



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ EVRE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA AKUT ve  
SUBAKUT YAN ETKİLER AÇISINDAN KONFORMAL RADYOTERAPİ VE  
İMRT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zehra KULA**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2014**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ EVRE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA AKUT ve  
SUBAKUT YAN ETKİLER AÇISINDAN KONFORMAL RADYOTERAPİ VE  
İMRT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zehra KULA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Meral KUR**

**BURSA-2014**

## İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Özet .....	iv
İngilizce Özet .....	v
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntem .....	16
Bulgular.....	20
Tartışma ve Sonuç .....	23
Kaynaklar .....	28
Teşekkür .....	32
Özgeçmiş .....	33

## KISALTMALAR

<b>3BKRT</b>	Üç boyutlu konformal radyoterapi
<b>BED</b>	Biyolojik Efektif Doz
<b>BRT</b>	Brakiterapi
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CTV</b>	Klinik hedef volüm
<b>DVH</b>	Doz-volüm histogramları
<b>ED</b>	Eretil disfonksiyon
<b>ERT</b>	Eksternal radyoterapi
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>Fx</b>	Fraksiyon
<b>G</b>	Grad
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GSK</b>	Genel sağkalım
<b>Gy</b>	Gray
<b>GTV</b>	Gros tümör volümü
<b>GÜ</b>	Genitoüriner
<b>ICRU</b>	International Comission on Radiation Units and Measurements
<b>IMRT</b>	Intensity Modulated Radiotherapy
<b>IGRT</b>	Image Guided Radiotherapy
<b>HT</b>	Hormonoterapi
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>LK</b>	Lokal kontrol
<b>LQ</b>	Lineer-Quadratik model
<b>MAB</b>	Maksimum androjen blokajı
<b>MLC</b>	Multileaf collimator
<b>PET/BT</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>PIN</b>	Prostatik intraepitelyal neoplazi
<b>PSA</b>	Prostat spesifik antijen

<b>PTV</b>	Planlama hedef volümü
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SBRT</b>	Stereotaktik vücut radyoterapisi
<b>TD5/5</b>	Beş yılda %5 komplikasyon yaratacak doz eşiği
<b>V65</b>	65 Gy'in üzerinde ışınlanan prostat volümü

## ÖZET

Bu çalışmada lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda yan etkiler açısından konformal radyoterapi ve IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

01.01.2007-30.06.2013 tarihler arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve küratif radyoterapi uygulanan 32 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların hepsi erkekti, ortanca yaş 75 yıl (aralık 48-82) idi. Hastaların tamamına uzun dönem maksimum androjen blokajı (MAB) ile birlikte pelvik lenf nodlarına ve prostata radyoterapi uygulanmıştı. 3BKRT (Üç boyutlu konformal radyoterapi)'de 1,8-2,2 Gy'lik fraksiyonlar ile haftada beş gün ilk alan ve boost şeklinde toplam 75 Gy'ye ulaşılmıştır. IMRT tekniği ile radyoterapi uygulanan hastalara 2,2-2,4 Gy'lik fraksiyonlar ile haftada beş gün toplam 75 (sınırlar 72,6-78,8) Gy'ye uygulanmıştır.

Ortanca izlem süresi 16 ay (sınırlar 6-30) idi. Tedavi sürecinde akut ve subakut yüksek gradlı toksisite görülmedi. IMRT uygulanan hastalarda konformal radyoterapiye göre mesane V65%, V72-75% ( $p=0,001$ ) ve rektum V65% ( $p=0,001$ ), V73-75% ( $p=0,004$ ) yüksek doz alan volümleri ve genitoüriner sistem yan etkileri istatistiksel anlamlı olarak daha az bulundu ( $p=0,03$ ). Takiplerde hastaların hiç birinde biyokimyasal rekürrens görülmedi.

Sonuçta, IMRT uyguladığımız hastalarda uygulanan yüksek doz radyoterapiye rağmen daha az akut yan etki gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** IMRT, prostat kanseri, yan etki.

## SUMMARY

### **Evaluation of IMRT and Conformal Radiotherapy Results in Terms of Acute and Subacute Side Effects in Patients With Locally Advance Prostate Cancer**

In this study, the aim is to evaluate side effects in patients with locally advanced prostate cancer, in terms of the results of conformal radiotherapy and IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy).

In between 01/01/2007 - 30/06/2013, 32 cases who applied to Uludag University Medical Faculty and underwent curative radiotherapy were retrospectively evaluated. All cases are male and the median age (interval 48-82) was 75. All patients had radiotherapy to the prostate and pelvic lymph nodes with long term maximum androgen blockade (MAB). In 3D CRT (3D Conformal Radiotherapy), patients treated total RT (radiotherapy) dose of 75 Gy (limits 72-75) with the fraction doses of 1,8-2,2 Gy at five days a week, starting first treatment after plus boost. At IMRT technique, total of median 75 Gy (limits 72.6–78.8) radiotherapy dose given five days a week with the fraction doses of 2,2-2,4 Gy.

The median follow-up time was 16 (limits 6-30) months. In the process of treatment high-grade acute and subacute toxicity was not observed. In IMRT patients, high dose regions V65%, V72-75% ( $p=0.001$ ) of the bladder and V65 ( $p=0.001$ ), V73-75% ( $p=0.004$ ) volume of rectum and genitourinary side effects were found to be statistically ( $p=0.03$ ) less significant compared to conformal radiotherapy. Biochemical recurrence was not observed in any of the patients at follow up.

As a result, despite the high dose radiotherapy, less side effects were observed in patients treated with IMRT.

**Key words:** IMRT, prostate cancer, side effects.



# GİRİŞ

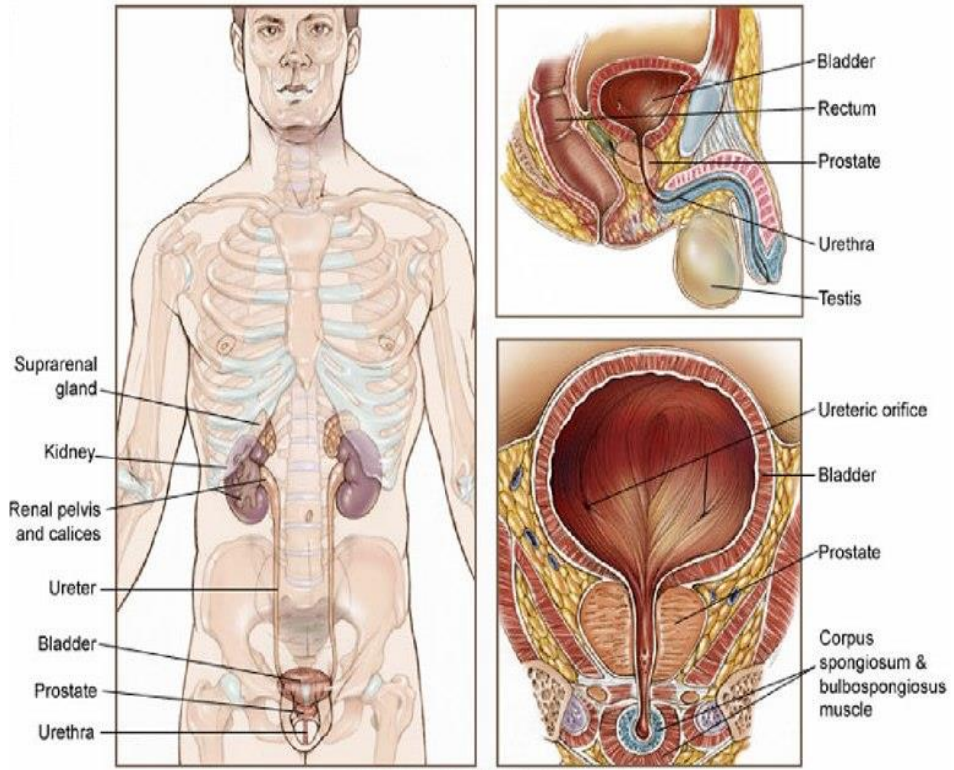
## Epidemiyolojik Özellikler

Prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve kanserlere bağlı ölümlerde, akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1). Prostat kanserlerinin yaklaşık %95'inde tanı 45 ile 89 yaşları (ortalama 72 yaş) arasında konulmaktadır. Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arası ise 1/8'dir (2). Otopsi çalışmalarında yaşı 50'nin üzerinde olan erkeklerin %30'unda, yaşı 80'in üzerinde olan erkeklerin %60-70'inde prostat kanseri tespit edilirken, yaşam boyunca erkeklerin %10'unda klinik olarak prostat kanseri gelişmektedir (3).

