

Görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanan prostat kanserli olgularda dozimetri ve akut toksisite: İlk 100 olguda erken sonuçlar

Dosimetry and acute toxicity in prostate cancer patients treated with image-guided intensity modulated radiotherapy: preliminary results in the first 100 men

Şefik İĞDEM,¹ Gül ALÇO,² Tülay ERCAN,² Haluk AKPINAR,³ Sedat TURKAN,² Sait OKKAN¹

Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ³Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul;
²Florence Nightingale Gayrettepe Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul.

AMAÇ

Lokalize prostat kanseri olgularında uygulanan görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapinin (YART) dozimetrik ölçütlerini ve erken dönem akut yan etkilerini araştırmak amacıyla ilk 100 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Görüntü rehberliği amacıyla her olguda prostat içersine transüretral ultrason eşliğinde üç adet altın marker yerleştirildi, her tedavi öncesi bu markerların lokalizasyonu verifiye edildikten sonra radyoterapi uygulandı. Olguların risk gruplarına göre prostat +/- seminal veziküller +/- pelvik lenf nodları klinik hedef volüme dahil edildi. Hedef volüme ortanca 76 Gy (aralık, 74-78 Gy) radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası en az üç ay takip edilen olgular tedavi sırasında her hafta, tedavi sonrasında da 1. ayda akut toksisite açısından değerlendirildi ve akut yan etkiler RTOG skorlamasına göre derecelendirildi.

BULGULAR

Olguların %9'unda grad 2 gastrointestinal (Gİ), %65'inde grad 2 genitoüriner (GÜ), %1'inde de grad 3 GÜ akut yan etki görüldü. Grad 3 yan etki gelişen olgu dışında hiçbir olgunun tedavisine ara verilmedi. Yapılan lojistik regresyon analizinde rektumun aldığı maksimum dozun akut Gİ yan etki gelişmesinde, TUR uygulamasının da akut grad 2 ve üzeri GÜ yan etki gelişiminde predispozan faktör olduğu gözlemlendi.

SONUÇ

Görüntü rehberliğinde yapılan YART doz yükseltilmesi için güvenilir bir yöntemdir ve erken dönemde olgular tarafından çok iyi tolere edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Prostat kanseri; görüntü rehberliği; yoğunluk ayarlı radyoterapi; toksisite.

OBJECTIVES

We aimed to analyze the dosimetric criteria and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated with image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) for localized prostate cancer.

METHODS

For image guidance, three fiducial gold markers were implanted in each patient under transurethral ultrasound guidance. According to the risk group classification, prostate and/or seminal vesicles and/or pelvic lymph nodes were defined as the clinical target volume. A median of 76 Gy (range, 74-78 Gy) was delivered to the planning target volume. The patients were evaluated once a week during the treatment and one month after the completion of the treatment. Acute toxicity was scored according to the RTOG scoring system.

RESULTS

Acute grade 2 gastrointestinal (GI) toxicity was observed in 9% of the patients, acute grade 2 genitourinary (GU) toxicity in 65%, and grade 3 GU toxicity in 1% of the patients. No breaks were given except for the patient with grade 3 GU toxicity. Logistic linear regression analysis revealed maximum rectal dose as a predisposing factor for the acute GI toxicity and previous history of transurethral resection (TUR) for the acute grade 2 and greater GU toxicity.

CONCLUSION

IG-IMRT is a safe method for dose escalation in localized prostate cancer, and is tolerated well by the patients.

Key words: Prostate cancer; image guidance; intensity modulated radiotherapy; toxicity.

Yapılan prospektif randomize çalışmalarda prostat kanserinde doz-yanıt ilişkisi olduğu ve artan radyoterapi dozlarında daha iyi biyokimyasal kontrol elde edildiği gözlenmiştir.^[1-3] Ancak, kullanılan yüksek dozların geç yan etkilerde de artışa neden olduğu dikkate alınırsa^[1,4] prostat kanserinin radyoterapisinde maksimum tümör kontrolünü ve minimum tedaviye bağlı yan etki potansiyelini sağlayabilecek doz ve tekniğin seçilmesi giderek önem kazanmaktadır.

