T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE VMAT TEKNİĞİ İLE RADYOTERAPİ ALAN HASTALARIN DOZİMETRİK ANALİZİ VE AKUT, KRONİK YAN ETKİLERLE KORELASYONU

Dr. SITKI UTKU AKAY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2021

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE VMAT TEKNİĞİ İLE RADYOTERAPİ ALAN HASTALARIN DOZİMETRİK ANALİZİ VE AKUT, KRONİK YAN ETKİLERLE KORELASYONU

Dr. SITKI UTKU AKAY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. İLKNUR ALSAN ÇETİN

İSTANBUL 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER…….....I

TABLOLAR DİZİNİ…….....IV

ŞEKİLLER DİZİNİ……...V

KISALTMALAR……...VI

TEŞEKKÜR…….....IX

ÖZET……...X

ABSTRACT……XII

1.GİRİŞ ve AMAÇ……..1

2.GENEL BİLGİLER……2

2.1.PROSTAT……...2

2.1.1.PROSTATIN EMBRİYOLOJİSİ…….2

2.1.2.PROSTATIN HİSTOLOJİSİ……3

2.1.3.PROSTATIN ANATOMİSİ…….3

2.1.4.FİZYOLOJİ……..5

2.1.5.PROSTATIN BENİGN HASTALIKLARI……..6

2.1.6.PROSTAT KANSERİ……..6

2.1.6.1.EPİDEMİYOLOJİ……6

2.1.6.2.RİSK FAKTÖRLERİ……...8

2.1.6.2.1.YAŞ……..8

2.1.6.2.2.ETNİK KÖKEN……...8

2.1.6.2.3.GENETİK……8

2.1.6.2.4.AİLE ÖYKÜSÜ…….....10

2.1.6.2.5.DİYET……..……..……..10

2.1.6.2.6.SİGARA ve ALKOL……...11

2.1.6.2.7.METABOLİK SENDROM, OBEZİTE……...11

2.1.6.2.8.HORMONAL FAKTÖRLER……..12

2.1.6.2.9.KRONİK İNFLAMASYON……...12
2.1.6.2.10.İLAÇLAR……12
2.1.6.3.PROSTAT KANSERİNDE TARAMA……...13
2.1.6.4.PATOLOJİ……...14
2.1.6.5.PROSTAT KANSERİNDE TANI……....16
2.1.6.6.PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME……....18
2.1.6.7.LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ……21
2.1.6.7.1.AKTİF İZLEM……22
2.1.6.7.2.BEKLE GÖR YAKLAŞIMI……...23
2.1.6.7.3.RADİKAL PROSTATEKTOMİ……....23
2.1.6.7.4.EKSTERNAL RADYOTERAPİ……24
2.1.6.7.5.BRAKİTERAPİ……...25
2.1.6.7.6.ANDROJEN DEPRİVASYON TEDAVİSİ……26
2.2.RADYOTERAPİ……28
2.2.1.RADYASYON ve ÇEŞİTLERİ……...28
2.2.2.RADYOBİYOLOJİ……29
2.2.2.1.RADYASYONUN DİREKT ve İNDİREKT ETKİLERİ……...29
2.2.2.2.HÜCRE DÖNGÜSÜ ve HÜCRE ÖLÜMÜ……29
2.2.2.3.RADYASYON HASARI……30
2.2.2.4.RADYASYONA BAĞLI YAN ETKİLER……31
2.2.3.RADYOTERAPİDE KULLANILAN CİHAZLAR……31
2.2.4.RADYOTERAPİDE PLANLAMA TEKNİKLERİ……32
2.2.4.1.3 BOYUTLU KONFORMAL RADYOTERAPİ……32
2.2.4.2.YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ……32
2.2.4.3.VOLUMETRİK ARK TEDAVİSİ……..33
2.2.5.DOZ HACİM HİSTOGRAMI ve DOZİMETRİK TANIMLARI……...33
2.2.6.RADYOTERAPİDE HACİM TANIMLAMALARI……..34
2.2.6.1.PROSTAT KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE HACİM TANIMLAMALARI……35

3.GEREÇ ve YÖNTEM……...36
3.1.RADYOTERAPİ.....38
3.1.1.SİMÜLASYON……...39
3.1.2.KONTÜRLEME……..39
3.1.2.1.NORMAL ORGANLARIN KONTÜRLENMESİ……..39
3.1.2.2.HEDEF HACİMLERİN KONTÜRLENMESİ……...41
3.1.3.RADYOTERAPİ DOZU……..……42
3.1.4.PLANLAMA, TEDAVİ…….……42
3.2.TAKİP…….……...45
3.3.İSTATİSTİK……..45
4.BULGULAR……47
5.TARTIŞMA……..55
6.SONUÇ……...61
7.KAYNAKLAR……62
8.EKLER……...75
8.1.ÖZGEÇMİŞ……...75
8.2.TEZ ETİK KURUL ONAYI……77

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Prostat kanserinin patolojik sınıflaması

Tablo 2: Gleason grade grubu (ISUP 2014)

Tablo 3: Prostat kanserinin klinik TNM evrelemesi

Tablo 4: Prostat kanserinin patolojik TNM evrelemesi

Tablo 5: Prostat kanserinin AJCC prognostik evrelemesi

Tablo 6: D'Amico risk sınıflaması

Tablo 7: NCCN risk sınıflaması

Tablo 8: Lokalize prostat kanserinde risk gruplarına göre tedavi önerileri

Tablo 9: Radyasyon çeşitleri

Tablo 10: RTOG akut yan etki derecelendirme sistemi

Tablo 11: RTOG geç morbidite derecelendirme sistemi

Tablo 12: CTCAE v5.0 erektil disfonksiyon skalası

Tablo 13: QUANTEC doz önerileri

Tablo 14: Hasta ve tedavi özellikleri

Tablo 15: Dozimetrik verilerin ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo 16: Tek yönlü ANOVA testi sonucu istatistiksel olarak anlamlı çıkan dozimetrik ölçümlerin risk grupları arasında ikili karşılaştırma p değeri sonuçları

Tablo 17: Rektum V60, 65, 70 ve 75 ile kronik GIS yan etki ilişkisine ait p değerleri

Tablo 18: Risk grupları arasında anlamlı fark gösteren yan etkiler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Prostat anatomisi

Şekil 2: 2018 yılında tahmin edilen kanser insidans ve mortaliteleri

Şekil 3: Türkiye'de tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerin yüzde dağılımları

Şekil 4: BT'de üretral kontür örneği

Şekil 5: Düşük risk grubuna ait bir hastanın planlama örneği

Şekil 6: Orta risk grubuna ait bir hastanın planlama örneği

Şekil 7: Yüksek risk grubuna ait bir hastanın planlama örneği

Şekil 8: Akut GIS, GÜS, anal yan etki derecelerine göre yüzdeleri

Şekil 9: Kronik GIS, GÜS, anal yan etki derecelerine göre yüzdeleri

KISALTMALAR

RT: Radyoterapi

ED: Erektil disfonksiyon

GIS: Gastrointestinal

GÜS: Genitoüriner

BT: Bilgisayarlı Tomografi

YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

VMAT: Volumetrik Ark Tedavisi

IGRT: Görüntüleme Eşliğinde RT

DHT: Dihidrotestosteron

PSA: Prostat Spesifik Antijen

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

GnRH: Gonadotropin Salıverici Hormon

LH: Lüteinleştirici Hormon

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

NSAID: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar

DRM: Dijital Rektal Muayene

EAU: European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ASAP: Atipik Asiner Proliferasyon

TRUS: Transrektal Ultrason

MpMR: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

GS: Gleason Skoru

PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System

ISUP: International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patologlar Cemiyeti)

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi)