## Anatomi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat, kemik pelvis boşluğunda, tepesi aşağıda, tabanı yukarıda, ortasından geçen üretranın etrafını saran koni şeklinde bir organdır.

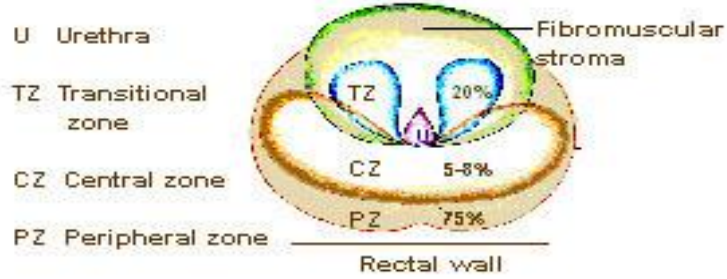
Prostat tabanı mesane boynu ile, tepesi membranöz üretra ile devamlılık gösterir. Prostatın anterior, posterior ve iki adet inferolateral olmak üzere dört yüzü vardır. Anterior yüz pubisten 2 cm kadar uzaklıkta bulunur, aradaki boşluk zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ve gevşek bağ dokusu ile doludur. Anterior yüz iki adet puboprostatik ligaman yardımı ile pubis kemiğine tutunur, inferolateral yüzlerin levator ani kası ile komşuluğu vardır. Arada prostatik kılıflarla sarılı olan zengin ven pleksusu (lateral pleksusu) bulunur. Posterior yüz, rektumun ampullasından, prostatik kapsül ve Denonviller fasyası aracılığı ile ayrılırken, her iki vesikula seminalis ve duktus deferensin ampullası ile komşuluk yapar.



**Şekil-1:** Prostat Anatomisi (3).

Pelvik pleksustan kaynaklanan kavernöz sinüs periprostatik kılıf içinde, prostat kapsülü dışında, prostatın posteriolateralinde, saat 5 ve 7 düzeylerinde lokalizedir. Membranöz üretrada ise saat 3 ve 9 hizasında ürogenital diafragmayı perfore eder ve korpus kavernoza girer. Bu sinirler yollar boyunca prostata dallar verir. Sinirlerin prostata giriş bölgeleri transkapsüler tümör yayılımı açısından düşük dirençli yerlerdir. Sinirlerle beraber bulunan vasküler yapılar damar-sinir paketini oluşturur. Kapsül ile damar-sinir paketi arasındaki mesafe prostatik apekte en kısadır.

Prostat ayrıca zengin ven pleksuslarını içine alan ince bir kılıfla çevrilidir. Bu prostatik kılıfın anteriorda puboprostatik ligaman ile inferiorda transvers perine kasının derin fasyasıyla devamlılığı vardır.



**Şekil-2:** Prostat Zonal Anatomi (3).

**Periferal bölge:** prostatın apikal, lateral ve posterior kısımlarını saran en büyük parçasıdır. Total glandüler dokunun %75'i burada bulunur. Karsinomların %75-80'i bu zondan çıkmaktadır (4). Prostat apeksinde prostat kapsülü incedir ve prostat kanserlerinin yayılımı açısından zayıf bir anatomik bölgedir.

**Nörovasküler Demet:** Kavernoöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernoöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerler. Bu demet prostatın posteriolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (5).

**Pelvik Pleksus:** Pelvik sinirler S4-S3 ve S2 düzeyinde birkaç anterior kök halinde doğar. Bu pelvik parasempatik sinirler hipogastrik sinir kaynaklı sempatik sinirlerle bir araya gelir (6). Pleksusun üst parçası vesikal, alt parçası prostatik pleksus olarak tanımlanır. Pleksusun ön dalı, mesanenin alt-yan yüzü ve seminal veziküllerin yan yüzü boyunca uzanım gösterir. Ön alt dalı, prostatın yan yüzü boyunca çapraz olarak uzanır ve prostato-vesikal bileşkeye dallar verir. Alt dal, prostatın arka-yan yüzü ve rektum arasında uzanır ve bu dal prostatın damar sinir demeti olarak bilinir.

## **Patoloji**

Prostat kanserlerinin %95'inden fazlası adenokarsinom, yaklaşık %4'ü transizyonel hücreli kanser histolojisindedir (7). Diğerlerini ise nöro-endokrin karsinom ve sarkomlar oluşturmaktadır.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prekürsor lezyondur. PIN, sitolojik olarak prostat kanserlerine benzemekle birlikte glandüler yapısında bazal hücre tabakası bulunması ile prostat kanserlerinden ayrılır. PIN yüksek gradlı PIN (YGPIN) ve düşük gradlı PIN (DGPIN) olmak üzere 2 kategoride incelenir (8). Klinik önemi, prostat iğne biyopsisinde YGPIN tespit edildiğinde olguların yaklaşık %80'inde bu lezyona prostat kanseri eşlik ederken, bu oran DGPIN'de %20 civarındadır.

Prostat kanseri olguların %70'inde periferik zondan, %15-20'si santral zondan ve %5-10'u transizyonal zondan gelişmektedir.

Çoğu prostat kanseri multifokal olup prostatın değişik zonlarında farklı gradlarda bulunabilmektedir.

Grادلama: Prostat kanserini histolojik olarak değerlendirmede en sık olarak kullanılan Gleason sistemidir, burada glandüler yapı değerlendirilir (9).

Gleason grad 1 ile 5 arasında değişir. En sık görülen grad ile ikinci sıklıkta görülen gradın toplamı Gleason grad skorunu oluşturur.

Gleason skoru 2 ile 10 arasında değişmektedir. Grad 1 normal paterne yakın özellik gösterirken, grad 5'te herhangi bir glandüler patern görülmemektedir.

Gleason skoru 2-4 iyi differansiye tümör, Gleason skoru 5-7 orta derece differansiye tümör, Gleason skoru 8-10 kötü differansiye tümördür.

## **Klinik Bulgular**

**Semptomlar:** Erken evrede hastaların çoğu asemptomatik olup semptomların varlığı genelde lokal ileri veya metastatik hastalığı düşündürür. Tümörün üretraya ya da mesane boynuna ilerlemesi veya direkt olarak trigona doğru yayılması irritatif ve obstrüktif semptomlara, hematüriye yol

açabilir. Metastatik hastalıkta iştahsızlık ve kilo kaybı, kemik metastazları sonucu kemik ağrıları, patolojik kırıklar, spinal kord basısı ve buna bağlı alt ekstremitelerde parastezi veya güçsüzlük, üriner veya fekal inkontinans gelişebilir. Üretral obstrüksiyona ya da retroperitoneal lenf metastazlarına bağlı üremik semptomlar gelişebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi, lenf nodu metastazı sonucunda gelişen lenfatik ve venöz obstrüksiyon ile alt ekstremitelerde ödem, kavernöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon gelişebilir.

**Bulgular:** Rektal muayenede prostatın düzensiz ve sert olması tipik olmakla birlikte normal olarak değerlendirilen prostatta da kanser odağı bulunabilir. Bu hastalarda kaşeksi, intravezikal obstrüksiyona bağlı glob vezikale, alt ekstremitelerde lenfadenopatilere bağlı lenfödem veya derin ven trombozu, spinal basının seviyesine göre zayıflık ya da spastisite, supraklavikuler lenfadenopati de tespit edilebilir.

**Laboratuvar Bulguları:** Metastatik hastalığa bağlı anemi görülebilir. Bilateral üreter obstrüksiyonuna bağlı azotemi görülebilir. Kemik metastazına bağlı alkali fosfataz, ekstraprostatik yayılımında ise asit fosfataz yükselebilir.

**Prostat Spesifik Antijen(PSA):** PSA 33-kd ağırlığında 237 aminoasid dizisi ve 4 karbonhidrat yan zincirinden oluşan sülfür bağları içeren tek zincirli glikoprotein yapısında olup, kimotripsin benzeri özelliklere sahiptir. PSA kallikrein ailesindeki proteazlar ile homologdur ve human glandular kallikrein 3 (hK-3) olarak da ifade edilir. Diğer prostat kanser markırı olan human glandular kallikrein 2 (hK-2) ile %80 homolog yapı gösterir. Human glandular kallikrein 1 (hK-1) ise primer olarak pankreas ve böbrek dokusunda bulunur ve PSA ile %73-%84 oranında homolog yapı gösterir (10).