Üç boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi konformal radyoterapi teknikleri ile yapılan tedavilerde hedef volüme yakın risk altındaki organlarda yüksek doza maruz kalan volümün azaltılabildiği ve böylece radyoterapiye bağlı geç yan etki riskinin düşürülebildiği gözlenmiştir.^[5] Prostat kanserinde yüksek doz radyoterapiye bağlı rektal ve üriner yan etkiler çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Geç yan etkiler daha fazla incelenmiş olsa da akut yan etkiler geç yan etkilere predispozan olabildiklerinden büyük önem taşımaktadır^[6,7] ve bazen olguların %10'unda şiddetli akut yan etkiler nedeniyle tedavilere ara vermek zorunda kalılabilmektedir.^[8]

Son yıllarda tedavi öncesi ve sırasında yapılan görüntüleme teknikleri ile organın lokalizasyonu ve hedef volümün şekli hakkında bilgi birikimi artmış, bu da alan boyutlarında küçülme ve daha yüksek dozların daha güvenli bir şekilde kullanılmasına katkı sağlamıştır.^[9]

Bu çalışmada, lokalize prostat kanseri tanısıyla başvuran, prostat lokalizasyonu amacıyla altın markerların kullanıldığı ve görüntü rehberliğinde yüksek doz YART ile tedavi edilen ilk 100 olguda dozimetri ve akut yan etkiler retrospektif olarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu karakteristikleri

Kliniğimize 2005-2007 yılları arasında T1-3N0M0 prostat kanseri tanısıyla başvuran ve en az üç ay tedavi sonrası takibi olan ilk 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Medyan yaş 72'dir (aralık, 53-83). Olguların tedavi öncesi PSA değerleri, Gleason skoru ve klinik evreleri göz önüne alınarak üç

risk grubu belirlendi. Buna göre olgular düşük risk (T1c-2a ve Gleason ≤ 6 ve PSA ≤ 10 ng/ml), yüksek risk (T3 veya Gleason ≥ 8 veya PSA ≥ 20 ng/ml) ve orta risk (diğer tüm olgular) gruplarına ayrıldı. Tedavi öncesi medikal ve cerrahi anamnez ile ilgili, diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı, transüretal rezeksiyon (TUR) hikayesi varlığını araştıran bir form her olgu tarafından dolduruldu.

Görüntü rehberliği

Her olguya prostat içersine bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyonundan 3-7 gün önce transrektal ultrason eşliğinde üç adet altın marker yerleştirildi. Neoadjuvan hormonoterapi kullananlarda prostat küçülmesine zaman tanımak amacıyla altınlar ikinci LHRH enjeksiyonu sırasında yerleştirildi. İşlem radyoloji bölümü ultrason odasında yapıldı. İşlem günü rektumun boşaltılması için lavman kullanıldı, ayrıca işlem günü ve izleyen iki gün siprofloksasin 500 mg po 2x1 ile antibiotik profilaksisi uygulandı. Üçlü hazır paket halinde gelen 1.2x3 mm boyutundaki altınlar (Civco, West Lynwood, WA, ABD) ürolog tarafından ultrasona

Tablo 1

Olgu karakteristikleri

Özellikler	Sayı
Gleason skoru	
≤6	32
7	51
8-10	17
T evresi	
T1-2	80
T3	20
iPSA (ng/ml)	
<10	55
10-20	25
<20	20
Risk grubu	
Düşük	22
Orta	44
Yüksek	34
Androjen deprivasyonu	
Evet	73
Hayır	27
TUR	13

monte edilmiş standart biyopsi ataşmanı ile prostat içersine yerleştirildi. İşlem sırasında lokal anestezi uygulanmadı. Altınlar bir üçgen oluşturacak şekilde sağ basis, sol midgland ve sağ apekse yerleştirildi; üretrayı korumak amacıyla özen gösterildi. Tüm işlemler 15 dakika içinde gerçekleştirildi.

Her olguda her tedavi öncesi ortogonal iki portal görüntüleme yapılarak altınların lokalizasyonu ve planlama anındaki konumdan sapmalar belirlendi, lateral, longitudinal ve vertikal planlarda gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra tedaviye başlandı.

Hedef volümlerin ve risk altındaki organların belirlenmesi

Her olgu bacakları ve ayakları sabitleyen yardımcı bir cihaz ile (Sinmed, Cablon Medical, Leusden, Hollanda) sırtüstü pozisyonda immobilize edilmiş ve BT simülatörde iliyak kanatlardan iskiyumum 10 cm altına kadar 3 mm'lik kesit aralığı ve kalınlığı ile tarandı Prostat apeksini belirlemek amacıyla retrograd üretragram uygulanmıştır. Pelvik ışınlama yapılacak olgulara intravenöz (i.v.) kontrast enjekte edildi. BT simülasyon sırasında rektumun boş, mesanenin ise rahatsızlık vermeyecek kadar dolu olmasına dikkat edildi. Volümetrik BT verileri tedavi planlama sistemine aktarıldı ve burada hedef volümler ve risk altındaki organlar belirlendi.