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

RP: Radikal Prostatektomi

PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

3DRT: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

LDR: Düşük Doz Hızı

HDR: Yüksek Doz Hızı

LHRH: Lüteinizan Hormon Serbestleştirici Hormon

FSH: Folikül Stimülan Hormon

LİNAK: Doğrusal Hızlandırıcı

TCP: Tümör Kontrol Olasılığı

NTCP: Normal Doku Komplikasyon Olasılığı

DVH: Doz Hacim Histogramı

Vx: X Gy Alan Yüzde Hacim

D90: İlgili Organın Hacminin %90'ını Kapsayan Doz

Dmax: Maksimum Doz

Dmin: Minimum Doz

Dmean: Ortalama Doz

ICRU: International Commission on Radiation and Measurements (Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi)

GTV: Gross Tumor Volume **(**Görülebilir Tümör Hacmi)

CTV: Clinical Target Volume (Klinik Hedef Hacim)

ITV: Internal Target Volume **(**İç Hedef Hacim)

IM: Internal margin

PTV: Planning Target Volume (Planlanan Hedef Hacim)

SM: Setup margin

TV: Treated Volume **(**Tedavi Edilen Hacim)

IV: Irradiated Volume **(**Işınlanan Hacim)

OAR: Organs at Risk (Risk Altındaki Organlar)

PRV: Planning Organ at Risk Volume (Planlanan Riskli Organ Hacmi)

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group (Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri)

SIB: Simultane İntegre Boost

QUANTEC: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (Klinikte Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizi)

CBCT: Cone Beam Bilgisayarlı Tomografi

TEŞEKKÜR

En başta, asistanlık sürem boyunca iyi bir hekim olma yolunda desteğini esirgemeyen; kıymetli bilgi, birikim ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime büyük katkı sağlayan, hayatta bir şeyler başarmak adına mücadele etmeyi öğreten, kah kızdırdığım kah sevindirdiğim; hocam, yaşam koçum ve tez danışmanım Doç. Dr. İlknur Alsan Çetin'e,

Asistanlık süresince olduğu gibi tüm hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim ve bugünlere gelmemde başrolü oynayan, annem Neslihan Akay ve kardeşim Onat Akay başta olmak üzere tüm aileme,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen bölüm başkanımız Prof. Dr. Mustafa Adlı, klinik şefimiz Prof. Dr. Beste Melek Atasoy, tez hazırlama sürecinde önemli desteklerini gördüğüm asistan arkadaşım Bennur Zeynan Devran ve birlikte çalışmış olduğum tüm ekip arkadaşlarıma,

Tezin istatistik analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gülnaz Nural Bekiroğlu'na,

Ve, hayatım boyunca adımlarını izlediğim, öğütleri ile halen yolumu aydınlatan, her an eksikliğini daha da çok hissettiğim ve bugünleri görmesini çok istediğim; 2018 yılında kaybettiğim babam Sedat Akay'a,

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM

ÖZET

Prostat Kanserinde VMAT Tekniği ile Radyoterapi Alan Hastaların Dozimetrik Analizi ve Akut, Kronik Yan Etkilerle Korelasyonu

Amaç: Küratif olarak radyoterapi uygulanmış olan lokalize prostat kanseri hastalarına ait dozimetrik verilerle radyoterapiye bağlı akut, kronik gastrointestinal (GIS), genitoüriner (GÜS), anal ve cinsel yan etkilerin ilişkisi olup olmadığını ve risk grupları arasında dozimetrik veriler ve klinik bulgular arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek amaçlanmaktadır.

Yöntem: Lokalize prostat kanseri nedeniyle, 2014-2019 yılları arasında küratif radyoterapi uygulanan ve tedavi sonrasında en az 6 aylık takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar, NCCN risk sınıflarına göre; düşük, orta, yüksek olarak risk sınıflarına ayrıldı. Hastaların akut, kronik GIS, GÜS, anal yan etkileri RTOG skalasına, cinsel yan etkileri ise CTCAE v5.0 skalasına göre derecelendirildi. Dozimetrik olarak; PTVmax, PTVmean, PTVmin, rektum için V40, V50, V60, V65, V70, V75; mesane için V40, V50, V60, V65, V70, V75; penil bulb için D90, bulbomembranöz üretra için V72, V74, V76; anüs için V30, V45, V53, Dmax ve bağırsak için V45 (cc) verileri elde edildi. Mesane ve üretraya ait dozimetrik verilerle GÜS yan etkiler, rektum ve bağırsağa ait dozimetrik verilerle GIS yan etkiler, anüse ait dozimetrik verilerle anal yan etkiler, penil bulb dozimetrik verisi ile cinsel yan etki arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Risk grupları arasında, dozimetrik veriler ve akut, kronik yan etkiler açısından farklılık olup olmadığı analiz edildi. İstatistiksel yöntem olarak, Kolmogrov-Smirnov testi ile dozimetrik verilerin normal dağılım testi yapıldı. Risk gruplarının dozimetrik ölçüm ortalama karşılaştırmalarında ve dozimetrik verilerle yan etkiler arasında ilişki olup olmadığının analizinde Tek Yönlü ANOVA (F-testi) testi kullanıldı. F testi sonucunda istatistiksel anlamlılık elde edilmesi durumunda, hangi grup ortalamasının diğerinden farklı olduğunu saptamak için varyanslar eşit olduğunda Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, varyanslar eşit olmadığı durumda ise Tamhane T2 çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar arasında akut kronik yan etkilerin karşılaştırılması için ki kare testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada; 27 düşük risk, 30 orta risk, 30 yüksek risk prostat kanseri hastası olmak üzere toplam 87 hasta analiz edildi. Hastaların yaş ortalaması 69 (50-86), RT öncesi ortalama PSA'sı (ng/dl) 25,1 (0,9-339), medyan RT dozu 76 Gy (74-78 Gy), ortalama takip süresi 38,2 ay olarak saptandı. Değerlendirilmiş olan dozimetrik parametrelerden PTVmax, PTVmean ve mesane

V40 için her üç risk grubu da birbirinden farklı olarak bulunmuştur. PTVmin için, orta ve yüksek risk grupları arasında; mesane V50 için, düşük ve yüksek risk ile orta ve yüksek risk grupları arasında; rektum V40 için, düşük ve yüksek risk ile orta ve yüksek risk grupları arasında; rektum V50 için, düşük ve yüksek risk grupları arasında; bağırsak V45(cc) için, düşük ve yüksek risk ile orta ve yüksek risk grupları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Değerlendirilen diğer dozimetrik parametreler için risk grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Dozimetrik verilerle akut ve kronik yan etkiler arasında ilişki olup olmadığı analiz edildi. Yapılan analiz sonucunda; mesane V40, V50, V60, V65, V70, V75 ve üretra V72, V74, V76 ile akut, kronik GÜS yan etkiler arasında ilişki saptanmadı. Anal V30, V45, V53, Dmax ile akut, kronik anal yan etki arasında ilişki saptanmadı. Penil bulb D90 ile kronik cinsel yan etki arasında ilişki saptanmadı. Rektum V40, V50, V60, V65, V70 ve V75 ile akut GIS yan etkiler arasında ilişki saptanmadı. Rektum V40 ve V50 ile kronik GIS yan etkiler arasında ilişki saptanmazken, V60 (p=0,019), V65 (p=0,008), V70 (p=0,007) ve V75 (p=0,034) ile kronik GIS yan etkiler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastalarımızda en sık görülen akut ve kronik yan etkinin, GÜS yan etkiler olduğu görüldü. Akut dönemde; tüm hasta grubunda 4 hastada (%4,6) G2 GIS yan etki görüldü. Akut G2 GÜS yan etki 26 hastada (%29,9), akut G2 anal yan etki 6 hastada (%6,9) görüldü. Kronik dönemde; tüm hasta grubunda 7 hastada (%8) G2 GIS yan etki görülürken, G2 GÜS yan etki 7 hastada (%8), G2 anal yan etki ise sadece 1 hastada (%1,1) görüldü. RT öncesinde erektil fonksiyonu olmadığı için 28 hasta cinsel yan etki analizinden çıkarıldı. Geri kalan 59 hastadan, 15 hastada (%25,4) G2 cinsel yan etki gözlendi. G3 akut yan etki gözlenmezken, kronik G3 yan etki sadece 1 hastada GÜS yan etki olarak gözlendi. Düşük ve orta risk grupları arasında yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmadı. Düşük ve yüksek risk grupları arasında akut GÜS (p= 0,016) ve kronik anal (p= 0,002) yan etkiler açısından, orta ve yüksek risk grupları arasında ise kronik anal (p= 0,01) yan etki açısından anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Lokalize prostat kanseri hastalarında küratif radyoterapi güvenilir ve düşük morbidite ile seyreden bir tedavi seçeneğidir. RT uygulanmış hastalara ait uzun dönem GIS yan etkileri minimize etmek için rektum V60, V65, V70 ve V75 değerlerine dikkat etmek gerekir.