PSA'nın çok küçük bir miktarı serbest (fPSA) olarak bulunmakta olup büyük bir kısmı a-2 makroglobulin (AMG) ve a-1 antikimotripsine (ACT) bağlıdır. PSA'nın yarılanma ömrü 2,2 ile 3,2 gün arasında değişmektedir ve radikal prostatektomiye takiben 2-3 hafta içinde en alt seviyeye ulaşır. Serum PSA değerinde üst sınır, 4 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların %20 kadarında PSA değeri 4 ng/ml'den düşüktür. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan olguların sadece %25'inde biyopsilerde

prostat kanseri tespit edilmiştir (11). Bu durumda, yaşa ve ırka özgü PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), serbest ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler geliştirilmiştir (12-14).

## Evreleme

**Tablo-1:** Evreleme tablosu.

Evre I	T1a	N0	M0	G1
Evre II	T1a	N0	M0	G2,3,4
	T1b	N0	M0	G1,2,3,4
	T1c	N0	M0	G1,2,3,4
	T1	N0	M0	G1,2,3,4
	T2	N0	M0	G1,2,3,4
Evre III	T3	N0	M0	G1,2,3,4
Evre IV	T4	N0	M0	G1,2,3,4
	T1,2,3,4	N1	Mo	G1,2,3,4
	T1,2,3,4	N0,1	M1	G1,2,3,4

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması 1956'da Whitmore tarafından yapılmıştır ve Jewett tarafından 1975'te modifiye edilmiştir. Prostat kanseri evrelemesinde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) 1975 yılında "American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting" (AJCC) tarafından adapte edilmiştir (15-16). AJCC ve "International Union Against Cancer" (UICC) 1992 yılında prostat kanseri için yeni bir TNM sınıflaması uyarlamışlardır. Bu sistem 1997, 2002 ve 2010'da modifiye edilmiştir. Ancak TNM sistemi sadece adenokanser histolojisi için geçerlidir (17).

## **TNM Evreleme:**

**T1:** Klinik olarak tespit edilemeyen tümör

**T1a:** Tümörün, TUR ile rezeke edilen materyalin %5'inden daha azında bulunması.

**T1b:** Tümörün, TUR ile rezeke edilen materyalin %5'inden daha fazlasında bulunması.

**T1c:** Serum PSA yüksekliğine bağlı TRUS-biyopsi ile tespit edilen tümör.

**T2:**Palpe edilen ve protata sınırlı tümör.

**T2a:** Bir lobun yarısından azını tutan tümör.

**T2b:** Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör.

**T2c:** Her iki lobu tutan tümör.

**T3:** Tümörün prostatik kapsülün dışına yayılımı.

**T3a:** Ekstrakapsüler yayılım.

**T3b:** Seminal vezikül invazyonu.

**T4:** Tümörün seminal vezikül dışındaki diğer komşu yapılara invazyonu veya fiksasyonu.

**N0:** Rejyonel lenf nodu metatazi yok

**N1:** Rejyonel lenf nodu veya nodlarına metastaz (Pelvik, hipogastrik, obturator, iliak, sakral LN)

**M1:** Uzak metastatik yayılım

**M1a:** Non-rejyonel lenf nodu tutulumu

**M1b:** Kemik metastazi

**M1c:** Diğer organların metastazi

## **Prognostik Faktörler**

En güçlü prognostik göstergeler, primer tümör evresi, tedavi öncesi PSA düzeyi ve patolojik tümör differansiyasyonudur (Gleason skor) (3).

## Tedavi

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavi (hormonoterapi (HT) ve kemoterapi) şeklinde olup erken evre prostat kanserinde radikal prostatektomi ve/veya eksternal radyoterapi (ERT) ve/veya brakiterapi, lokal ileri kanserlerde hormonoterapi ve eksternal radyoterapi, uzak metastazı olan hastalara sistemik tedavi ve palyasyon gerektiren semptom olduğunda (örneğin kemik metastazına bağlı ağrı, beyin metastazı) eksternal radyoterapi uygulanabilir (18-19).

Tedavi yöntemini seçerken hastanın yaşı, genel durumu, yandaş hastalıkları, beklenen yaşam süresi, risk/zarar oranı ve merkezin olanakları ile birlikte hasta tercihi göz önünde bulundurulmalıdır.

Prostata sınırlı tümörlere sahip uygun seçilmiş hastalarda, lokalize prostat kanserinin tedavisinde radikal prostatektomi ile radyoterapinin birbirine eş etkinlikte tedaviler olduğu gösterilmiştir (20). Bununla birlikte cerrahiye bağlı impotans, inkontinans gibi tedavi yan etkileri göz önüne alındığında radyoterapinin rolü önem kazanmaktadır.

ERT cerrahiye göre daha avantajlıdır. Cerrahi ile ilgili kanama, transfuzyon etkisi ile oluşan yan etkiler, anestezi riskleri (myokardial infarktüs, pulmoner emboli vb.) gibi yan etkiler gözlenmez. Günümüzde teknolojik gelişmelere paralel olarak üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), "Intensity Modulated Radiotherapy" (IMRT), "Image Guided Radiotherapy" (IGRT) ve stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi modern radyoterapi teknikleri kullanılarak daha az yan etki ile daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmektedir. Cerrahiye göre ERT ile çok düşük oranda üriner inkontinans (%15,3'e %4,1) ve striktür görülür, ayrıca erektil disfonksiyon (ED) olsa bile kısa surede (kullanılan MAB'a göre 4-9 ay arasında değişir) geriye döner (21). Lokal ileri hastalıkta kullanılan kombine hormonoterapi (HT) sağ kalımı arttırmakla birlikte erektil disfonksiyon riskini de artırır (22-23). ERT'nin dezavantajları da vardır ve bazıları tedavi süresinin 8-9 hafta gibi uzun



sürmesi, olguların %50'sinde tedavi sırasında geçici mesane ve barsak şikâyetlerinin ortaya çıkması, düşük oranda proktit ve ED'a yol açmasıdır. ERT'nin oluşturduğu yan etkiler genel olarak gastrointestinal (Gİ), genitoüriner (GÜ), ve seksüel yan etkiler olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. Tedavi sırasındaki ve tamamlandıktan sonraki ilk 90 günde ortaya çıkan yan etkiler akut (erken) yan etki, daha sonra ortaya çıkan yan etkiler kronik (geç) yan etki olarak tanımlanır. Yan etkilerin görülme sıklığı ve ciddiyetini çeşitli faktörler etkiler. Bunlar hastanın medikal durumu (diabetes mellitus, kronik barsak hastalığı vb), radyoterapi (RT) planlamasında prostat lokalizasyonunun doğru belirlenmesi, uygulanan RT teknikleri (konvansiyonel RT, 3BRKT, IMRT, IGRT, SBRT), prostata uygun dozun verilmesi, ışınlanan normal yapıların aldığı RT dozu (uygun doz volüm histogramları) ve ışınlanan volümün büyüklüğüdür (24-27). Bu faktörler göz önüne alındığında doğru bir tedavi planlaması ve uygulamasıyla bu yan etkilerin azaltılabileceği görülmektedir.

Hormonoterapideki amaç, prostat kanserini tetikleyen androjenik hormonları baskılayarak, kanser hücrelerinin çoğalmasını engellemektir. Ancak tek başına kullanıldığında kanser hücreleri zaman içinde direnç geliştirerek yeniden çoğalmaya başlayabilirler. Bu nedenle, genelde RT öncesi ve sırasında, tümörün küçülmesini sağlamak için ana tedaviye destek amacıyla veya yineleme ve metastaz durumlarında tercih edilir (28-29). Hormona dirençli metastatik hastalıkta ise, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir.

Prostat kanserinin radyoterapisinde hedef organlar prostat ve seminal veziküldür. Prostat küçük pelviste simfisis pubis ve arcus pubisin arkasında diaphragma ürogenitale'nin üstünde, mesanenin altında ve ampulla recti'nin önünde bulunur. Üretra başlangıcını sarar. Şekli kestaneye benzer. En geniş yeri olan tabanı 4 cm, ön arka uzunluğu 2 cm, düşey yüksekliği 3 cm'dir. Seminal vezikül bezin ön yüzü mesanenin arka yüzü ile komşudur. Üreterlerin son kısmı yakınlarından prostatın tabanına kadar uzanır. Arka yüzü rektumdan fascia rectovesicalis ile ayrılmıştır. Seminal veziküller üstte birbirlerinden ayrı olup, ductus deferens ve üreterlerin son kısımlarına komşudurlar.