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. Planlanan hedef volümü (PTV) oluşturmak için CTV'ye her yönde 10 mm, rektum yönünde 6 mm marj verildi. Pelvik lenf nodlarını kontrollemek için damarlar referans olarak alındı, eksternal ve internal iliyak, ve obturator lenf nodu bölgeleri damarlara 1 cm marj verilerek pelvik PTV oluşturuldu.

Mesane tüm organ olarak, rektum PTV'yi alttan ve üstten 1 cm aşacak şekilde tüm organ olarak, femur başları asetabulumdan minör trabekülere kadar, pelvik ışınlamalarda ince bağırsaklar PTV'nin 2 cm üzerine uzanacak şekilde tüm karın boşluğunu sararak, kemik iliği toksisitesini de-

ğerlendirmek için iliyak kanatlar asetabulumu kadar kontrol edildi.

Tedavi

Tüm olgular 6-18MV fotonlarla "sliding windows" tekniği kullanılarak, çok yapraklı kolimatörlü Varian 2300 CD linear hızlandırıcı ile tedavi edildi.

Tüm olgulara Simültane Entegre Boost tekniği ile YART uygulandı. Düşük risk grubunda PTV'nin en az %95'inin (D95) günde 2 Gy'lik fraksiyonlarla 74-76 Gy alması, orta risk grubunda SV'lerin günde 1.4 Gy'lik fraksiyonlarla 56 Gy alırken, prostat PTV'sinin D95'inin günde 2 Gy'lik fraksiyonlarla en az 76-78 Gy alması, yüksek risk grubunda ise pelvik PTV'nin günde 1.4 Gy'lik fraksiyonlarla 56 Gy alırken, prostat ve SV PTV'sinin D95'inin günde 2 Gy'lik fraksiyonlarla 76-78 Gy alması planlandı.

YART planlamasında hedef volümler ve risk altındaki organlar için kullanılan kısıtlamalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kliniğimizde standart olarak düşük risk grubundaki olgulara androjen deprivasyonu (AD) uygulanmazken, orta risk grubundaki olgulara radyoterapiden 2-3 ay önce ve radyoterapi sırasında 2 ay olmak üzere toplam 6 ay (kısa dönem), yüksek risk grubundaki olgulara da radyoterapiden 2-3 ay önce, radyoterapi sırasında ve radyoterapiden sonra 24 ay olmak üzere (uzun dönem) LHRH analogu ve bir antiandrojen (radyoterapi öncesi ve sı-

Tablo 2

Yoğunluk ayarlı radyoterapi planlamasında hedef volüm ve risk altındaki organlar için kullanılan kısıtlamalar

Organ / Hedef volüm	Hedef
PTV95	≥tanımlanan doz
Rektum	
R65	≤%17
R40	≤%35
Mesane	
M65	≤%25
M40	≤%50
Femur başları	50 Gy≤%10
İnce bağırsak	40 Gy<150cc

rasında) ile AD kullanılmaktadır. Fakat, birçok olgunun radyoterapiye refere edildikleri sırada hormonal manipülasyona başlamış olmaları nedeniyle olguların %73'ü radyoterapi ile beraber kısa veya uzun dönem AD alırken, %27'si sadece YART ile tedavi edildi.

Akut yan etkiler

Radyoterapiye bağlı akut yan etkileri belirlemek için olgular tedavi sırasında haftada bir ve tedavi sonrasında birinci ayda değerlendirildi ve gastrointestinal (Gİ) ve genitoüriner (GÜ) akut yan etkiler Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toksisite skorlamasına göre derecelendirildi.^[10]

İstatistiksel analizler

Olguların medikal ve cerrahi anamnezleri, doz volüm histogram (DVH) ölçütleri, akut toksisite-

nin bu parametrelerle olan bağlantısını belirlemek amacıyla lojistik regresyon testinde kullanıldı ve 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Görüntüleme rehberliği amacıyla yerleştirilen altınlar 15 olguda 1 günden az süren hematüri ve/veya rektal kanamaya neden oldu, 2 olguda da titreme ve ateşle kendini gösteren üriner enfeksiyon belirlendi. Üriner enfeksiyon nedeniyle olgulara i.v. antibiyotikler verildi ve ateşin gerilediği gözlemlendi. Hiçbir olguda ek bir girişim yapılmadı; hiçbir olgu bu yan etkiler nedeniyle hastaneye yatırılmadı.