ABSTRACT

Dosimetric Analysis of Patients Receiving Radiotherapy with VMAT Technique for Prostate Cancer and Its Correlation with Acute and Chronic Side Effects

Objective: It is aimed to determine whether there is a relationship between acute, chronic gastrointestinal (GIS), genitourinary (GUS), anal and sexual side effects related to radiotherapy with dosimetric data of localized prostate cancer patients and there is a difference between dosimetric data and clinical findings among risk groups who have undergone curative radiotherapy.

Methods: Patients who have undergone curative radiotherapy between 2014 and 2019 for localized prostate cancer and have had a follow-up of at least 6 months after treatment were included in the study. Patients was divided into risk classes as low, intermediate and high according to NCCN risk classes. Patients' acute, chronic GIS, GUS, anal side effects were graded according to the RTOG scale and sexual side effects were graded according to the CTCAE v5.0 scale. Dosimetrically; V40, V50, V60, V65, V70, V75 for rectum and bladder; D90 for penile bulb; V72, V74, V76 for bulbomembranous urethra; V30, V45, V53, Dmax for anal sphincter, V45 (cc) for bowel bag and PTVmax, PTVmean, PTVmin data was gained. The relationship between GUS side effects and dosimetric data of the bladder and urethra, GIS side effects and dosimetric data of the rectum and intestine, anal side effects and dosimetric data of the anus, sexual side effects and dosimetric data of penile bulb were evaluated. Between the risk groups in terms of dosimetric data and acute and chronic side effects, whether there are differences or not, were analyzed. Normal distribution analysis of the dosimetric data, which are continuous random variables, was performed with the Kolmogrov-Smirnov test. One-way ANOVA (F-test) test was used for dosimetric measurement mean comparisons of risk groups and to analyze whether there was a relationship between dosimetric data and side effects. In the case of the fact that the statistical significance was gained as a result of the F test, the Tukey HSD multiple comparison test or Tamhane multiple comparison test was used to detect which group mean was different from the other. Chi-square test was used to compare acute and chronic side effects between groups. For statistical significance, $p < 0.05$ was confirmed.

Results: In the study; 87 patients, including 27 low risk, 30 medium risk and 30 high risk prostate cancer patients were analyzed. The mean age of the patients was 69 (50-86), the mean PSA before RT was 25.1 (0.9-339), the median RT dose was 76 Gy (74-78 Gy), and the mean follow-up time was 38.2 months. For PTVmax, PTVmean and bladder V40, three risk groups were found to be different from each other. For PTVmin, between the medium and high risk groups; for bladder V50, between low and high risk and medium and high risk groups; for rectum V40, between low and high risk and medium and high risk groups; for rectum V50, between low and high risk groups; for intestinal V45 (cc), between low and high risk and medium and high risk groups, a significant difference was found. For other dosimetric parameters evaluated, there was no significant difference between risk groups. It was analyzed whether there was a relationship between dosimetric data and acute, chronic side effects. As a result of the analysis; there was no relationship between bladder V40, V50, V60, V65, V70, V75, urethra V72, V74, V76 and acute, chronic GUS side effects; anal V30, V45, V53, Dmax and acute, chronic anal side effects; penile bulb D90 and chronic sexual side effects; rectum V40, V50, V60, V65, V70, V75 and acute GIS side effects; rectum V40, V50 and chronic GIS side effects. A statistically significant relationship was found between rectum V60 ($p = 0.019$), V65 ($p = 0.008$), V70 ($p = 0.007$) and V75 ($p = 0.034$) and chronic GIS side effects. It was observed that the most common acute and chronic side effects in our patients were GUS side effects. In the acute phase, 4 patients (4.6%) of the entire patient group had G2 GIS side effects. Acute G2 GUS side effects were observed in 26 patients (29.9%), acute G2 anal side effects were observed in 6 patients (6.9%). In the chronic period; G2 GIS side effects were seen in 7 patients (8%), G2 GIS side effects were seen in 7 patients (8%) and G2 anal side effects were seen in only 1 patient (1.1%) in the entire patient group. Since there was no erectile function before RT, 28 patients were excluded from the sexual side effect analysis. Of the remaining 59 patients, 15 patients (25.4%) had G2 sexual side effects. While no G3 acute side effect was observed, chronic G3 side effect was observed as a GUS side effect in only 1 patient. There was no significant difference in side effects between low and medium risk groups. A significant difference was found between the low and high risk groups in terms of acute GUS ($p = 0.016$) and chronic anal ($p = 0.002$) side effects and between the medium and high risk groups in terms of chronic anal ($p = 0.01$) side effects.

Conclusion: Curative radiotherapy is a reliable treatment option with low morbidity for localized prostate cancer patients. To minimize the long-term GIS side effects of patients who have undergone RT, attention should be paid to the rectum V60, V65, V70 and V75 values

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen iki kanserden biridir, ileri yaşla beraber insidansı artmaktadır ve ileri yaştaki erkeklerin hayat kalitesini düşüren önemli bir sağlık sorunudur (1,2). Lokalize prostat kanserinin tedavisinde cerrahi, eksternal radyoterapi (RT), hormonoterapi, brakiterapi hastalığın evresine ve hastanın tercihlerine göre tek başlarına veya kombine olarak uygulanabilmektedir. Cerrahi ve eksternal radyoterapi, lokalize prostat kanserinin definitif tedavisinde en çok tercih edilen tedavi modaliteleridir (2-4). İdrar inkontinansı ve erektil disfonksiyon (ED), radikal prostatektomide, radyoterapiye göre daha sık görülürken, barsak yan etkisi radyoterapi alan hastalarda daha sık görülmektedir; küratif tedavi modalitesine karar verilirken bu veriler gözönüne alınmalıdır (5-8). Lokalize prostat kanserinde küratif radyoterapiyle tedavi başarısı ve sağkalım oranları yüksektir; dolayısıyla uzun dönem GIS, GÜS ve cinsel yan etkilerin takibi, hastaların yaşam kalitesini belirlemek adına önem taşımaktadır (9-11). Prostat kanseri radyoterapisinde, doz eskalasyonu ile biyokimyasal nükssüz sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda artış tespit edilmiştir; bununla beraber doz eskalasyonu ile radyoterapiye bağlı yan etkiler de artabilmektedir (11-13). Eksternal radyoterapi uygulamalarında zaman içinde teknolojik gelişime paralel olarak; hastaların X-ray görüntüsü bazlı planlama sistemine dayalı 2D konvansiyonel radyoterapiden, hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü bazlı planlama sistemine dayalı 3D konformal radyoterapiye ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve volumetrik ark tedavisi (VMAT) gibi ileri planlama tekniklerine geçilmiştir. Kullanılan bu radyoterapi planlama teknikleri sayesinde, prostata doz eskalasyonu yaparken, normal doku ve organları daha iyi koruyabilmek mümkün hale gelebilmiştir (14-16). Eksternal radyoterapi sonrası lokalize prostat kanseri hastalarında gelişen yan etkileri değerlendiren çalışmalarda; rektum ve mesanenin aldığı dozlarla gastrointestinal (GIS), genitoüriner (GÜS) semptomlar ve anal sfinkter dozu ile fekal inkontinans arasında ilişki olduğu saptanmıştır (17-26). Üretra dozu ile üriner semptomlar arasındaki ilişki brakiterapi için saptanmışken, eksternal radyoterapi için aynı ilişki gösterilmemiştir (27-29). Radyoterapi sonrası gelişen erektil disfonksiyonu değerlendiren çalışmalarda ise penil bulb dozu ile erektil disfonksiyon arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (30-34). Bu çalışmadaki amaç, görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) ile VMAT tekniği kullanılarak küratif tedavi edilmiş lokalize prostat kanseri hastalarında dozimetrik verilerle akut ve kronik yan etkiler arasında ilişki olup olmadığını saptamak ve risk grupları arasında dozimetrik veriler ve klinik bulgular arasında farklılık olup olmadığını tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat

2.1.1. Prostatın Embriyolojisi

Memeli embriyosu erken safhalarda dişi veya erkek fenotipe dönüşme potansiyeline sahiptir. Genetik olarak normal embriyoda bu süreç 4 kritik yapının etkileşimi ile gerçekleşmektedir. Bu yapılar; Wolf kanalları, Müllerian kanal, ürogenital sinüs ve fetal gonadlardır. Wolf kanalları, 2-3 mm'lik embriyoda, konsepsiyon sonrası 25-30. günde gelişmeye başlar ve embriyonun erken döneminde renal fonskiyonu yerine getirir. Üreter, Wolf kanallarından kaynaklanan divertiküler organdır ve yetişkin kadında Wolf kanalı kaynaklı tek yapıldır. Müllerian kanal, gebeliğin yaklaşık 6. haftasında oluşur. Ürogenital sinüs, embriyo 7-9 mm iken kloakayı rektum ve ürogenital sinüse bölen ürorektal septum formasyonundan oluşur (35).

Erkek dış genitalyaya farklılaşma fetal testisteki leydig hücrelerinden salgılanan androjenler ile sağlanır. Leydig hücreleri, testesteron sentezi için human koryonik gonadotropin tarafından indüklenmelidir. Fetal testisteki sertoli hücrelerinden salgılanan anti-Müllerian hormonun etkisi ile Müller kanalı sistemi gerilerken, androjenler ile Wolf kanallarının stabilizasyonu sağlanmaktadır. Seksüel gelişimin ikinci aşaması 8. haftada Leydig hücrelerinden salgılanan testosteronun etkisi ile devam eder. Androjenik uyarı (özellikle testosterondan sentezlenen dihidrotestosteron (DHT)) aynı zamanda ürogenital sinüs ve eksternal genitallerin maskülinizasyonunda etkilidir. Bu süreç, prostat ve Müllerian kanal artığı olan prostatik utrikül oluşumu, labial-skrotal lobların kapanması ve penis oluşumunu içerir. Seminal veziküller, prostat gelişiminden önce Wolf kanallarından gelişir. Prostat ve prostatik keseciklerin oluşumu ise testosteronun 5-alfa redüktaz enzimi yardımıyla dihidrotestosterona dönüşmesi sayesinde başlar. Testosteron, doğrudan androjen reseptörüne bağlanarak ürogenital sinüsteki androjen reseptörlerini aktive edebilir. DHT, androjen reseptörleri üzerinde testosterondan 10 kat daha fazla afiniteye sahiptir ve prostat gelişiminde daha kritik bir rol oynar. Ürogenital sinüste prostatik tomurcuklanma yaklaşık 10. haftada meydana gelir ve bu olay prostatın büyüme ve gelişiminin başlangıcı kabul edilir. Prostatın embriyolojik gelişiminde; tomurcukcuklanma öncesi ürogenital sinüs, ürogenital sinüs epitelinden prostatik epitel tomurcuklarının belirmesi, tomurcuğun büyümesi ve dallara ayrılması, epitelyal kordların kanallar oluşturması, lüminal bazal epitelin

farklılaşması, ve salgılayıcı sitodiferensiasyon aşamaları mevcuttur (şekil 1). Prostat organogenezi, dolaşımdaki androjenlerin etkisiyle, ergenlik dönemindeki olgunluğuna ulaşana kadar devam eder ve doğumla puberte arasındaki dönemde prostat boyutu anlamlı derecede artmaz (36-38).

2.1.2. Prostatın Histolojisi

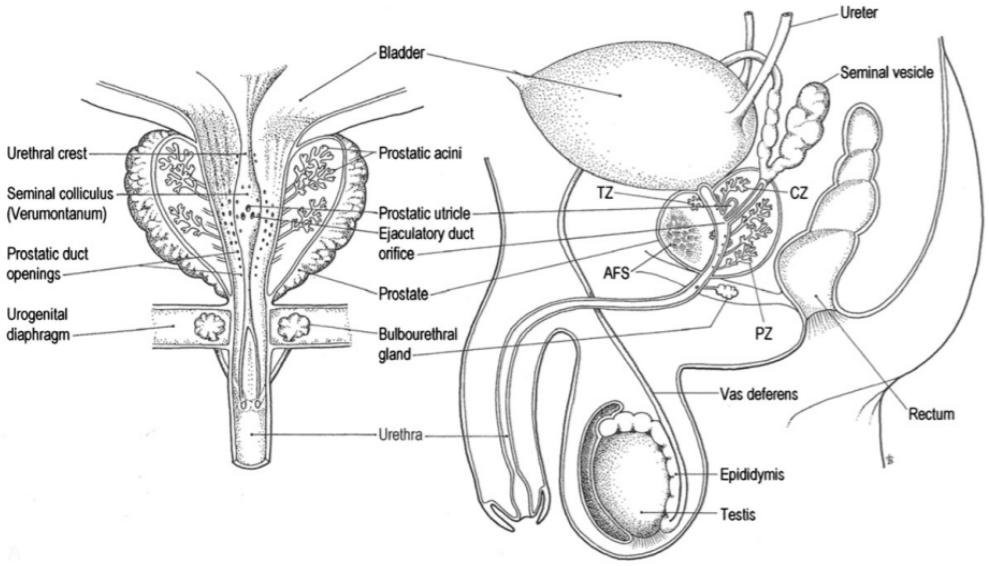
Prostat bezi, histolojik olarak fibromüsküler stroma ve glandüler yapılardan oluşur. Stromal bölge yapısal destek görevi görür ve ağırlıklı olarak bağ dokusu, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan oluşur. Glandüler yapılar ise bazal hücreler, sekretuar hücreler ve az sayıda nöroendokrin hücrelerden oluşur. Bazal hücreler, sitokeratin gibi belirleyiciler ile pozitif boyanan hücrelerdir. Bazal hücreler, karsinomlarda izlenmediğinden biyopsilerde tanınması önemlidir. Sekretuar hücreler ise soluk veya şeffaf stoplazmalı, prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz ile pozitif boyanan hücrelerdir. Nöroendokrin hücreler, nöral stimülasyona yanıt olarak hormon salgılayan hücrelerdir ve kromogranin gibi nöroendokrin belirteçler ile pozitif boyanırlar. Seminal veziküllerin histolojik yapısı içte psödostratifiye kolumnar epitel, lamina propria ve en dışta kalın düz kas tabakası olarak sıralanır. Seminal veziküller ile benzer histolojik yapıya sahip olan ejakulatuar kanallar, farklı olarak en dıştaki düz kas tabakasının içermez (38-42).