Prostat kanseri radyoterapisinde riskli normal doku ve organlar mesane, rektum ve femur başlarıdır. Mesane büyüklüğü, şekli ve durumu bireylerin cinsine, yaşına ve içinde bulunan idrar miktarına bağlı olarak değişir. Boşken tamamen küçük pelvis içinde yer alır. Dolduğu zaman karın boşluğunda öne ve yukarıya doğru büyür. Ortalama kapasitesi yetişkin erkeklerde 220 ml (120-320)'dir. Fakat 500 ml'ye kadar kapasitesi artırılabilir. Rektum üçüncü sakral omur seviyesinde sigmoid kolon ile devam eder. Birleşme yeri mesocolon sigmoideumun alt ucu ile işaretlenebilir. Sırasıyla öne aşağıya, sonra arkaya aşağıya, tekrar ve son olarak aşağıya, arkaya doğru ilerler. Anorektal birleşme koksiks ucunun biraz aşağısında 2- 3 cm önünde yer alır. Rektum 12 cm uzunluğundadır. Rektumun üst üçte ikisi periton ile örtülüdür. Erkeklerde önde rektumun ön yüzü fundus vesicæ ve seminal veziküllerin üst bölümleriyle komşudur. Periton kıvrımının altında ise mesane ve seminal veziküllerin alt bölümleri, duktus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur (30).

Rektumun radyasyona yanıtı; proktit, hemoraji, fibrozis, nekroz, fibrotik yapışıklıklar, ülserasyon ve bunlara bağlı obstrüksiyon, perforasyon şeklinde görülebilir. Mesanede ise; hemoraji, fibrozis, perforasyon, hematüri, fistül, obstrüksiyon meydana gelebilir. Femur başlarında da aseptik nekroz oluşabilir. Barsaklarda ülser, hemoraji, perforasyon görülebilir (31-32).

### **Radyoterapi Yan Etkileri**

Prostat radyoterapisinde görülen akut yan etkiler genitoüriner, gastrointestinal, seksüel ve hematolojik olarak sınıflandırılabilir. Akut Yan etkiler Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toksisite skorlamasına (2011) göre derecelendirilir (33). Akut yan etkiler tedavi sırasında ortaya çıkan genellikle ışınlanan organın veya dokunun hızlı yinelenen hücrelerinin kaybı, hiperemi ve ödeme karakterize değişikliklerdir. Genellikle ciddi olmayıp tedaviyi aksatmazlar ve destek tedavisi ile hafifletilebilirler. Ciddi oldukları durumlarda ışın tedavisine ara verilmesi ve ilgili semptomatik tedavinin başlatılması gerekebilir.

Geç radyasyon yan etkileri radyoterapi bitimini takip eden üçüncü aydan sonra ve genellikle yıllar sonra ortaya çıkan komplikasyonlardır. Yeterli veya ilgili doku toleransının üzerinde ışın dozu alan tüm doku ve organlarda ortaya çıkabilirler. Bu etkiler genellikle ciddi, kalıcı ve ilerleyici karakterdedirler. Geç radyasyon hasarları radyoterapi uygulamalarında en korkulan, fraksiyon ve toplam radyasyon dozunu kısıtlayan yan etkilerdir. Bu nedenle tedavi alanı içinde kalan sağlam doku ve organlar mümkün olduğunca korunmalıdır.

### **Prostat kanserinde radyoterapi**

Prostat kanserinde radyoterapi, eksternal (konformal radyoterapi ve İMRT) veya brakiterapi şeklinde uygulanabilmektedir.

Lokalize prostat kanserinde yüksek radyoterapi dozları uygulandığında biyokimyasal progresyonsuz sağ kalımın uzadığı gösterilmiştir (34). RT dozunu yükseltmek biyokimyasal kontrolü arttırmakla birlikte toksisite riskini de artırır. Bu nedenle RT'yi modern ve görüntüleme eşliğinde tekniklerle uygulamak gerekir. Prostat kanserinin ERT'sinde günümüzde uygulanması gereken 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), altın standart ise görüntüleme eşliğinde yoğunluk ayarlı RT (Image Guided radiotherapy-IGRT)'dir (35).

Üç boyutlu konformal RT'de hastanın tedavi pozisyonunda çekilen bilgisayarlı tomografilerindeki (BT) anatomik veriler üzerinden hedef volüm ve komşuluğundaki normal dokular belirlenerek hedefin şekline daha uygun doz dağılımı sağlanmakta, hedefte daha yüksek dozlara çıkılabilirken normal dokular mümkün olduğunca korunmaktadır. 3BKRT'den farklı olarak İMRT'de her ışın kendi içinde binlerce ışınıca bölünmekte ve her ışınıcının kendi içindeki akışı ayarlanarak özellikle karmaşık, düzensiz şekilli tümörlerde hedef volümü en iyi şekilde saran doz dağılımı sağlanıp komşu normal dokular yüksek oranda korunabilmektedir. Prostatın pozisyonu rektum ve mesane doluluğu, nefes alıp verme gibi faktörlerden etkilenir. Işınların doğru hedefe ulaşabilmesi için prostatın yerinin çok iyi belirlenmesi gerekir. Bunun

üstesinden gelebilmek için ERT görüntü kılavuzluğunda uygulanmalıdır. IGRT' de "cone-beam" BT (lineer hızlandırıcının üzerine monte edilmiş BT dedektör sistemi), ultrasonla prostatın lokalizasyonu, prostat içine yerleştirilen fisudiyallerin yardımıyla elektronik portal görüntüleme, prostat içine yerleştirilen radyofrekans "transponder" larla prostatın gerçek zamanlı görüntülenmesi gibi uygulamalar kullanılmaktadır.

Brakiterapi (BRT) lokal, sınırlı bir bölgeye yüksek doz radyasyon verilmesini sağlayan bir radyoterapi yöntemi olup radyoaktif kaynakların tümörün içine veya yakınına yerleştirilmesiyle uygulanır. ERT'den en önemli farkı daha küçük tedavi hacimlerine daha yüksek doz verilmesi ve tedavi hacmi dışında dozun hızla düşmesidir. Bu özelliğiyle BRT en konformal RT tekniğidir.

Prostat ışınlamasında verilen doz miktarını kısıtlayan kavramlar volüm tolerans dozlarıdır. Normal doku ve organların tolerans sınırlarının üzerinde doz verilmemelidir. Minimum tolerans dozu (TD 5/5) ışınlanan doku veya organda 5 yıl içerisinde %5 oranında geç radyasyon hasarına neden olan doz miktarıdır ve doz limiti değerlerini belirlemektedir. Maksimum tolerans dozu (TD 50/5) ise, 5 yıl içerisinde ışınlanan doku veya organda %50 oranında komplikasyona neden olan doz miktarıdır. Prostat ışınlamasında kritik organlardan biri olan rektumun (100 cm<sup>3</sup>) TD 5/5 değeri 60 Gy, TD 50/5 değeri 80 Gy'dır. Mesanenin TD 50/5 değeri 80 Gy ve mesanenin 2/3'ü için TD 5/5 değeri 80 Gy iken; 3/3'ü için 65 Gy'dır. Femur başları için tek dozda 30 Gy üzerindeki dozlarda, fraksiyone dozlarda 70 Gy üzerindeki dozlarda nekroz görülür. Bağırsaklarda 400 cm<sup>2</sup>'lik ışın alanında TD 5/5 değeri 45 Gy; TD 50/5 değeri 55 Gy ve 100 cm<sup>2</sup>'lik ışın alanında TD 5/5 değeri 50 Gy; TD 50/5 değeri 65 Gy'dır (36) .

### **Hacim Kavramları**

Radyasyon tedavisinde iyi bir tedavi planlamasının yapılabilmesi için çeşitli tümör hacim kavramlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Tedavi parametrelerini belirleyebilmek için ve tümör yerleşimi ile yayılımını tedavi

planlamasında doğru tanımlayabilmek için ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) tarafından raporlar yayınlanmıştır. Bu raporlar eksternal tedavilerde foton enerjileri için ICRU 50 (1993) - 62 (1999) nolu raporlardır (37-38).

Gros tümör hacmi (GTV) : Tanımlanabilir, sınırları belirgin kitlenin bulunduğu ve malign büyümenin gerçekleştiği bölgedir. Genişliği ve miktarı BT, MR gibi farklı görüntüleme teknikleri aracılığı belirlenmektedir.