Yüz olguda hedef volümler ve risk altındaki organlara ait DVH ölçütleri Tablo 3'de özetlenmiştir. Yüksek doz PTV'sinde olguların tümünde istenilen kritere yani PTV volümünün en az %95'inin tanımlanan dozun %100'ünü almasına uyuldu. İki olguda R65 volümü uyulması gereken kriteri sırasıyla %0.07 ve %1.8 oranında aştı. R40 kriterinde ise 22 olguda ≤%3, 5 olguda da %4-5 aşılma saptandı. Mesane dozlarında ise, 65 Gy alan mesane volümünde 8 olguda kısıtlamanın ortanca %7 üzerinde (aralık, %2-18), 40 Gy alan mesane volümünde ise 8 olguda kısıtlamanın ortanca %5 üzerinde (aralık, %2-30) değerler gözlemlendi.

Tedavi sırasında ve bir ay sonrasında kaydedilen en yüksek GÜ ve Gİ akut yan etki insidansı Tablo 4'de görülebilir. Grad 1 ve grad 2 Gİ toksisite sırasıyla 40 ve 9 olguda gözlemlendi. Grad 2 akut Gİ toksisite gözlenen olguların ikisinde medikasyon gerektirecek tenezm ve proktit şikayetleri, ikisinde hemoroidal şikayetler, birinde rektal kanama, birinde de diyare bildirildi; grad 3 ve üzeri Gİ akut yan etki hiçbir olguda bildirilmedi.

Sadece bir olguda suprapubik kateterizasyon gerektiren grad 3 akut GÜ yan etki meydana geldi. Grad 1 ve grad 2 akut GÜ toksisite sırasıyla olguların 22'si ve 65'inde bildirildi. Grad 2 akut yan etkilerin hemen hemen hepsi frekans, noktüri gibi irritatif şikayetlerin artması ile kendini göstermiş, α-blokerlerin kullanımı ile tolere edilebilir hale gelmiştir. Çok az olguda dizüri nedeniyle analjezikler kullanıldı.

Tablo 3

PTV, rektum, mesane ve femur başları için dozimetrik değerler

	Ortalama ± Standart sapma
Prostat volümü (cm ³)	50.7±22.6
PTV1 volümü (cm ³)	122.9±51.9
Rektal volüm (cm ³)	67.77±21.49
Mesane volümü (cm ³)	221.28±139.81
PTV1 D95 (Gy)	76.77±1.12
PTV1 ortalama doz (Gy)	79.1±1.32
PTV1 maks doz (Gy)	81.91±1.86
PTV1 min doz (Gy)	70.00±3.14
Rektum V65 (%)	12.40±2.81
Rektum V40 (%)	34.06±2.49
Mesane V65 (%)	14.02±7.94
Mesane V40 (%)	38.07±12.15
Rektum maks doz (Gy)	79.57±1.65
Mesane maks doz (Gy)	80.82±1.77
Sağ femur başı V50 (%)	0.11±0.53
Sol femur başı V50 (%)	0.13±0.57

Tablo 4

Maksimum akut toksisite

	0	I	II	III
Radyoterapi sırasında Gİ	51	40	9	0
Tedaviden 1 ay sonra Gİ	96	4	0	0
Radyoterapi sırasında GÜ	12	22	65	1
Tedaviden 1 ay sonra GÜ	67	27	6	0

Tedavi sırasında suprapubik kateterizasyon gerektiren olgu dışında hiçbir olguda tedaviye ara verilmedi. Tedavi bitiminden bir ay sonra yapılan kontrollerde akut grad 2 Gİ yan etkilerin tamamen gerilediği, 6 olguda ise α -bloker gerektiren grad 2 obstrüktif bulguların devam ettiği gözlemlendi.

Yapılan lojistik regresyon testinde grad 2 ve üzeri akut GÜ toksisite oluşumunda TUR hikayesinin varlığı ($p=0.02$), grad 2 ve üzeri akut Gİ toksisite oluşumunda ise rektumun aldığı maksimum doz ($p=0.05$) anlamlı predispozan faktörler olarak ortaya çıktı.

TARTIŞMA

Çalışmamız Türkiye’de prostat kanserli olgularda görüntü rehberliği eşliğinde yapılan yüksek doz YART’ın DVH analizini ve akut toksisitesini değerlendiren ilk çalışmadır.

