve toplam 64 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi öncesi, sırası ve sonraki 3 hafta süresince haftada bir kez hastalara anket yapılmıştır. Çalışma neticesinde iki grup için de, semptomların radyoterapi uygulama sırasında arttığı, sonrasında ise azaldığı saptanmıştır. İki grup arasında yaş, cinsiyet, tümör tipi (%52 prostat, %41 mesane, %5 rektum, %2 diğer), fraksiyon/doz ile ilişki ve akut yan etkiler açısından fark saptanmamıştır (83).

Pollack ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında, lokalize prostat kanserli 60 hasta konvansiyonel radyoterapi ile 70 Gy ve konformal radyoterapi ile

78 Gy uygulanmış, konformal radyoterapi de hastaların %36'sı, konvansiyonel radyoterapide %38'inde rektum ve mesane 60 Gy'in üzerinde almıştır (mesane için $p<0.05$). Konformal radyoterapi kolunda hedef volüm dozun %97.5'ini, konvansiyonel radyoterapi kolunda %95.6'sını almış, iki kol arasında akut yan etkiler açısından anlamlı fark bulunamamıştır. 60 Gy üzeri radyoterapi alan mesane ve rektum ile akut yan etkiler arasında da fark bulunamamış, konformal radyoterapi ile dozun yükselmesine rağmen yan etkilerde artış olmamıştır (84).

Vijayakumar ve arkadaşlarının çalışmasında, lokalize prostat kanserli hastalar konvansiyonel radyoterapi uygulanan 17 hasta, BT planlama yapılarak 57 hasta ve konformal radyoterapi uygulanan 43 hasta olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Her 3 grup için 7 hafta süresince yaş, doz, fraksiyon sayısı, tedavi süresi ve ortalama yan etki dereceleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Üç grup için de radyoterapi sırasında haftalık GİS-GÜS yan etkilerin değerlendirilmesi sonucunda, akut yan etkilerde 4-5 haftaya kadar yükselme sonrasında düşme veya aynı seviyede kalma gözlenmiştir (85).

Soffen ve arkadaşlarının faz I-II çalışmasında, 46 hastaya iki ayrı teknikle ortalama 68 Gy megavoltaj ile radyoterapi uygulanmıştır. Üriner yan etkiler %80-%65 ve rektal yan etkiler %55-%42 olarak bulunmuş, konformal radyoterapi teknik ile tedavi olan hastalarda akut yan etkilerin daha az olduğu saptanmıştır ($p>0.05$) (9).

Hanks ve arkadaşlarının çalışmasında, 247 hastanın 84'ü konformal teknikle, 162'si standart teknikleradyoterapi uygulanmıştır. Grade II yan etkilerin sıklığı konformal kolda %34, standart kolda %57 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). 65 yaş üzeri hastalarda grade II yan etkilerin görülme sıklığı konformal teknikle azalmıştır ($p<0.00001$). Yaşlı hastalarda standart teknikle daha yüksek toksisite gözlenmiştir ($p>0.05$). T1-2 tümörlü hastada konformal radyoterapi de grade II yan etkiler daha az gözlenmiştir ($p <0.005$). Çok değişkenli analizde konformal teknik ve tedavi volüm grade II yan etki için bağımsız önemli göstergeler olarak bulunmuştur (8).

Nuyttens ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, konformal radyoterapi dozu ≤ 72 Gy ile ≥ 76 Gy uygulanan hastalar akut ve kronik komplikasyonlar yönünden karşılaştırılmıştır. Grade II akut rektal yan etkiler %10-18 ve üriner yan etkiler % 33-47 olarak bulunmuştur. Akut rektal yan etkiler doza bağımlı iken, akut ve kronik üriner yan etkilerin dozdan bağımsız olduğu saptanmıştır (86).

EORTC 22863 çalışmasında, 405 prostat kanserli hasta konvansiyonel eksternal radyoterapi +/- GnRH analogları ile tedavi edilmiştir. Yaş, önceden geçirilmiş cerrahi ve radyoterapi dozunun akut yan etkiler açısından önemli olduğu saptanmış, ancak hormonoterapinin böyle bir etkisi gözlenmemiştir (71).