Klinik hedef hacim (CTV): Tanımlanabilir tümör hacmi ve/veya yok edilmesi gereken subklinik malign hastalığı içeren doku hacmidir. Radyoterapinin amacına ulaşabilmesi için bu hacmin tamamen tedavi edilmesi zorunludur.

Planlanan hedef hacim (PTV): Tedavi planlaması için kullanılan geometrik bir kavramdır. Ayrıca bu tanım önceden belirlenen ve hedef hacme verilmek istenen doz için uygun demet yerleşiminin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Tedavi hacmi (TV): Tümör tedavisinin başarılı olması için belirlenen dozun planlanan hacme verilmesi sırasında radyasyon onkolojisi ekibinin kabul edilebilir komplikasyonlara neden olabilecek doz sınırı içinde değerlendirdiği miktarda doz alan doku hacmidir.

Işınlanan hacim (IV): Normal doku toleransına göre kayda değer miktarda doz alması beklenen doz hacmidir.

Riskli organ (RO): Radyasyon duyarlılığı tedavi planlamasını ve/veya önceden belirlenen dozu etkileyen normal organlardır.

Maksimum Doz: PTV içindeki en yüksek dozdur.

Minimum Doz: PTV içindeki en düşük dozdur.

Sıcak Noktalar (Hot Spots): PTV'deki dozun %100'ünden yüksek doz alan PTV dışındaki volümlerdir.

## **Simülasyon, Hedef volümlerin ve risk altındaki organların belirlenmesi**

Her olgu sırtüstü pozisyonda immobilize edilmiş ve BT simülatörde ilyak kanatlardan iskiyumum 10 cm altına kadar 3-5 mm'lik kesit aralığı ile taranır. BT simülasyon sırasında rektumun boş, mesanenin ise rahatsızlık vermeyecek kadar dolu olmasına dikkat edilir. Volümetrik BT verileri tedavi planlama sistemine aktarılır ve burada hedef volümler ve risk altındaki organlar belirlenir.

Olguların tedavi öncesi PSA değerleri, Gleason skoru ve klinik evreleri göz önüne alındığında üç risk grubuna ayrılır. Düşük risk (T1c-2a ve Gleason  $\leq 6$  ve PSA $\leq 10$  ng/ml), yüksek risk (T3 veya Gleason  $\geq 8$  veya PSA $\geq 20$  ng/ml) ve orta risk (diğer tüm olgular) olarak gruplandırılır (39).

Düşük risk grubunda prostat ve proksimal seminal veziküller (SV), orta risk grubunda prostat ve tüm SV, yüksek risk grubunda ise pelvik lenf nodaları, prostat ve tüm SV klinik hedef volüme (CTV) dahil edilir. IMRT grubunda planlanan hedef volümü (PTV) oluşturmak için CTV'ye her yönde 10 mm, rektum yönünde 6 mm marj verilir. Pelvik lenf nodlarını konturlamak için damarlar referans olarak alınır, eksternal ve internal ilyak ve obturator lenf nodu bölgeleri damarlara 1 cm marj verilerek pelvik PTV oluşturulur. Konformal planlama yaparken CTV oluşturmak için düşük risk grubunda GTV'ye 5 mm marj verilir, orta ve yüksek risk grubunda GTV'ye seminal vezikül dahil edilir ve 5 mm marj verilir. PTV oluşturmak için CTV'ye kraniokaudal ve sağ-sol yöne 10 mm, ön-arka yönler 5 mm marj verilir (40-41).

Mesane tüm organ olarak, rektum PTV'yi alttan ve üstten 1 cm aşacak şekilde tüm organ olarak, femur başları asetabulumdan minör trabeküllere kadar, pelvik ışınlamalarda ince bağırsaklar PTV'nin 2 cm üzerine uzanacak şekilde tüm karın boşluğunu sararak, kemik iliği toksisitesini değerlendirmek için ilyak kanatlar asetabulumuna kadar konturlanır (42).

## Normal doku tolerans Dozları

IMRT planlamasında hedef volüm ve risk altındaki organlar için sık olarak kullanılan doz ve volüm sınırları şunlardır; Rektum: V65  $\leq$ %17, V40  $\leq$ %35, Mesane: V65  $\leq$ %25, V40  $\leq$ %50, Femur başları 50 Gy  $\leq$ %10, İnce bağırsak 40 Gy < 150 cc'dir. 3BKRT'de; Mesane tolerans dozları: V65 < %50, V70 < %35, V75 < %25, V80 < %15, Rektum Tolerans dozları: V60 < %50, V65 < %35, V70 < %25, V75 < %15'dir (39, 43).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 01.01.2007-30.06.2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D. başvuran lokal ileri evre prostat kanser tanılı, küratif radyoterapi uygulanan olgular dahil edilmiştir. Çalışmamızda hasta bilgileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş üstü, uzak metastazı ve ikinci kanser tanısı olmayan ve en az 6 ay takip edilmiş prostat adenokarsinomlu hastalar dâhil edilmiştir. Retrospektif çalışmamız için Uludağ Üniversitesi etik kurulundan 2013-11/15 sayılı ve 18.06.13 tarihli toplantıdan onay alınmıştır. Tüm olgulara radyoterapi öncesi Abdomenopelvik BT, kemik sintigrafisi ve kanda böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, hemogram ve PSA incelemeleri yapılmış ve uygulanan tedavi hakkında bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hastaların evrelendirilmesinde AJCC-TNM sisteminin 2010 revizyonu kullanılmıştır ve 2007-2010 arasındaki hastalar yeniden evrelendirilmiştir (17). Çalışmaya yukarıda belirtilen kriterlere uyan 32 olgu dâhil edilmiştir.

Demografik, klinik ve histolojik özelliklere göre dağılım Tablo-3'de verildi.

Bütün hastaların mesaneleri dolu olacak şekilde BT kesitleri 3-5 mm aralıklarla alındı. Organ tanımlamaları yapılmak üzere sanal simülasyon işlemi yapılabilen Focal Sim Pro (Computerized Medical Systems, USA) bilgisayarında ilgili organlar, kritik dokular, CTV ve PTV tanımlaması yapıldı. Düşük risk grubunda prostat ve proksimal seminal veziküller (SV), orta risk grubunda prostat ve tüm SV, yüksek risk grubunda ise pelvik lenf nodları, prostat ve tüm SV klinik hedef volüme (CTV) dahil edildi. IMRT grubunda planlanan hedef volümü (PTV) oluşturmak için CTV'ye her yönde 10 mm, rektum yönünde 6 mm marj verildi. Pelvik lenf nodlarını konturlamak için damarlar referans olarak alınarak, eksternal ve internal ilyak ve obturator lenf nodu bölgeleri damarlara 10 mm marj verilerek pelvik PTV oluşturuldu.



**Tablo-3:** Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri.

Özellik	IMRT(n)	3BKRT(n)	Toplam(n)
Evre			
2	13	12	25
3	1	2	3
4	3	1	4
Gleason			
<7	7	3	9
≥7	10	12	23
Tanı PSA			
<5	1	1	2
5-9,9	9	3	12
10-19,9	3	2	5
20-49,9	1	7	8
50-99,9	2	1	3
≥100	1	1	2
GIS yan etki			
Grade 0	10	8	18
Grade 1	5	0	5
Grade 2	2	7	9
GÜS yan etki			
Grade 0	12	6	18
Grade 1	4	0	4
Grade 2	1	9	10
Hematolojik yan etki			
Grade 0	12	11	23
Grade 1	4	3	7
Grade 2	1	1	2

PSA: Prostat spesifik antijen, GIS: Gastrointestinal sistem, GÜ: Genitüriner sistem, 3BKRT: Üç boyutlu konformal radyoterapi, IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy.

Konformal planlama yaparken CTV oluşturmak için düşük risk grubunda GTV ye 5 mm marj verildi, orta ve yüksek risk grubunda GTV ye seminal vezikül dahil edildi ve 5 mm marj verildi. PTV oluşturmak için CTV'ye kraniokaudal ve sağ-sol yöne 10 mm, ön-arka yönler 5 mm marj verildi ve lenfatik alanlar IMRT ile benzer şekilde tanımlandı (39,42).

Çalışmamızda olguların 17'ine Intensity Modulated Radiotherapy (İMRT), 15'ine 3 Boyutlu Konformal radyoterapi (3BKRT) uygulanmıştı.