Radyoterapi sırasında prostat lokalizasyonu amacıyla kullanılan altın işaretleyicilerin lokal anesteziye gerek olmadan düşük morbidite ile yerleştirilebildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^[11,12] Kendi deneyimimizde de görüntü rehberliği amacıyla yerleştirilen altınlar olgular tarafından iyi tolere edilmekte ve invaziv bir işlem olmasına rağmen kabul edilebilir bir morbiditeye neden olmaktadır. Hiçbir olguda altın yerleştirmesi sonrası gelişen yan etkiler tedavi sürecinin başlamasını geciktirmemiştir.^[13]

YART planlamasında olguların çoğunda öngörülen kısıtlamalara uyulmuş, kriterlerin klinik korelasyonunun tam bilinmediği mesane dozları dışında majör sapmalar gözlenmemiştir. RTOG dereceleri ile akut Gİ ve GÜ toksisite değerlendirilmesi sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.^[7,14-16] Konvansiyonel teknikler ve ≤ 70 Gy ortalama dozlar kullanılarak grad 2 ve üzeri akut Gİ ve GÜ yan etkiler sırasıyla olguların %62 ve %55’inde bildirilmiştir.^[8,16] Dolayısıyla, kullandığımız YART tekniği ve görüntü rehberliği sayesinde ortanca 76 Gy uygulayarak akut yan etkilerde artışa neden olmadan olgularımızı tedavi etmek mümkün olmuştur. Özellikle YART’ye özgü at nalı şeklinde doz dağılımının sağlanması ile 50 Gy ve üzeri dozlara maruz kalan rektum volümü kısıtlanmış ve akut Gİ yan etki görülme sıklığı azalmıştır.

Zelevsky ve ark.^[17] 1.8 Gy fraksiyonlarla 75.6 Gy ve 81 Gy uygulanan 743 olgunun %15’inde, Teh ve arkadaşları da^[7] 76 Gy uygulanan 100 olgunun %6’sında akut grad 2 Gİ toksisite gözlemlenmişlerdir. Bu oranlar bu çalışmada bildirdiğimiz %9’luk grad 2 akut Gİ toksisite ile uyumludur.

Daha önce yapılan bir çok çalışmada, rektal doz volüm histogramları ile akut Gİ toksisite gözlenmesi arasındaki ilişki irdelenmiş, fakat akut Gİ etki ile doz volüm kriterleri arasında bir ilişki kurulamamıştır.^[4,7,16,18] Buna rağmen, Peeters ve ark.^[19] konformal radyoterapinin kullanıldığı ve 68 Gy ile 78 Gy’ın karşılaştırıldığı Hollanda çalışmasında 65 Gy, 35 Gy ve 30 Gy’e maruz kalan rektal volümlerin akut grad 2 ve üzeri Gİ yan etki gelişmesinde bağımsız birer faktör olduklarını göstermişlerdir. Pollack ve ark.’da^[20] YART ile uygulanan 76 Gy ve hipofraksiyone 70.2 Gy’i karşılaştırdıkları randomize çalışmada akut Gİ yan etki oluşmasında kombine DVH kriterleri V65/V50’nin çok değişkenli analizde anlamlı bir fark gösterdiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız da 65 Gy alan ortalama rektum hacminin %14 olmasının, akut Gİ yan etki oranının düşük olmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan lojistik regresyon testinde de rektumun aldığı maksimum dozun akut Gİ yan etki gelişmesinde rol oynadığı gözlenmiştir. Ancak, bu bulguların geç yan etkiler üzerine etkili olup olmadığı hastaların uzun süreli takipleri sonunda belirlenecektir.

Çalışmamızda uygulanan yüksek dozlara rağmen grad 2 ve üzeri akut GÜ yan etkiler 66 olguda rapor edilmiştir. Görülen iritatif etkiler α -blokerlerle kontrol altına alınmış, tedavi sonrası yapılan birinci ay kontrolde bu semptomların tama yakın gerilediği gözlenmiştir. Sadece bir olguda grad 3 obstrüksiyon gelişmiştir. Akut GÜ toksisite oranlarımız De Meerler ve ark.’nın^[21] 76-78 Gy sonrasında bildirdiği %55 grad 2, %7 grad 3; Al-Mamgani ve ark.’nın^[22] bildirdikleri %53 grad 2 ve üzeri yan etki oranları ile paraleldir.