Sanguineti'nin çalışmasında, lokalize prostat kanserli 275 hastaya konformal radyoterapi uygulanmış, RTOG toksisite skalası kullanılmıştır. Grade II-III geç rektal yan etkiler için total doz, akut rektal yan etkiler için eş zamanlı hormonoterapi çok değişkenli analizde bağımsız faktörler olarak bulunmuş, ancak neoadjuvan hormonoterapi için bir etkisi saptanmamıştır (72).

Odrzka ve arkadaşlarının çalışmasında, 116 lokalize prostat kanserli hastaya uygulanan 74 Gy konformal radyoterapi uygulanmış ve akut yan etkiler açısından ön belirleyici faktörlere bakılmıştır. Hastaların %36.2'si TUR veya TVP geçirmiştir. Akut yan etkiler EORTC/RTOG skalasına göre derecelendirilmiş, Grade II GİS ve GÜS yan etkiler %28.4-%12.9 olarak bulunmuş, 1 hastada (%0.9) grade III GİS, 7 hastada (%6.1) grade 3-4 GÜS yan etki gözlenmiştir. Sonuç olarak akut yan etkiler ile yaş, evre, doz, geçirilmiş operasyon ve lenf nod diseksiyonu arasında ilişki bulunamamış, ancak akut GÜS yan etkiler ile önceden geçirilen TUR veya TVP arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (76).

Herold ve arkadaşlarının çalışmasında, diabetin prediktif faktör olup olmadığı araştırılmış, akut yan etkilerin görülme sıklığını etkilemediği, Grade II GİS ve özellikle GÜS geç yan etkileri arttırdığı bulunmuştur (74).

6. SONUÇ:

Bu çalışmada lokalize prostat kanserinin primer tedavisinde kullanılan iki teknik akut yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Her iki teknik uygulamada da grade III-IV akut yan etki gözlenmemiştir. Konformal radyoterapi teknik uygulamasının grade II akut rektal, üriner yan etkilerin görülme sıklığını azalttığı gözlenmiştir. Eş zamanlı hormonoterapi kullanan hastalarda grade II üriner yan etkiler de artma, neoadjuvan hormonoterapi kullanımında ise azalma tespit edilmiştir. Hastaya ait özelliklerden yaş, bilinen hastalık, geçirilmiş operasyon, hemoroid varlığı ve tedaviye ait özelliklerden radyoterapi dozu ile akut yan etkilerin ilişkisi saptanamamıştır.

Lokalize prostat kanserinin primer tedavisinde en az yan etki ve en iyi tümör kontrolü için yeni tedavi teknikleri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995;31:1341-1346.
2. Zelefsky MJ, Leibel SA, Fuks Z. Conventional external beam radiation therapy for prostate cancer: Where do we go from here? *Int.J.Radiat. Oncol. Biol.Phys.* 1993; 26:365-367.
3. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, Zero JM, Zekoski D, Poysse LF, Richter MP, Kligerman MM. A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys* 1986;12;1565-1573.
4. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al. The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin. Oncol.* 1994; 21:580.
5. Sandler HM, Perez-Tamayo C, Ten Haken RK, et al. Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: Minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother. Oncol.* 1992; 23:53.
6. Sandler HM, McLaughlin PW, Ten Haken RK, Addison H, Forman J, Lichter A. Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995; 33:797-801.
7. Dale E, Olsen DR, Foss SD. Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy. *Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys.* 1999; 43:385-391.
8. Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Epstein BE. Factors influencing incidence of grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995;31:25-29.
9. Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, Epstein BE. Conformal static field radiation therapy of early prostate cancer versus non-conformal techniques: A reduction in acute morbidity. *Int.J.Radiat. Oncol.Bio.Phys.* 1992; 24(3): 485-488.
10. Koper PC, Stroom JC, Van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, Jansen P, Hanssens PE, Griep C, Krol AD, Samson MJ, Levendag PC. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: A randomized study *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1999; 43(4):727-734.
11. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-

- escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2000;18:3904-3911.
12. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;48:635-642.
 13. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998;41:491-500.
 14. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000;48:635-642.
 15. Fowler JE, Terrell FL, Renfro DL. Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiotherapy. *J.Urol.* 1996;11: 156:1714.
 16. Hall H, Satariano WA, Thompson T, Ragland KE, Van Den SK, Selvin S. Initial treatment for prostate carcinoma in relation comorbidity and symptoms. *Cancer* 2002;1:95: 2308-15.
 17. Murray D K, Karen EB, Jamil A, Shabbir MHA, Rober N, George T, Michael ASJ, Pdraig W, Gary N. The ten-year rule revisited: accuracy of clinicians estimates of life expectancy in parients with localized prostate cancer. *Urology* 2002;60(2);258-263.
 18. Wolfgang L, Sophie DF, Hakon RW, Dag RO. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1999;43(4); 735-743.
 19. Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH, Lineer accelerator supervoltage therapy. VII. Carcinoma of the prostate. *Radiology* 1965; 85:121.
 20. Swanson GP, Cupps RE, Utz DC, et al. Definitive therapy for prostate carcinoma. Mayo Clinic results at 15 years after treatment. *Br.J.Radiol.* 1994; 67:877.
 21. Hanks GE, Asbell S, Krall JM, et al. Outcome for lymph node dissection negative T1b,T2 prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys* 1991; 21:1099.
 22. Ducan W, Warde P, Catton CN, et al. Carcinoma of the prostate: Results of radical radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Bio.Phys.* 1993;26:203.

23. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG. Prognostic factors in prostate cancer. Analysis of 874 patients treated with radiation therapy. *Cancer* 1993 72:1709.
24. Asbell SO, Martz KL, Pilepich MV, et al. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG phase III study for A2 and B prostate carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989;17:945.
25. Huang HH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban DA. Late rectal toxicity: Dose-volume effects on conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys.*2002;54:1314.
26. Hanlon AL, Bruner DW, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: Comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001; 49:51-59.
27. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Wilder R, Perez CA, Roach M, Parliament M, Pollack A, Markoe A, Harms WB, Sandler H, Cox JD. Trade-off to low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on radiation therapy oncology group 9406. *Semin.Radiat. Oncol.* 2002;12:75-80.
28. Fenwick JD, Khoo VS, Nahum AE, Nieto BS, Dearnaley DP. Correlations between dose-surface histograms and the incidence of long-term rectal bleeding following conformal or conventional radiotherapy treatment of prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001; 49:473-480.
29. Shu HK, Lee TT, Vigneault E, Xia P, Pickett B, Phillips TL, Toxicity following high-dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinical localized prostate cancer. *Urology* 2001;57:102-7.
30. Grimm PD, Blosko JC, Sylvester JE, Meier RM. 10 year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;51:1- 31.
31. Waterman FM, Dicker AP. Probability of late rectal morbidity in 125 I prostate brachytherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2003;52(2):342-53.
32. Forman JD, Orton C, Ezzell G, Porter AT: Preliminary results of a hyperfractionated dose escalation study for locally advanced adenocarcinoma of the prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 1993; 27:203.
33. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willough. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localize prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002;53(4):904-12.
34. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Lockett MA. New trends in prostatic cancer research. Three-dimensional conformal radiation therapy (3-D CRT brachytherapy and new therapeutic modalities). *Rays* 2000;25(3):331-43.