2.1.3. Prostatın Anatomisi

Erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezi olan prostat, rektumun önünde ve mesanenin altında yer alır (şekil 2). Apikal kısmı aşağıda, bazali yukarıda koni şeklinde bir organ olup üretranın etrafını sarar. Düz kas içeren, kollajenle kaplı olan ve prostatın farklı anatomik lokalizasyonlarında miktarı değişen yalancı bir kapsülle çevrilidir. Bezin boyutları ortalama 2,5x3x4 cm, ağırlığı ise ortalama 20 gramdır (42,43).

Prostat bezi, stromal ve glandüler dokudan oluşmaktadır ve dört histolojik bölgeye ayrılır: Glandüler doku içermeyen anterior fibromusküler stroma, glandüler dokunun yaklaşık %5'ini içeren transizyonel zon, ejakulatuar kanalların etrafını saran ve glandüler dokunun yaklaşık %20'sini içeren santral zon ve glandüler dokunun %75'ini içeren periferal zon. Benign prostat

hiperplazisinin (BPH) en sık çıktığı yer transizyonel zon, prostatik intraepitelyal neoplazm (PIN) ve prostat kanserinin en sık çıktığı yer ise periferik zondur (35,44).



Şekil 1: Prostat anatomisi

Prostat bezi; apikal, bazal, anterior, posterior ve inferior-lateral yüzeylerden oluşur. Bazal kısım mesane boynu ile komşudur ve prostatik üretra, bazal kısımdan prostata girer. Apikal kısım ürogenital diyaframın üzerine oturur. Anterior yüzü, retropubik boşluktaki (Retzius aralığı) ekstraperitoneal yağ dokusu ile, posterior yüzü ise septum rektovezikal (Denonvillier fasyası) ile komşuluk yapar. Denonvillier fasyası, prostat dorsalini rektumdan ayırır. Anterolateralde bulunan puboprostatik ligamentler prostatın sabitlenmesini sağlamaktadır (44).

Prostat bezi, arteryal beslenmesini hipogastrik arterin dalı olan inferior vezikal arterden sağlar. İnternal pudental arter ve ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir. Prostatın venleri, presakral vertebral pleksus (Batson venleri) ile anastomoz yapar. Oluşan bu prostatik pleksus, internal iliak vene direne olur; küçük bir kısmı ise vezikal venöz pleksus yoluyla internal pudental vene dökülür. Prostatın lenf drenajı, glandüler asinüslerden ortaya çıkar ve periferik olarak periprostatik subkapsüler lenfatik bir ağa akan intraprostatik bir ağ oluşturur. Bu ağ; obturatuar, eksternal iliak, hipogastrik ve presakral lenf nodlarına direne olur. İnferior hipogastrik pleksustan gelen sinir lifleri prostat bezinin çevresinde prostatik pleksusu meydana getirir. Prostatın sempatik innervasyonu T10-L2 seviyesindeki presakral sinirler; parasempatik innervasyonu ise S2-S4 sakral segmentlerinden çıkan sinirlerce

sağlanır. Parasempatik uyarı glandüler aktiviteyi uyarırken, sempatik uyarı α-1 reseptörler aracılığı ile düz kas kasılmasına neden olur (45,46).

Seminal veziküller, prostatın posterosuperiorunda yer alan, ejakulasyon hacminin yaklaşık %80'ini oluşturan salgı bezleridir. Seminal vezikül salgısı alkali özellikte ve fruktozdan zengindir. Seminal vezikülllerin kaudal uçları aynı tarafta duktus deferens ile birleşerek ejakulator kanalları oluşturur. Ejakülatör kanallar, prostat bazalinden verumontanuma doğru kaudale seyreder ve verumontanum konveksitesi düzeyinde distal prostatik üretraya açılır (44-47).

2.1.4. Fizyoloji

Androjenler, erkek üreme organlarının farklılaşmasında ve olgunlaşmasında görev alan steroid yapılı hormonlardır. Androjen üretimi, hipotalamus, hipofiz ve gonadlar arasındaki aks ile yönetilir. Erkeklerde hipotalamustan pulsatil şekilde salgılanan gonadotropin salıverici hormon (GnRH), hipofizden lüteinleştirici hormon (LH) salınımına neden olur. LH ise testislerde bulunan leydig hücrelerinde testosteron üretimini uyarır. Testosteron 5α-redüktaz enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonla, daha güçlü bir androjen olan DHT'ye dönüştürülür.

Prostat, semenin yaklaşık %30'unu oluşturur. Prostat sıvısı alkali pH'tadır ve bu alkali özellik vajina salgısının asidik karakterde olması nedeniyle, spermlerin kadın genital traktusunda canlı kalabilmelerini sağlar. Prostat sıvısının içinde su, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, prostaglandinler, PSA, seminal plazmin, kalsiyum sitrat ve fosfat iyonları gibi çok farklı bileşenler bulunur ve sıvının protein içeriği düşüktür. Prostat bezinin yanı sıra seminal vezikül ve bulboüretral bezleri de içeren aksesuar salgı bezlerinin salgıları ejakülata aktarılır. Seminal vezikül salgısının ana ürünü seminogelindir. Seminal vezikülün salgısının içeriğinde bulunan fibrinojen fibrine dönüşerek, ejakülasyon sonrası dişi üreme sisteminin içerisinde semenin koagüle olmasını sağlar. Ancak, semenin içerisinde spermin hızlı hareket edebilmesi için pıhtının çözülmesi gerekir. Prostat salgısı içerisinde bulunan fibrinolizin, fibrini parçalayarak semenin çözülmesini sağlar. Semen 5-15 dk gibi bir sürede dişi üreme sistemi içerisinde likefiye olur ve böylece spermler, hedeflerine doğru hareket için gerekli yeteneği kazanırlar (48-50).

2.1.5. Prostatın Benign Hastalıkları

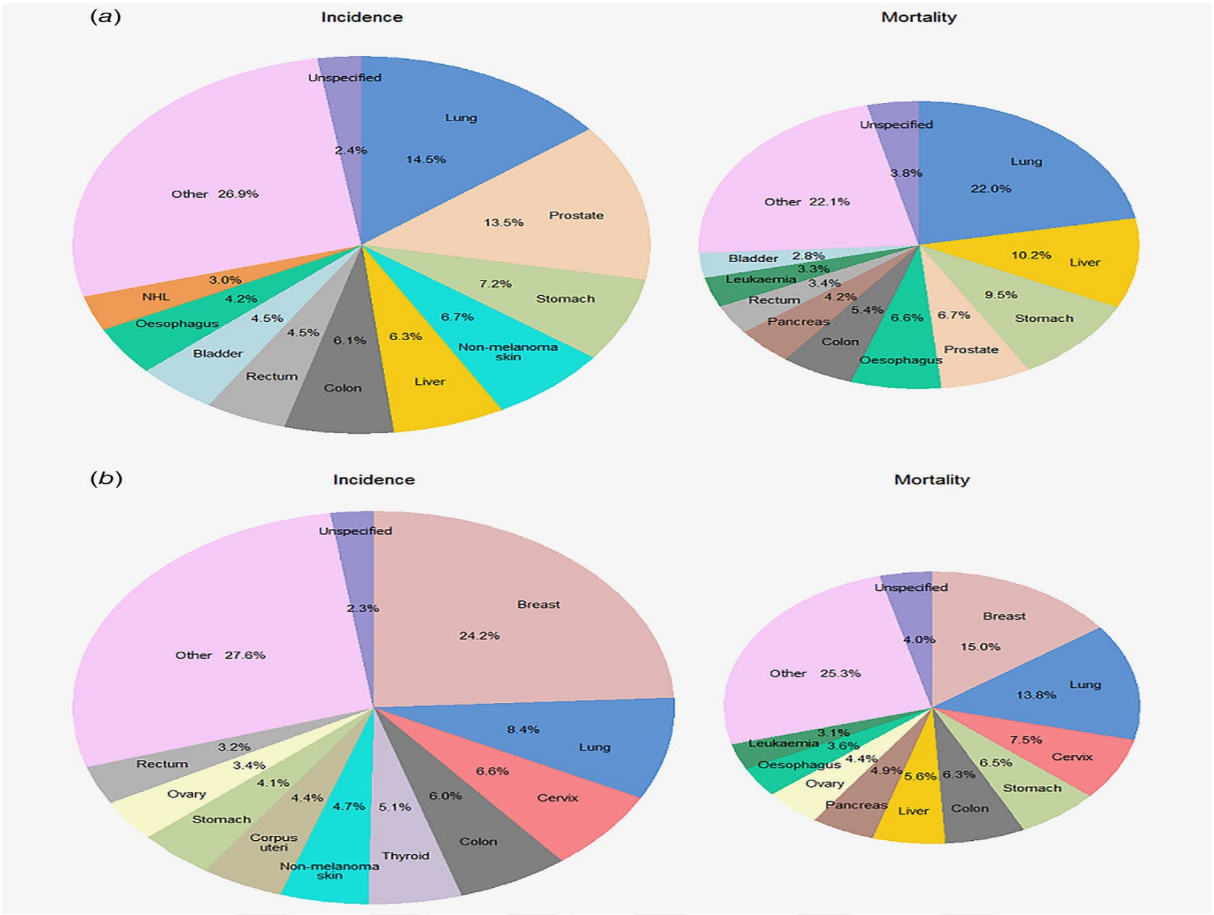
Prostat bezinin en sık görülen benign hastalıkları, BPH ve bezin enflamasyonudur; daha az sıklıkta kistler, atrofi, kalsifikasyon, fibrozis, hemoraji gibi patolojiler de görülebilmektedir. Prostat bezinin bu patolojileri klinik ve radyolojik olarak prostat kanseri ile karışabilmektedir; kesin olarak ayırt etmek için biyopsi gerekebilir (51).