Radyoterapi 3-4 aylık MAB sonrası başlanmıştır. Radyoterapi planlaması XiO (V4.40.00.23 CMS) planlama sistemi kullanılarak yapıldı. RT alanları primer tümör ve lenfatikleri içerecek şekilde oluşturuldu. Tedavide 6-15 MV foton enerjisi üreten lineer akseleratör cihazı (Siemens ARTİSTE, Germany) kullanıldı. 3BKRT'de 1,8-2,2 Gy'lik fraksiyonlar (fx) ile haftada beş gün ilk alan ve boost şeklinde toplam 75 Gy'ye ulaşıldı. İMRT tekniği ile radyoterapi uygulanan hastalara 2,2-2,4 Gy'lik fx ile haftada beş gün toplam 75 (sınırlar 72,6-78,8) Gy'ye ulaşıldı.

Biyolojik eşdeğer doz (BED) hesaplaması Lineer Quadratik (LQ) modele göre yapıldı ve formülde normal doku için alfa/beta oranı 10 olarak kullanıldı. BED eşdeğer dozları 3DCRT için 91 (sınırlar 79.2-97.4) Gy, İMRT için 94 (sınırlar 92-104) Gy olarak hesaplandı. LQ modele göre prostat içinde alfa/beta oranı 3 olarak kullanıldı. BED dozları 3DCRT için 120 (sınırlar 116-125) Gy, İMRT tekniği için 129 (sınırlar 125-141) Gy olarak hesaplandı (44-45).

Radyoterapi sırasında tüm olgular haftalık olarak görülmüş ve fizik muayene, tam kan sayımı ile değerlendirilmiştir. Toksikite değerlendirilmesi Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 2011 de revize edilmiş toksisite skorlamasına göre yan etki açısından değerlendirilmiştir (33).

Tedavi sonrası değerlendirme radyoterapi sonrası 10. gün ve 1. ayda yapılmıştır. Daha sonra takipler ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir PSA, yıllık abdomenopelvik BT ve kemik sintigrafisi ile yapılmıştır. Semtomatik olanlarda semtomlara yönelik gerekli tetkikler ile değerlendirme yapılmıştır.

İstatiksel analizde Windows için SPSS-17 (Inc. Rainbow Technologie) paket programı kullanıldı. İki tedavi şekli ile yan etkilerinin karşılaştırılmasında

Mann-Whitney Testi, Independent Samples Testi, T Testi ve Chi-Square Testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı olarak  $\leq 0,05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Ortanca izlem süresi 16 aydır (sınırlar: 6-30) ve bu süre içinde lokal veya bölgesel yineleme, biyokimyasal nüks ve metastaz saptanmamıştır.

Yaptığımız istatistiksel çalışmada Gleson skoru, hastalık evresi ve hastanın yaşı tedavi şekli ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tedavi boyunca gelişen akut toksisiteler incelendiğinde yüksek gradlı (G), G3 ve üzeri toksisite saptanmadı. Gastrointestinal yan etkiler (diare ve proktit) incelendiğinde 5 (%15) olguda G1, 9 (%28) olguda G2 toksisite saptandı. G2 toksisite saptanan olguların 2'si IMRT, 7'si 3BKRT tedavi almış olanlardı. Genitoüriner (sistit) yan etkiler 4 (%12) olguda G1, 10 (%31) olguda G2 toksisite saptandı. G2 toksisite saptanan olguların 1'i IMRT, 9'zu 3BKRT tedavi almış olanlardı. Hematolojik (nötropeni, anemi, trombositopeni) yan etkiler 7 (%22) olguda G1, 2 (%6) olguda G2 toksisite izlendi. G2 toksisite saptanan olguların 1'i IMRT, 1'i 3BKRT tedavi almış olanlardı.

Tedavi sırasında hiçbir olguda yan etkilere bağlı tedaviye ara verilmedi. Tedavi bitiminden bir ay sonra yapılan kontrollerde akut grade 2 G1 yan etkilerin tamamen gerilediği gözlemlendi.

Rektum ve mesane hacimlerinin aldığı yüzde dozlara ve belirtilen dozları alan volümlere bakılmıştır. Mesane için V65, V72-75, V78, rektum için V65, V73-75, V78 olarak gruplandırılmıştır.

Yapılan istatistiksel analizlerde uygulanan tedavi şekline bağlı IMRT ile 3BKRT yan etkilerini değerlendirmek için Mann Whitney Testi kullanıldı, GİS yan etkiler için p değeri 0,3 olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. GÜS yan etkileri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,03). 3BKRT tedavi almış olanlarda GÜS yan etkilerinin daha fazla olduğu görüldü. Hematolojik yan etkiler için p değeri 0,9 bulunarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Mesane dozu için V65%, min ve max değerleri için Mann Whitney Testi kullanıldı, V65% p=0,0001, V65% min p=0,014, V65 max p=0,132

olarak bulundu. Mesane V65% ve mesane V65 min değeri İMRT alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Mesane V65 mean değeri için Independent Samples Testi uygulandı. İMRT uygulanan hastalarda V65 mean değeri istatistiksel olarak daha düşük saptandı ( $p=0,001$ ).

Mesane V72-75% ve V78% değerlerin tedavi şekli ile karşılaştırılmasında Mann Whithey Testi uygulandı. Mesane V72-75%değerleri İMRT uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,001$ ). Mesane V78% değeri için Independent Samples Testi uygulandı, istatistiksel anlamlılık bulunmadı ( $p=0,3$ ).

Rektum V65 min ve max dozlarının tedavi şekli ile karşılaştırılmasında Mann Whithey Testi kullanıldı. Rektum V65 min için  $p=0,1$ , V65 max için  $p=0,6$  istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Rektum V65% ve V65 mean değeri için Independent Samples Testi kullanıldı. İMRT uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,001$ ).

Rektum V73-75% ve rektum V78% değerleri için Mann Whithey Testi uygulandı. Rektum V73-75% değeri İMRT uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,004$ ). Rektum V78% değeri için istatistiksel anlamlılık bulunmadı ( $p=0,6$ ).

CTV54 değeri için Independent Samples Testi kullanıldı, CTV54 volümü İMRT uygulanan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. CTV min için  $p=0,01$ , CTV max  $p=0,002$ , CTV mean değeri için  $p=0,004$  olarak bulundu. CTV59-63 max ve min volüm değerleri ile tedavi şeklinin karşılaştırılmasında Independent Samples Testi kullanıldı, CTV59-63 max için  $p=0,8$  ve CTV59-63 mean  $p=0,9$  istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. CTV59-63 min volümü ile tedavi şeklinin karşılaştırılmasında Mann Whithey Testi kullanıldı, İMRT alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).

CTV65-66 volüm değeri ile tedavi şeklinin karşılaştırılmasında Independent Samples Testi kullanıldı. CTV65-66 min için  $p=0,9$ , CTV65-66 max için  $p=0,2$ , CTV65-66 mean değeri için  $p=0,001$  olarak bulundu. İMRT alan hastalarda CTV65-66 mean değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

GTV72-74 volüm değeri ile tedavi şekli ile karşılaştırılmasında Independent Samples Testi kullanıldı. GTV72-74 volüm değerleri IMRT alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. GTV72-74min için  $p=0,008$ , GTV72-74max için  $p=0,065$  ve GTV72-74 mean için  $p=0,01$ 'di.

GTV78 volümü ile tedavi şekli ile karşılaştırılmasında için Mann Whitley Testi kullanıldı. GTV78 min  $p=0,057$  istatıksel anlamlılığa yakın olarak saptandı, GTV78 max  $p=0,01$ , GTV78 mean  $p=0,3$  istatıksel olarak anlamlı bulunmadı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Küratif RT ile tedavi edilen lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda amaç; komplikasyon yaratmayacak en yüksek tedavi dozunu uygulayarak tümör kontrolünü sağlamaktır.

Prostat kanserinin küratif tedavisinde RT primer tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda radyoterapideki teknolojik gelişmeler, doz cevap ve normal doku komplikasyon gelişimi ilişkisine bağlı olarak daha az yan etki ile daha yüksek dozlara çıkmayı kolaylaştırmakta ve başarı şansını artırmaktadır. Onkolojik her tedavi yönteminde olduğu gibi RT'de de yan etki görülebilmektedir. Ancak günümüzde kullanılan konformal ve görüntüleme eşliğinde IMRT gibi modern RT teknikleri ile erken ve geç yan etkilerin görülme sıklığı azalmakta, ciddi 1 ve 2 yan etki oranları ise son derece az görülmektedir.