35. Devita VT, Hellman JS, Rosenberg SA. Cancer principles, practice of oncology. 6th Edition, pp.1418-1480, Philadelphia 2001.
36. Gunderson LL, Tepper JE. Clinic radiation oncology. pp.762-819, Philadelphia 2000.
37. Özalpan A. Temel radyobiyojoloji. s.77-95, 208-253 1. Basım, Haliç Üniversitesi yayınları, İstanbul 2001.
38. Steel GG. Basic clinical radiobiology. 2nd Edition, pp.24-58, New York 1997.
39. Greene D, Williams PC. Linear accelerators for radiation therapy. 2nd Edition, Bristol 1997.
40. Soffen EM, Hanks GE, Hawang CC, Chu JC, Conformal static field therapy for low volume low grade prostate cancer with rigid immobilization. *Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys.* 1992; 20:141-146.
41. Song PY, Washington M, Vaida F, Hamilton R, Spelbring D, Wyman B, Harrison J, Chen GT. A comparison of four patient immobilization devices in the treatment of prostate cancer patients with three dimensional conformal radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996; 34(1): 213-9.
42. Nutting CM, Khoo VS, Walker V, McNair H, Beardmore C, Norman A, Dearnaley DP. A randomized study of the use of a customized immobilization system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy. *Radiother.Oncol.* 2000; 54(1):1-9.
43. ICRU 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993:3.
44. ICRU 62: Supplement to ICRU Report No.50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
45. Khan FM, Potish RA. Treatment Planning in Radiation Oncology. pp.89-187, Pennsylvania 1998.
46. D'amico AV, Hanks GE. Radiotherapeutic management of prostate adenocarcinoma. pp 21-51, New York 1999.
47. Van Lin EN, Nijnhuis E, Huizenga H, Van Der Vight L, Visser A. Effectiveness of couch height-based patient set-up and an off-line correction protocol in prostate cancer radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001; 50(2):569-577.
48. Soete G, Van De Steene J, Verellen D, Vinh-Hung V, Van Den Berge D, Michielsen D, Keuppens F, De Roover P, Storme G. Initial clinical experience with infrared-reflecting skin markers in the positioning of patients treated by conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002; 52(3):694-698.

49. Huddart RA, Nahum AE, Meyer LC, et al. Accuracy of pelvic radiotherapy: prospective analysis of 90 patients in a randomised trial of blocked versus standard radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1996;39:19-29.
50. Pickett B, Roach M, Verhey L, Horine P, Malfatti C, Varad B, Rathbun C, Phillips TL. The value of nonuniform margins for six-field conformal irradiation of localized prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995; 32(1):211-8.
51. Roach M, Pickett B, Rocenthal SA, Verhey LJ, Phillips TL. Defining treatment margins for six field conformal irradiation of localized prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1994; 28:267-275.
52. McGary JE, Grant W. A clinical evaluation of setup errors for a prostate immobilization system. *J.Appl.Clin.Med.Phys* 2000;Autumn.1(4):138-47.
53. Weber DC, Nouet P, Rouzaud M, Miralbell R. Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine? *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000; 1;47(2):365-7.
54. Gerstner N, Wachter S, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Potter R. Significance of a rectal balloon as internal immobilization device in conformal radiotherapy of prostatic carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 1999;175(5):232-8.
55. Malone S, Crook JM, Kendal WS, Szanto J. Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000; 1;48(1):105-9.
56. Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al. Tree-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993;28:55-65.
57. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Kelson S, Ling CC, Fuks ZY. The feasibility of dose escalation with three dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. *Cancer J.* 1995;1:142-150.
58. Zelefsky MJ, Ginor RX, Fuks Z, Leibel SA. Efficacy of selective alpha 1 blocker therapy in the treatment of prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1999; 45:567.
59. Kneebone A, Marmeghan H, Bolin T, et al. The effect of oral sucralfate on the acute proctitis associated with prostate radiotherapy: a double- blind, randomized trial. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001; 51(3):628-635.
60. Khan AM, Birk JM, Anderson JC, et al. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patient. *Am.J.of Gastroenterol.* 2000;95(8):1962-1965.
61. Fenwick JD, Khoo VS, Nahum AE, Nieto BS, Dearnaley DP. Correlations between dose-surface histograms and the incidence of long-term rectal bleeding

following conformal or conventional radiotherapy treatment of prostate cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;49:473-480.

62. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:267-272.
63. Murphy WM, Soloway MS, Barrows GH. Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer.* 1991;68:821.
64. Vaillancort L, Tetu B, Fradet Y, et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma: A randomized study. *Am.J.Surg.Pathol.* 1996;20:86.
65. Lim Joon D, Hasegawa M, Wu CS, et al. Supra-additive apoptotic response in predominantly quiescent prostate tumors when treated with androgen-ablation and radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996;36:191.
66. Zietman AL, Nakfoor BM, Prince EA, Gerweck LE. The effect of androgen deprivation on an androgen sensitive tumor. *Cancer J.Sci.Am.* 1996;3:31-36.
67. Forman JD, Kumar R, Haas G, Montie J, Porter AT, Mesina CF. Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of prostate: effect on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer Invest.* 1995;13:132-133.
68. Del Regato J. Long term curative results of radiotherapy for patients with inoperable prostatic carcinoma. *Radiology.* 1979;131:291-297.
69. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;49(4):937-946.
70. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001; 50(5):1243-1252.
71. Zurlo A, Collete L, van Tienhoven G, Blank L, Warde P, Storme G, Bernier J, Kuten A, Pierart M, Bolla M, EORTC Radiotherapy and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Acute toxicity of conventional radiation therapy for risk prostate cancer in EORTC trial 22863. *Eur.Urol.* 2002;42(2):125-32.
72. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Paoli G, Orsatti M, Vitale V. Androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy. *Abstr.1328, 338a. ASCO Meeting 2000;20-23.*

73. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *The Oncologist* 2002; 7:136-143.
74. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes Mellitus: A predictor for late radiation morbidity. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1999;43(3):475-479.
75. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ et al. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *JAMA* 1984;251:903-910.
76. Odrázka K, Vanasek J, Vaculikova M, Petera J, Zouhar M, Zoul Z, Stejskal J, Skrabkova Z, Kadecka. Conformal radiotherapy for prostate cancer-longer duration of acute genitourinary toxicity in patients with prior history of invasive urological procedure. *Acta oncol.*2001;40:7810-5.
77. Huguenin P, Glanzmann C, Lutolf UM. Acute toxicity of curative radiotherapy in elderly patients. *Strahlenther Onkol.* 1996;172(12):658-636.
78. Geinitz H, Zimmermann FB, Molls M. Radiotherapy of the elderly patient. Radiotherapy tolerance and results in older patients. *Strahlenther Onkol.* 1999; 175(3):119-27.
79. Ballenger JC, Davitson JR, Lecrubier Y, Nutt D. Consensus statement on depression, anxiety and oncology. *J.Clin.Psychiatry.* 2001;62(sup8).
80. Watson M, Haviland JS, Greer S, et al. Influence of psychological response on survival in breast cancer. *Lancet* 1999;354:1331-1336.
81. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Coper L, Peabody E, Scher HI, Holland JC. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma. *American Cancer Society.* 1998;1904-1908.
82. Fleming I, Cooper J, Henson D et al. Prostate.In: *AJCC cancer staging manual.* pp.219-224. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1997.
83. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother.Oncol.* 1997;42:121-36.
84. Pollack A, Zagarrs GK, Starkschall G, et al. Conventional versus conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996;34:555-64.
85. Vijayakumar S, Awan A, Karrison T, et al. Acute toxicity during external beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison of different techniques. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993;25:359-71.
86. Nuyttens JJ, Milito S, Rust PF, Turrisi AT. Dose-volume relationship for acute side effects during high dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiother.Oncol.* 2002;64: 209-214.

AJCC TNM SINIFLAMASI (1997)

Tümör (klinik)

- Tx primer tümör değerlendirilmemiş.
- To primer tümör bulunamamış.
- Tis karsinoma insitu (PIN)
- T1 klinik olarak kolaylıkla görünemeyen tümörler.
(palpe edilemeyen,görüntülenemeyen)
T1a tümör tesadüfen bulunan %5 veya az histolojik doku.
T1b tümör tesadüfen bulunan %5'den fazla histolojik doku.
T1c tümör iğne biyopsisi ile tanımlanır (PSA yüksekliği mevcut).
- T2 tümör prostat ile sınırlı.
T2a TRUSG' de görülen veya palpe edilen tümör bir lobda.
T2b TRUSG'da görülen veya palpe edilen tümör iki lobda.
- T3 tümör prostat kapsülü dışına taşmış.
T3a tek veya çift taraflı kapsül dışına taşmış.
T3b tümör seminal vezikülü invaze etmiş.
- T4 tümör bitişik yapılara invazyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kas, +/- pelvik duvar).