2.1.6. Prostat Kanseri

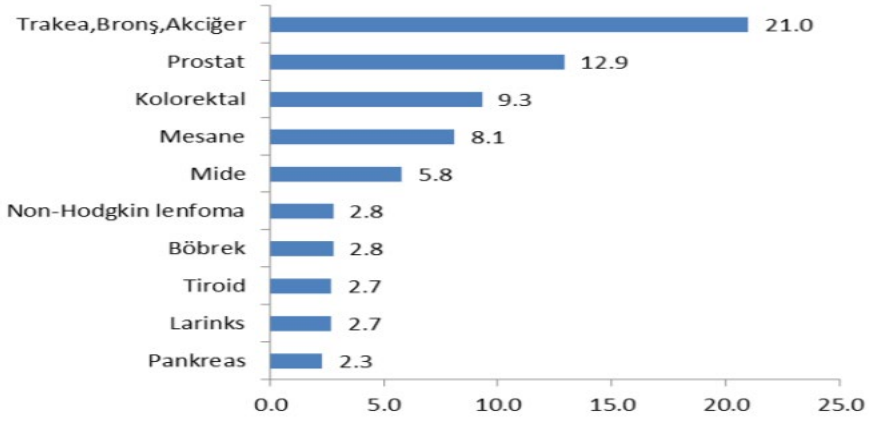
2.1.6.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkekte, akciğer kanseriyle birlikte en sık görülen iki kanserden biridir ve kanserden kaynaklı ölümlerin önde gelen sebeplerindendir (şekil 3). Yapılan çalışmalara göre, 2018 yılında dünya genelinde 1.276.106 kişinin prostat kanseri tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Prostat kanseri insidansı, coğrafik bölgelere ve populasyonlara göre farklılıklar göstermektedir ve gelişmiş ülkelerde çok daha yüksektir. Bu farklılık, büyük oranda PSA testinin kullanımındaki farklılıklara bağlıdır. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde prostat kanseri insidansı ve mortalitesi azalmıştır. PSA testinin taramada kullanımının düşmesine bağlı olarak prostat kanseri insidansının azaldığı düşünülmektedir. Mortalitenin azalması ise prostat kanseri tedavisindeki gelişmelerden kaynaklanmıştır. PSA testinin mortalite üzerine olan etkisi, insidansa olan etkisinden çok daha azdır. Prostat kanseri insidansından farklı olarak mortalite hızları gelişmiş bölgelere kıyasla az gelişmiş bölgelerde daha fazladır (52-55).

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı tarafından yayımlanan 2015 yılı kanser verilerine göre Türkiye'de prostat kanseri insidansı erkeklerde 33.1/100.000' dir ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanserdir (şekil 4) (57).



Şekil 2: 2018 yılında tahmin edilen kanser insidans ve mortaliteleri (a:erkek, b:kadın)



Şekil 3: Türkiye'de tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerin yüzde dağılımları

2.1.6.2. Risk Faktörleri

Prostat kanserinin iyi tanımlanmış risk faktörleri; ileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve aile öyküsüdür. Prostat kanseri için diğer risk faktörleri arasında; diyet (artmış doymuş hayvansal yağ ve kırmızı et tüketimi, azalmış meyve, sebze, vitamin ve kahve tüketimi), obezite ve fiziksel inaktivite, enflamasyon, hiperglisemi, enfeksiyonlar, kimyasallara ve iyonize radyasyona maruziyet sayılabilir (57,58).

2.1.6.2.1. Yaş

Prostat kanseri insidansı ile yaş arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Prostat kanseri insidansı yaşla artar. Prostat kanseri 50 yaş altında çok az görülmektedir, 50 yaşından sonra ise prostat kanserine yakalanma olasılığı hızla artar ve 65-74 yaşları arasında pik yapar. Hastaların yaklaşık %85'i 65 yaş ve üstünde olup ortalama tanı yaşı 70-74'tür. Yapılan otopsi çalışmalarında 85 yaş üstü erkeklerin çoğunda prostat kanseri tespit edilmiştir (57,58).

2.1.6.2.2. Etnik Köken

Prostat kanseri prevalansı farklı ırk grupları arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde prostat kanseri insidansı ve mortalitesi beyaz erkeklere kıyasla daha yüksektir. En düşük prostat kanseri insidansı ise Asyalı erkeklerdedir. Bu farklılık üzerinde, sosyoekonomik koşullar, biyolojik faktörler ve genetik yatkınlık etkili olmaktadır. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerin, yüksek prostat kanseri insidansı ve mortalitesini saptamaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda, artmış prostat kanseri ile ilişkili olduğu gösterilen kromozom 8q24 varyantlarına daha fazla sahip oldukları ve EphB2 gibi tümör süpresör genlerin mutasyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (59,60).

2.1.6.2.3. Genetik

Birçok kanser türünde olduğu gibi prostat kanseri gelişiminde de genetik ve epigenetik değişikliklerin rolü vardır. Prostat kanserinde genetik değişiklikler; somatik kopya sayısı

değişiklikleri, yapısal yeniden düzenlemeler, nokta mutasyonları, tek nükleotid polimorfizmler şeklinde meydana gelebilmektedir. Somatik kopya sayısı değişiklikleri, diğer somatik değişikliklere kıyasla kanser genomunun daha büyük bir kısmını etkileyen, genetik materyaldeki kayıp ya da kazançlardır. Somatik kopya sayısı değişiklikleri prostat kanserlerinin neredeyse %90'nında bulunmaktadır. Primer tümörde sıklıkla 6q, 8p, 10q, 13q kromozomunda delesyonlar olur ve kopan bu kısımlar NKX3-1, PTEN, BRCA2 ve RB1 gibi genleri içerir (61).

Prostat kanserinde görülen genetik değişikliklerden biri de kromozomal yeniden düzenlemelerdir. DNA'da, replikasyon ve transkripsiyonlar sırasında kopmalar meydana gelebilir; bunların yanlış onarımı, hem kromozom içi hem de kromozomlar arası yeniden düzenlemelere neden olabilir. Bu duruma en iyi örnek kromozom 21q22 bölgesinde bulunan TMPRSS2 ile aynı kromozom bölgesinde yer alan ERG gen füzyonudur. Bu yeniden düzenleme, tüm primer prostat tümörlerinin yaklaşık % 50'sinde görülür (62).