Modern RT teknikleri, tedavi pozisyonunda alınan BT kesitleri ile hastanın anatomik verilerinin üç boyutlu tedavi planlama sistemine transfer edilmesini ve bu sayede her hastanın kendine özgü klinik hedef volümlerinin oluşturulmasını sağlamaktadır. Bu hedef volümlere güvenlik marjini eklenerek tedaviler planlanmaktadır. 3BKRT esnasında cihazın çok yapraklı kolimatörleri ışın demetinin gördüğü hedef volüm konturlarına otomatik olarak adapte olmaktadır. IMRT uygulamalarında ise çok yapraklı kolimatörler ışın demetinin gördüğü hedef volümün kontürüne sürekli olarak uyum sağlamak ve bu sayede konkav şekilli alanların (rektum ve prostat gibi) doz yoğunluğu optimum olmaktadır. IMRT tekniğinde 3BKRT tekniğinde kullanılan Doz-Hacim Grafikleri (DVH) ve hedef-kritik organ tanımları kullanılmaktadır. IMRT radyasyon onkologuna, hedef volüm dışında keskin doz düşüşü sağlaması özelliği ile çevre kritik organların tolerans dozlarını aşmaksızın, hedef volümün aldığı RT dozlarını (86 Gy'e kadar) artırmaya imkân verir. 3BKRT ile karşılaştırıldığında IMRT'nin lokal kontrolü anlamlı olarak arttırdığı ve normal doku komplikasyonlarını azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (46,47).

Eksternal radyoterapinin oluşturduğu yan etkiler genel olarak gastrointestinal (Gİ), genitoüriner (GÜ) yan etkiler olmak üzere iki ana grupta toplanabilir.

Tedavi öncesi üriner şikâyetlerin olması, neoadjuvan HT, TUR hikâyesinin olması, DM varlığı, tüm pelvise RT uygulanması, mesane dozunun 80 Gy'i aşması halinde üriner yan etkilerin arttığı bildirilmektedir. Modern RT uygulamalarından sonra ciddi geç yan etki ile karşılaşma olasılığı çok azalmakta, cerrahi müdahale gerektirecek yan etkiler ise gözlenmemektedir (48-50).

Rektal yan etkileri arttıran etkenler inflamatuvar barsak hastalığı, abdomene cerrahi uygulanması, ışınlanan rektum volümünün büyüklüğü, uygulanan RT tekniği, RT sırasında erken yan etkilerin gelişmesi, uygulanan RT dozunun yüksekliği ve tedavi alanının büyüklüğü olarak bildirilmektedir (46-48). Rektumun 70 Gy alan volümünün kısıtlanması ve IMRT kullanımı ile uzun süreli komplikasyon riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir (51-54). Rektal yan etkiyi belirleyen prognostik faktörler için rektumun aldığı toplam dozun yanı sıra rektal duvarın 1/2'sinin aldığı doz ve 50 Gy alan rektal volüm (V50) değerinin önemli olduğu bildirilmektedir (55).

Zelevsky ve ark.'nın yayınında 1996-2002 yılları arasında 81 Gy (olguların %90'ı) ve 86,4 Gy (olguların %10) IMRT uyguladıkları 772 lokalize prostat kanserli (ortanca takip süresi 24 ay) olguda akut grad 2 rektal yan etki oranı %4,5 (35 olgu) olarak bildirilmiştir. Grad 3 yan etki gözlenmediği vurgulanmıştır. Akut grad 2 GÜ yan etki oranını %28 (217 olgu), grad 3 yan etki oranını %0,1 (üriner retansiyon) olarak bildirmiştir (24).

Benzer bir çalışmada, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)'in 1988-2000 tarihleri arasında T1-T3 prostat kanser tanılı 3BKRT veya IMRT ile 66-81 Gy (1,8 Gy fx dozunda) uygulanan 1571 olguluk hasta grubunda (ortanca takip süresi 10 yıl), grad 2 ve üzeri GI toksisite % 1 oranında gözlendiği ve hastaların %1'e 3BKRT, %3'e IMRT uygulandığı bildirilmiştir (p=0,04). Grad 2 veya üzeri akut GÜ yan etki 255 hastada (%16) gözlendiği vurgulanmıştır. GÜ akut yan etkiler 81 Gy uygulanan IMRT



hastalarında %37, daha düşük dozlarda uygulanan 3BKRT'de %22 olarak bildirilmiştir (p=0,001) (56).

Başka bir çalışmada, Teh ve arkadaşlarının 76 Gy uyguladıkları 100 olgunun %6'sında akut grad 2 GI yan etki gözleendiği, olguların %38'inde grad 1, %35'inde grad 2 GÜ yan etki gözleendiği bildirilmiştir. Grad 3 GI ve GÜ yan etki gözlenmediği vurgulanmıştır. Mesane dozları, sırasıyla grad 0, 1 ve 2 GÜ toksitede 22,8, 23,4 ve 26,1 Gy (p=0,132). Yapılan bu çalışmada verilen > 65 Gy, > 70 Gy ve > 75 Gy dozlar arasında mesane volümü ve akut GÜ yan etkiler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadığı bildirilmiştir (57).

Mayo kliniğinin 1993-2000 tarihler arasında yaptıkları çalışmada, 416 lokalize prostat kanserli olgunun 271'ine 3BKRT yöntemi ile 6840 cGy (ortanca aralığı 6600-7100) uyguladığı 145 olguya IMRT yöntemi ile 7560 cGy (ortanca aralığı 7020-7740 cGy) uyguladığı çalışmada, akut yan etkilere baktığımızda GI akut yan etkiler 3BKRT grubunda grad 2 yan etki 145 (%54), IMRT grubunda grad 2 yan etki 71 (%49) olguda gözleendi (p=0,83). Akut GÜ yan etki konformal grupta 107 (%40) olguda, IMRT kolunda 66 (%46) olguda grad 2 yan etki gözleendi. IMRT kolunda izlenen akut GÜ yan etkinin daha yüksek saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,094) (58).

Yine benzer bir çalışmada, 1997-2003 tarihler arasında Peeters ve arkadaşlarının yaptığı evre T1b-4 prostat kanserli 664 olguluk konformal radyoterapi ile 68 Gy ve 78 Gy uygulanan iki grubun karşılaştırıldığı, 65 Gy, 35 Gy ve 30 Gy'e maruz kalan Rektal volümlerin akut grad 2 ve üzeri GI yan etki gelişmesinde bağımsız birer faktör olduklarını göstermişlerdir (59).

Bizim çalışmamızda da akut grad 2 GI yan etki IMRT grubunda 2, 3BKRT grubunda 7, akut grad 2 GÜ yan etki IMRT grubunda 1, 3BKRT grubunda 9, olguda gözlenmiştir. Grade 3 ve üzeri yan etki gözlenmemiştir.

Al-Mamgani ve ark. prostat kanserli 78 olguya 86 Gy ve 78 Gy uygulamışlardır. Ortanca takip süresi 3BKRT ve IMRT sırasıyla 76 ve 56 ay olarak verilmiştir. Grad 2 ve üzeri akut GI yan etki IMRT grubunda %20, 3BKRT'da %61 (p=0,001), grad 3 ve üzeri GI yan etki IMRT grubunda izlenmediği, Konformal grupta 5 olguda (%13) gözleendiği bildirilmiştir (p=0,001). Grad 2 ve üzeri akut GÜ yan etki konformal grupta %69, IMRT

grubunda %53 oranında gözleendiği, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı vurgulanmıştır ( $p=0,3$ ). Konformal ve IMRT tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında IMRT ile mesane dozunda dūřuř sağlamalarına rağmen her iki grupta da benzer akut GÜ yan etki gördüklerini bildirmişlerdir. Mesane dozlarındaki dūřuřun akut ve geç GÜ yan etkilerde bir fark yaratmamasını üretra dozunun her iki teknik ile benzer olmasına bağlamışlardır (60). Bizim alışmamızda da IMRT grubunda mesane yüksek doz alan volümleri daha dūřük ve GÜ yan etkiler daha az görüldü. Ancak penil doza bakılmadığı için üretra dozu hakkında yorum yapamamaktadır.

Sonuç olarak:

Çalışmamızda gastrointestinal yan etkiler (diare ve proktit) incelendiğinde 5 (%15) olguda G1, 9 (%28) olguda G2 toksisite saptandı. G2 toksisite saptanan olguların 2'si IMRT, 7'si 3BKRT tedavi grubundadır.

Genitoüriner (sistit) yan etkiler incelendiğinde 4 (%12) olguda G1, 10 (%31) olguda G2 toksisite saptandı. G2 toksisite saptanan olguların 1'i IMRT, 9'sı 3BKRT tedavi almış olanlardı.