Primer tümör (patolojik)

- T2 organda sınırlı.
T2a tek taraflı.
T2b çift taraflı.
- T3 prostat dışı yayılım.
T3a prostat dışına yayılım.
T3b seminal vezikül invazyonu.
- T4 mesane rektum invazyonu.

Rejional lenf nod (N)

Nx rejional lenf nodları değerlendirilmemiş.

N1 rejional lenf nod metastaz yok.

N1 rejional lenf nod metastazı var.

Uzak metastaz (M)

Mx uzak metastaz değerlendirilmemiş.

Mo uzak metastaz yok.

M1 uzak metastaz var.

M1a rejional lenf nod olmayan metastaz.

M1b kemik metastaz.

M1c diğer bölgelerde metastaz.



EORTC/RTOG ERKEN RADYASYON TOKSİSİTE SKALASI

Grade	Gastrointestinal ve anal	Genito üriner
0	Şikayetsiz.	Şikayetsiz.
1	Tedavi gerektireyen bağırsak düzensizlikleri, anal ağrı.	Tedavi gerektirmeyen sık tuvalete çıkma veya noktüri, dizüri.
2	Tedavi gerektiren diare, karın ağrısı, anal ağrı, yanma.	Tedavi gerektiren idrar sıklığında artış veya noktüri (saatte birden daha az sıklıkta), dizüri.
3	Hastanede tedavi gerektiren diare (mukuslu, kanlı), karın ağrısı, anal ağrı, yanma. Minor cerrahi girişim gerektiren şikayetler.	Hastanede tedavi gerektiren idrar sıklığında artış veya noktüri (saatte birden daha çok sıklıkta), dizüri, pelvik ağrı, gözle görülen hematüri. Minor cerrahi girişim gerektiren şikayetler (üretal dilatasyon vb.).
4	Major cerrahi girişim (laparotomi, kolostomi vb.) veya uzun süre hastanede kalmayı gerektiren şikayetler.	Major cerrahi girişim (sistektomi vb.) veya uzun süre hastanede kalmayı gerektiren şikayetler.

Özgeçmiş
08.04.2003

Doğum tarihi: 28.08.1969.

İş Adresi: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi.

Altünizade/İstanbul

Tel:0.216. 3276956

Faks:0.216.3276956

E-posta:İlknurcet@hotmail.com.

EĞİTİM BİLGİLERİ

İlkokul: İzmit Hızır Reis İlkokulu.

Orta öğrenim: Kastamonu Abdurrahmanpaşa Lisesi.

Üniversite : Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Yabancı dil: İngilizce.

MESLEKİ DENEYİM

Sertifikalandırılan Mezuniyet Sonrası Kurslar:

- Radyasyon Onkolojisi Fiziği Kursu. İzmir;11-13 Kasım 1999.
- Serviks Kanseri Eğitim Kursu. İstanbul; 26-27 Kasım 1999.
- Temel İstatistik ve Endometrium Kanseri Kursu İstanbul; 3-4 Kasım 2000.
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Temel Eğitim Kursu. İstanbul; 2000.
- 1 nci Modern Brakiterapi Teknikleri Ulusal Çalışmaları Kuramsal Ve Uygulamalı Eğitim Kursu. İstanbul; 11-13 Ocak 2001.
- Clinical Research ın Radiation Oncology ESTRO Teaching Course. İzmir; 22-26 April 2001.
- Modern Brakiterapi Teknikleri Ve Ulusal Çalışmalar Kuramsal Ve Uygulamalı Eğitim Kursu. İstanbul; 11-13 Ekim 2001.
- 1 nci Kanıtı Dayalı Radyasyon Onkolojisi Kursu. İzmir; 22-24 Kasım 2001.
- Physics for Clinical Radiotherapy ESTRO teaching course. İzmir; 14-18 April 2002.
- Meme Kanseri Kursu. İstanbul; 22-23 Kasım 2002.

- Kanser Hastalarında Destek Tedavisi ve Rehabilitasyon. İstanbul; 7-8 Mart 2003.
- Klinik Onkolojinin Biyolojik Temelleri Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 23 Nisan 2003.