Prostat kanserinde meydana gelen bir diğer genetik değişiklik ise nokta mutasyonlarıdır. Nokta mutasyonuna uğrayarak prostat kanserine risk teşkil ettiği belirtilen genlere RNASEL, ELAC2, MSR1, HOXB13 ve SPOP örnek olarak verilebilir (61).

Prostat kanserinde risk faktörü olarak epigenetik bazı düzenlemelerin de rol oynadığı gösterilmiştir. DNA metilasyonu, epigenetik düzenlemelerin başında gelmektedir. Sitozin ve guaninin bir araya gelmesi ile oluşan CpG adaları, metilasyona çok duyarlıdırlar. Sitozin hipometilasyonu; hastalık progresyonu ile ilişkili olarak bulunmuştur. Hüre siklusunun kontrolünde, sinyal iletiminde, DNA hasarının tamirinde, detoksifikasyon ve apoptoziste görevli 50'den fazla genin prostat kanserinde hipermetile olduğu tespit edilmiştir. Metilasyonun dışında histon modifikasyonları, asetilasyon, fosforilasyon, ubikitinasyon gibi epigenetik düzenlemeler, prostat kanserinde risk faktörleri arasındadır (63).

Herediter prostat kanseri, tüm olguların %10'undan daha azını oluşturmaktadır. Herediter form, sporadik forma göre daha erken ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olmak üzere üç tip kalıtım paterni gözlemlenmiştir. Prostat kanserinin gelişmesi ve invazyonunda rol oynayan moleküler yolakların çoğunluğu sporadiktir. Bu süreçte, tümör supresör genler ve onkogenler rol oynamaktadır. Sporadik prostat kanserinden sorumlu tümör süpresör genlerin başında; p53, PTEN, CDKN1B (p27), MX11, NKX3.1, RB, GSTP1, KLF6, CDKN2A, ATFB1 gelirken; onkogen olanlarda ise c-MYC, c-ErB2 (Her-2 neu), BCL-2, ERG, AR genleri karşımıza çıkmaktadır (64,65).

2.1.6.2.4. Aile Öyküsü

Prostat kanseri insidansını artıran bir diğer önemli risk faktörü de aile öyküsüdür. Kişinin, bir tane birinci dereceden yakınında prostat kanseri olması durumunda prostat kanserine yakalanma riski en az 2 katına; iki veya daha fazla birinci derece yakınında prostat kanseri olması durumunda ise bu risk 5 katına çıkmaktadır. Erken evre prostat kanseri vakalarının % 64'ünde aile öyküsü ve % 40'ından fazlasında birinci derece yakınlarında prostat kanseri olduğu tespit edilmiştir. Prostat kanseri görülen birinci derece yakın sayısı arttıkça, prostat kanseri riski de artmaktadır (66,67).

2.1.6.2.5. Diyet

Diyet, prostat kanserinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır ve batılı yaşam tarzının, hastalığın insidansında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, yüksek kalsiyum içeren besinlerin, kırmızı ve işlenmiş etin, doymuş hayvansal yağ içeren ürünlerin fazla, meyve-sebzenin az tüketiminin prostat kanseri insidansını artırdığı belirtilmektedir (68).

Doymuş hayvansal yağ alımı; androjen seviyelerinin vücutta artışı, lipid metabolizması sonucu oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), prostaglandin, lökotrien seviyelerinin artışı ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) artşına neden olarak prostat kanseri gelişimi riskini artırmaktadır. IGF-1'in prostat kanseri gelişimi riskini artırdığı ortaya konmuştur. Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ile prostat kanseri gelişimi riski arasında anlamlı ilişki vardır. Kızartma veya barbekü sonrasında oluşan heterosiklik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitrozo bileşikleri, karsinojen etkileri ile prostat kanseri riskini artırmaktadır (69,70).

Süt ürünleri ve kalsiyum alımının yüksek olması ile prostat kanseri riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Süt ve süt ürünleri, serum IGF-1 düzeyini arttırarak prostat kanseri riskinde artışa neden olmaktadırlar (71).

Sebze, meyve, soya ve yeşil çay tüketiminin prostat kanseri gelişme riskini azalttığı ortaya konmuştur. Yeşil çayda bulunan kateşinler ile soya fasulyesinde bulunan izoflavonlar antikarsinojenik özelliklere sahiptir ve karsinogenezi inhibe ederler (72,73).

Likopen, güçlü antioksidan özelliklere sahip bir karotenoiddir ve prostat dokusunda yüksek konsantrasyonlarda birikir. Antioksidan özelliğinin yanında, androjen reseptörleri üzerine etki

eder ve dihidrotestosteronun etkilerini tersine çevirir ve IGF-1 stimülasyonunu inhibe eder; bu özellikleri ile likopen alımı prostat kanseri riskini azaltmaktadır (74)

E vitamini içerinde bulunan tokoferoller, güçlü antioksidan etkiye sahiptir. Ayrıca; E vitamininin prostat kanseri hücrelerinin büyümesini, hücresel testosteron ve DHT konsantrasyonlarını azaltarak engellediği de bilinmektedir. SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) çalışmasında ise E vitamini ve selenyum takviyesinin prostat kanseri riskinde azalmaya neden olmadığı bulunmuştur (75).

2.1.6.2.6. Sigara ve Alkol

Sigara kullanımının insanda akciğer ve mesane başta olmak çok sayıda farklı kansere sebep olabildiği ortaya konmuştur. Sigara dumanının kanserojen kimyasallarından biri olan polisiklik aromatik hidrokarbon kanser gelişimini tetiklemektedir. 24 prospektif kohort çalışmasının metaanalizinde sigara kullanımının prostat kanseri insidansı ve mortalitesini artırdığı bulunmuştur (76).

Alkol kullanımı ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilişki bilinmektedir. Alkol metabolizması sonucu oluşan asetaldehit kanserojen etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ağır alkol kullanımının (>15 g etanol/gün) prostat kanseri gelişimi riskini artırdığı ortaya konmuştur (77).

2.1.6.2.7. Metabolik Sendrom, Obezite

Metabolik sendrom; serum trigliserid seviyesinin 150 mg/dL'nin üzerinde, serum HDL seviyesinin 40 mg/dL'nin altında, bel çevresinin 102 cm'nin üzerinde, açlık kan şekerinin 100 mg/dL'nin üzerinde ve kan basıncının 130/85 mm Hg'nın üzerinde olması şeklinde sıralanan 5 komponentten en az 3'ünün varlığına verilen isimdir. Yapılan bir çalışmada, metabolik sendromu olan erkeklerin prostat kanserine yakalanma riskinin yaklaşık 2 kat fazla olduğu ve metabolik sendroma ilave olarak kilolu veya obez (vücut kitle indeksi ≥ 27 kg/m2) hastalarda bu riskin daha da yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (78). Obezite, onkogenezde rol oynadığı bilinen dolaşımdaki metabolik ve seks steroid hormon seviyelerinin değişimine neden olur. 2018 yılında yayınlanan EPICAP çalışmasına göre, abdominal obezite ile prostat kanseri riski arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (79).

2.1.6.2.8. Hormonal Faktörler

Androjenler; prostat gelişimini ve maturasyonunu etkiler. Birçok invitro veri, prostat kanseri hücre dizilerinin androjen stimülasyonuna yanıt verdiklerini ve androjen yoksunluğunda apoptoza maruz kaldıklarını göstermiştir. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), prostat kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Thompson'ın çalışmasında 5a redüktaz inhibitörü olan finasterid kullanan kişilerde, 7 yıllık sürede prostat kanseri gelişim riskinin azaldığı bulunmuştur (80).