Yapılan DVH analizlerinde mesanenin hacmi, yüksek dozlara maruz kalan mesane hacimleri ve mesanenin aldığı maksimum dozla akut GÜ yan etki gelişme riski arasında bir ilişki bulunamamıştır. Al-Mamgani ve ark.^[22] prostat kanserli olgular-

da 78 Gy uygulanan ve konformal ve YART tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmaları YART ile mesane dozlarında düşüş sağlamalarına rağmen her iki grupta da benzer akut GÜ yan etki gözlemlenmiştir. Mesane dozlarındaki düşüşün akut ve geç GÜ yan etkilerde bir fark yaratmamasını üretra dozunun her iki teknik ile benzer olmasına bağlamışlardır. PTV içerisinde kabul edilemez soğuk noktalar oluşturmadan üretranın korunmasının mümkün olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Çalışmamızda TUR hikayesi akut GÜ yan etki oluşumunda predispozan faktör olarak ortaya çıkmıştır. TUR sonrası üretranın vaskülarizasyonunun bozulması ve mukozanın radyoterapi sonrası meydana gelen subletal hasarı onaramaması üriner toksisiteyi arttıran sebep olarak görülmektedir.^[23] TUR sonrası yapılan eksternal radyoterapinin geç üriner etki olasılığını arttırdığını öne süren çalışmalara rağmen,^[24,25] TUR'un akut yan etkiler üzerine etkisi bilinmemektedir. Sandhu ve ark.^[26] TUR'a rağmen grad 3 ve üzeri GÜ yan etki insidansında bir artış gözlemlenmemiş, fakat tedavi sırasında akut grad 2 toksisite gelişen ve TUR hikayesi olan olgularda stres inkontinans riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Peeters ve ark.^[19] ise radyoterapi öncesi TUR uygulanan olguların uygulanmayanlara göre daha az akut GÜ yan etki yaşadıklarını bildirmektedir.

Sonuç olarak, prostat kanserinde görüntü rehberliğinde uygulanan yüksek doz yoğunluk ayarlı radyoterapinin dozimetrik ve akut yan etkilerinin incelendiği bu çalışmada, altın marker yerleştirilmesine bağlı herhangi bir girişim gerektirecek morbidite görülmemiş, yüksek doz radyoterapinin de olgular tarafından akut dönemde iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Literatüre paralel olarak akut GÜ yan etkiler Gİ yan etkilere göre daha fazla ortaya çıkmış, ancak sadece bir olguda tedaviye ara vermeyi gerektirecek akut GÜ yan etki gözlenmiştir. Olgulara ait takibin artması ile DVH kriterleri ve geç yan etkiler arasındaki ilişkinin irdelenmesi de mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation

dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105.

2. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9.
3. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1019-34.
4. 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(3):635-42.
5. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55(3):241-9.
6. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):103-13.
7. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, Augspurger ME, Grant WH 3rd, Lu HH, 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.
8. Yeoh EE, Botten R, Russo A, McGowan R, Fraser R, Roos D, et al. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):915-24.
9. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(1):58-66.
10. 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(5):1341-6.
11. Langenhuijsen JF, van Lin EN, Kiemeny LA, van der Vicht LP, McColl GM, Visser AG, et al. Ultrasound-guided transrectal implantation of gold markers for prostate localization during external beam radiotherapy: complication rate and risk factors. *Int J Radiat On-*

- col Biol Phys 2007;69(3):671-6.
12. Shinohara K, Roach M 3rd. Technique for implantation of fiducial markers in the prostate. *Urology* 2008;71(2):196-200.
 13. Igdem S, Akpınar H, Alço G, Agacayak F, Turkan S, Okkan S. Implantation of fiducial markers for image guidance in prostate radiotherapy: patient-reported toxicity. *Br J Radiol* 2009 Jun 8.
 14. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Kelson S, Ling CC, Fuks Z. The feasibility of dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995;1(2):142-50.
 15. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willoughby TR. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):904-12.
 16. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Childress CH, Kopplin S, Boyer AL, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(3):555-64.
 17. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1111-6.
 18. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M 3rd, Vijayakumar S, Sandler HM, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):391-402.
 19. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Slot A, Tabak H, Koper PC, 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.
 20. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):518-26.
 21. De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, Villeirs G, Verbaeys A, Oosterlinck W, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):777-87.
 22. 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.
 23. Seymore CH, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(9):1597-600.
 24. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hanks GE. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48(1):95-9.
 25. Green N, Treible D, Wallack H. Prostate cancer: post-irradiation incontinence. *J Urol* 1990;144(2 Pt 1):307-9.
 26. Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, Lombardi D, Fuks Z, Leibel SA. Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):643-7.