Katıldığı Mesleki Etkinlikler:

- Meme Kanseri Sürekli Eğitim Toplantıları. İstanbul; Ekim 1998-Mayıs 1999.
- VII. Medikal Fizik Kongresi. İzmir; 11-13 Kasım 1999.
- V. Onkolojide Sorunlar ve Güncel Çözümler Sempozyumu İçeriğindeki Sindirim Kanalı Kanseri Toplantısı. İstanbul; 4-5 Mayıs 2000.
- Meme Hastalıkları Sempozyumu. İstanbul; 22 Aralık 2000.
- VI. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi. İstanbul; 22 Eylül 2001.
- Ağrı Eğitim Seminerleri. İstanbul; 8 Şubat 2002.
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı ile Yapılan Araştırmalar Konulu Atölye Çalışması. 27 Mart 2002.
- V. Ulusal Radyasyon Onkoloji Kongresi. 20-23 Nisan 2002.
- XV. Ulusal Kanser Kongresi. 23-27 Nisan 2003.

Ödül:

En iyi tartışmalı poster: V. Ulusal Radyasyon Onkoloji Kongresi. 20-23 Nisan 2002. Prostat kanserli hastalarda primer radyoterapi sonrası takiplerde PSA sıçramaları. İlknur Çetin, Ufuk Abacıoğlu, Meriç Şengöz.

Yayınlar:

Uluslararası:

PSA bouncing after external beam radiation for prostate cancer with or without hormonal treatment. Meric Sengöz, Ufuk Abacıoğlu, İlknur Cetin, Levent Turkeri. European Urology 2003;43(5):473-477.

Ulusal:

Definitif radyoterapi uygulanan prostat kanserli hastalarda biyokimyasal yinelemesiz sağkalıma etki eden faktörler. Şengöz M, Baltarlı B, Çetin İ, Abacıoğlu U, Şenkesen Ö, İşbakan Z, Turkan S. Türk Onkoloji Dergisi. 2002;17(2):59-65.

Bildiriler:

- **Tartışmalı poster:** Prostat kanserli hastalarda primer radyoterapi sonrası takiplerde PSA sıçramaları. **İlknur Çetin**, Ufuk Abacıoğlu, Meriç Şengöz. V. Ulusal Radyasyon Onkoloji Kongresi. 20-23 Nisan 2002.
- **Poster:** Definitif amaçlı radyoterapi uygulanan prostat kanserli olgularda akut ve kronik toksisite. Bahar Baltalarlı, **İlknur Çetin**, Ufuk Abacıoğlu, Meriç Şengöz. XV. Ulusal Kanser Kongresi. 23-27 Nisan 2003.
- **Sözlü bildiri:** Definitif radyoterapi uygulanan prostat kanserli olgularda PSA relapsız sağkalıma etki eden faktörler. B. Baltalarlı, M. Şengöz, **İ. Çetin**, U. Abacıoğlu, Ö. Şenkesen, Z. İşbakan, B. Atasoy. 6. Ege Onkoloji Günleri. 19-20 Nisan 2001.
- **Poster:** Beyin metastazların tedavisinde palyatif kraniyal radyoterapi sonuçları. Beste Atasoy, Ufuk Abacıoğlu, Hale Çağlar, **İlknur Çetin**, Meriç Şengöz. IV. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi. 26-29 Mart 2000.
- **Poster:** Memede kitle veya tarama mamografisi ile tanı konulan radyoterapi uygulanmış meme kanserli hastaların dağılımı ve sağkalım karşılaştırılması. Hale Çağlar, Ufuk Abacıoğlu, Erkim Arıbal, Meriç Şengöz, **İlknur Çetin**, Bahadır Güllüođlu. VI. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi. İstanbul; 22 Eylül 2001.
- **Sözlü bildiri:** Yüksek gradeli gliomalarda radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörler. Meriç Şengöz, Ufuk Abacıoğlu, Beste Atasoy, Hale Çağlar, **İlknur Çetin**, Necmettin Pamir, Sedat Turkan. XIII. Ulusal Kanser Kongresi. 27 Nisan-1 Mayıs 1999.

TC YÖNETİM VE İZLENİM KURULU
TOKİT MAZLAK
EZZİ