Hematolojik (nötropeni, anemi, trombositopeni) yan etkiler 7 (%22) olguda G1, 2 (%6) olguda G2 toksisite izlendi. G2 toksisite saptanan olguların 1'i IMRT, 1'i 3DCRT tedavi almış olanlardı.

Yüksek gradlı, G3 ve üzeri toksisite saptanmadı.

IMRT grubunda mesane V65%, V72-75%, rektum V65%, V73-75% deđerleri daha dūřük saptandı.

Mesane ve rektum V78%'de istatistiksel fark saptanmadı. Mesane ve rektumun V78% volümünün dūřüklüğü ve hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünöldü.

Prostat kanserinin küratif tedavisinde RT'nin primer tedavi yöntemi olarak değer yadsınamaz. Son yıllarda radyoterapideki gelişmeler, doz cevap ilişkisine bağlı olarak daha az yan etki ile daha yüksek dozlara çıkmayı kolaylaştırmakta ve başarı şansını arttırmaktadır. IMRT, IGRT gibi yeni teknolojilerin kullanılması ile prostat kanserinde yan etkileri arttırmadan yüksek dozlarla radyoterapi uygulanması mümkün olmaktadır. Çalışmamızda, literatüdeki diğer çalışmalarla benzer olarak bu bulguları desteklemektedir.

Gelecekte izlem süresi uzadığında geç yan etkiler ve sağkalım üzerine tedavi modalitelerinin (IMRT, 3BKRT) etkilerinin tekrar incelenmesi planlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Garnick MB: Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118(10):804-18.
2. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2008*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008.
3. Beyzadeoğlu MM, Ebruli CC. Temel Radyasyon Onkolojisi. GATA Yayın no; 2008/8.
4. Augustin H, Erbesdobler Ai, Hammerer PG, Graefen M, Huland H. Prostate cancers in the transition zone: Part 2; clinical aspects. *BJU Int* 2004;94(9):1226-9.
5. Kurokawa K, Suzuki T, Suzuki K, et al. Preliminary results of a monitoring system to confirm the preservation of cavernous nerves. *Int J Urol* 2003 ;10(3):136-40.
6. Ali M, Johnson IP, Hobson J, Mohammadi B, Khan F. Anatomy of the pelvic plexus and innervation of the prostate gland. *Clin Anat* 2004;17(2):123-9.
7. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy-definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996;78(2):376-81.
8. Konishi N, Ahimada K, Ishida E, Nakamura M. Molecular pathology of prostate cancer. *Pathol Int* 2005;55(9):531-9.
9. Gleason DF: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M: *urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger 1977;171-197.
10. Reynolds MA, Kastury K, Groskopf J, Schalken JA, Rittenhouse H. Molecular markers for prostate cancer. *Cancer Lett* 2007;249(1):5-13.
11. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;14;277:1452-5.
12. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52:3323-8.
13. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
14. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158:1867-9.
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmarm FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994b;151:1283.
16. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam

- section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1817.
- 17.3. Prostate. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York, 2010, p. 457.
  18. Beyzadeoğlu M, Ebruli C. Genitouriner sistem kanserleri. In: Beyzadeoğlu M, Ebruli C: *Temel Radyasyon Onkolojisi*. Ankara Gulhane Askeri Tıp Basımevi; 2008, 333-428.
  19. Seeman WS, Carlton CE, Scardino PT, et al. Staging of Prostatic Carcinoma, Radiotherapy for Localised Prostatic Cancer. In: Bruggmasher G, Summerkamp H, Mould RF: *Brachytherapy of Prostatic Cancer*; 1990;13-116.
  20. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. *NCI Monogr* 1988;7:3-6.
  21. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 15;96(18):1358-67.
  22. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 18;292(7):821-7.
  23. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 20;358(12):1250-61.
  24. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-81.
  25. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-72.
  26. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Preliminary evaluation of lowgrade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:192-8.
  27. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
  28. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with threedimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:755–761.
  29. Henderson A, Langley SE, Laing RW. Is bicalutamide equivalent to goserelin for prostate volume reduction before radiation therapy? A prospective, observational study. *Clin Oncol R* 2003;15: 318–321.
  30. Odar IV. *Anatomi Ders Kitabı 2. Cilt*. Ankara. Hacettepe Tas Kitapçılık Ltd., 321- 323, 1986

31. Perez CA, Brady, LW, Halperin, EC, Schmidt-Ullrich RK. Principle and Practice Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA; 1998. 1583- 1694.
32. Dirican B. Radyoterapi Fizigi Ders Notları. Ankara. 2004.
33. National Cancer Institute Common Terminology Criteria v3,0 (CTCAE), 2010. (<http://ctep.cancer.gov>). 07.07.2014
34. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. Highdose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;1;53(5):1111-6.
35. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2012.
36. Dirican B. İleri Radyasyon Terapisi Ders Notları. Ankara. 2005.
37. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: (ICRU), 1993.
38. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to (ICRU) Report 50). Bethesda, MD: (ICRU), 1999.
39. Şefik Ç, Alço G, Ercan T, Akpınar H, Turkan S, Gül OS. Görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanan prostat kanserli olgularda dozimetri ve akut toksisite: İlk 100 olguda erken sonuçlar. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009; 24(3):115-21.
40. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, 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;475–487.
41. Peeters TH, Heemsbergen WD, Koper CM, 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. *American Society of Clinical Oncology*. 2006.
42. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: A Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;83:3353-62.
43. Çetingöz R, Garipağaoğlu M, Uzal C, ve ark. Temel ve klinik radyoterapi. 1. Baskı. *Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği* 2013;301.
44. Carlson DJ, Stewart RD, Li XA, Jennings K, Wang ZJ, Guerrero M. Comparison of in vitro and in vivo  $\alpha/\beta$  ratios for prostate cancer. *Phys Med Biol* 2004.
45. Jian Z. Wang, M. Guerrero, X.Allen Li, How low is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer? *International Journal of Radiatyon Onvology* 2003;55(1):194-203.
46. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1124-9.
47. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long term survival and toxicity in patients treated with high dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 85(3):686-92.

48. Kuban DA, Potters L, Lawton CA, Pisansky TM. Prostate Cancer. In: Clinical Radiation Oncology, 2nd edition; Gunderson LL, Tepper JE: Philadelphia: Elsevier; 2007: 1165- 1236.
49. Zelefsky MJ, Valicenti RK, Hunt M, Perez CA. Low-Risk Prostate Cancer. In: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition; Halperin EC, Perez CA, Brady LW: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1439-1482.
50. Pisansky TM. External Beam Radiotherapy as Curative Treatment of Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc* 2005;80(7):883-98.
51. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-72.
52. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1036-46.
53. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Preliminary evaluation of lowgrade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:192-8.
54. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-05.
55. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 1;62(5):1297-308.
56. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 20;358(12):1250-61.
57. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):705-12.
58. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezel GA, Halyard MY. Analysis of Biochemical Control and Prognostic Factors in Patients Treated With Either Low-Dose Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy or High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4):1053-8.
59. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, et al. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(4):1142-52.
60. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):685-91.

## TEŞEKKÜR

Eđitimim ve tez çalıőmam sűresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen baőta sayın hocam Prof. Dr. Lűtfi ŐZKAN'a, tez danıőmanım Doç. Dr. Meral KURT'a, çalıőmalarıyla her zaman bana yardımcı olan Doç. Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŐ'a, her zaman yanımda olan deđerli arkadaőım Dr. Dilruba OKUMUŐ'a, Tıbbi Radyofizik Uzmanı ve teknisyen arkadaőlarıma, bűlűlűműzűn diđer çalıőanlarına, beni her zaman destekleyen eőime ve aileme teőekkűr ediyorum.



## ÖZGEÇMİŞ

18 Ocak 1983 yılında Özbekistan da doğdum. 1989-1997 yılları arasında Kırım'da yaşadım. 1997 yılında Türkiye'ye göç ettikten sonra Bursa' ya yerleştim. İlk ve ortaokul eğitimimi Kırım'da, lise eğitimimi Bursa Emirsultan Lisesinde tamamladım. 2000 Uludağ Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi almaya hak kazandım, 2006 da mezun oldum. Eylül 2006-Kasım 2007 tarihler arasında Bursa Yenişehir Köprühisar sağlık ocağında sorumlu hekim olarak görev aldım. Kasım 2007'de Uludağ Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım, Şubat 2008'de de görevimden istifa ettim. Haziran 2009 da Uludağ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime başladım.