Metabolik sendromun seyrinde sıklıkla görülen bir patoloji olan insülin direnci ve buna bağlı olarak oluşan hiperinsülineminin prostat kanseri riskini artırabileceği belirtilmektedir. Yüksek insülin düzeyi, IGF-1 bağlayıcı protein sentezini ve IGF-1 etkinliğini artırır ve karsinogeneze yatkınlık oluşturur (81).

2.1.6.2.9. Kronik İnflamasyon

Prostat kanseri ile kronik inflamasyon arasında pozitif bir ilişki vardır. Enflamatuar hücreler, ekstraselüler matriksin anjiyogenezini indüklemek için tümör mikro çevresi içine büyüme faktörleri ve sitokinleri salgılar; salgılanan bu maddeler ise tümör invazyonu, metastazını artırmakta ve immünsüpresyona neden olmaktadır. Kronik inflamasyon, prostat kanserinin öncül lezyonu olan PIN geliştirebilen proliferatif inflamatuar atrofiye neden olur. E. Coli ve Pseudomonas türleri kronik inflamasyona yol açarak prostat karsinogenez sürecine katkı yapabilmektedir. Neisseria gonore, chlamydia trachomatis, trichomonas vaginalis ve human papilloma virüs gibi cinsel yolla bulaşan organizmalar da prostat kanseri gelişimi riskini artırabilmektedir (82,83).

2.1.6.2.10. İlaçlar

5a redüktaz inhibitörleri olan finasterid ve dutasterid, BPH tedavisi için etkili bir şekilde kullanılır. Thompson'ın çalışmasında 5a redüktaz inhibitörü olan finasterid kullanan kişilerde, 7 yıllık sürede prostat kanseri gelişim riskinin azaldığı bulunmuştur (80). Andriole'nin yapmış olduğu REDUCE çalışmasında, dutasterid kullanan kişilerde, 4 yıllık sürede prostat kanseri insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (84). Non steroid anti inflamatuar ilaçların (NSAID)

prostat kanserine etkisini inceleyen bir metaanalizde, NSAID'lerin prostat kanseri gelişimi riskini azaltabildiği ortaya konmuştur (85).

2.1.6.3. Prostat Kanserinde Tarama

Prostat kanserinde tarama, üroloji literatüründeki en tartışmalı konulardandır. PSA'nın tarama testi olarak 1980'lerin sonunda yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla prostat kanseri insidansında artış görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, PSA'nın tarama testi olarak kullanılmasının klinik olarak önemsiz prostat kanserlerinin yakalanma olasılığını artırdığı ve bu durumun birçok hastada aşırı tedavi uygulanmasına neden olduğu ortaya konmuştur (86,87).

PLCO (Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up) çalışmasında, 55-74 arası erkekler 6 yıl boyunca yıllık PSA ve 4 yıl boyunca yıllık dijital rektal muayene (DRM) ile taranmış ve 13 yıllık takipte tarama grubu ile kontrol grubu arasında mortalite oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (87). ERSPC (Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) çalışmasında, 55-69 yaş arası erkekler taranmış ve PSA eşik değeri olarak 3 ng/ml alınmıştır; çalışmanın 13 yıllık sonucunda PSA taramasının prostat kanserinde mortaliteyi az bir oranda da olsa azalttığı bulunmuştur; bunun yanında, taramanın hastaların önemli bir kısmında aşırı tedavi ve bunun sonucunda da morbiditeye yol açtığı vurgulanmıştır (88).

Avrupa Üroloji Dernegine (EAU) göre; prostat kanseri olduğundan şüphe edilen bir kişide, tarama testi olarak PSA bakılmadan önce, testin olası riskleri ve faydaları konusunda bilgilendirme yapılıp hastanın onayı alındıktan sonra testin uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Yine bu kılavuza göre yaşam beklentisi en az 10-15 yıl olan; 50 yaş üstü ve aile öyküsünde prostat kanseri olan 45 yaş üstü erkeklerde PSA testi yapılması önerilmektedir (89).

Prostat kanserinde, tarama yapmak için, tarama yapmayı düşündüğümüz kişi ile olası fayda ve riskleri konuşarak kişi bazında karar vermek uygun bir davranıştır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu, taramanın 45, Afrika kökenli Amerikanlarda ve BRCA 1-2 mutasyonu olanlarda ise 40 yaşında başlaması önermektedir. 45-75 yaş arası bu grupta bakılan PSA<1 ve DRM normalse 2-4 yıllık aralıklarla PSA ve DRM tekrarı, PSA, 1-3 arasında ve DRM normalse, 1-2 yıllık aralıklarla PSA ve DRM tekrarı, PSA>3 ve/veya DRM şüpheli olarak bulundu

ise prostat kanseri için ileri inceleme önerilmektedir. 75 yaş üstü kişilerde taramanın, minimal morbiditeli veya morbiditesi olmayan kişilerde yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bu yaş grubunda tarama yaptığımız kişide bakılan PSA>4 ve/veya DRM şüpheli ise ileri incelemeye gidilmesi önerilmiştir (90).

2.1.6.4. Patoloji

Prostat kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipini asiner adenokarsinom oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2016 yılında güncellenen prostat kanserinin histopatolojik sınıflaması tablo 1'de gösterilmiştir (91).

Tablo 1: Prostat kanserinin patolojik sınıflaması (WHO 2016)

Epitelyal Tümörler	***Mezenkimal Tümörler***
Glandüler Neoplaziler	1.Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör
1.Asiner adenokarsinom	2.Stromal sarkom
Atrofik	3.Leiomyosarkom
Psödohiperplastik	4.Rabdomyosarkom
Köpüksü	5.Leiomyom
Kolloid	6.Anjiosarkom
Taşlı yüzük hücreli	7.Sinovial sarkom
Onkositik	8.Enflamatuar myofibroblastik tümör
Pleomorfik dev hücreli	9.Osteosarkom
Sarkomatoid	10.Andiferansiye pleomorfik sarkom
2.Prostatik intraepitelyal neoplazi; yüksek grade	11.Soliter fibröz tümör
3.İntraduktal karsinom	12.Malign soliter fibröz tümör
4.Duktal adenokarsinom	13.Hemanjiom
Kribriform	14.Granüler hücreli tümör
Papiller	***Diğer Nadir Görülen Tümörler***
Solid	1.Kistadenom
5.Ürotelyal karsinom	2.Nefroblastom
Skuamöz Neoplaziler	3.Rabdoid tümör
1.Adenoskuamöz karsinom	4.Germ hücreli tümörler
2.Skuamöz hücreli karsinom	5.Berrak hücfeli adenokanser
Bazal Hücreli Karsinom	6.Melanom
Hematolenfoid Tümörler	7.Paragangliom
1.Diffüz büyük B hücreli lenfoma	8.Nöroblastom
2.Kronik lenfositik lenfoma/küçük lenfositik lenfoma	***Metastatik Tümörler***
3.Foliküler lenfoma	
4.Mantle hücreli lenfoma	
5.Akut myeloid lösemi	
6.B lenfoblastik lösemi/lenfoma	

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) atipik hücrelerle döşenmiş benign gland ve duktuslardan oluşur, düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Yüksek dereceli PIN prostat kanseri için prekürsor olarak kabul edilir. Özellikle, iki ve üzeri biyopsi odağında yüksek dereceli PIN saptandığında %30 oranında adenokarsinom eşlik etmektedir (92). Atipik asiner proliferasyon (ASAP) sıklıkla atipik proliferasyon gösteren ancak prostat kanseri kesin tanısı için gerekli kriterleri karşılamayan durumları ifade etmektedir. Klinik önemi, ASAP varlığına adenokarsinom eşlik etme oranının %40-60 olmasından kaynaklanmaktadır (93).

2.1.6.5. Prostat Kanserinde Tanı

PSA düzeyinin ölçümü, DRM ve transrektal ultrason (TRUS), prostat kanseri tanısında ilk aşamayı oluşturmaktadır. Multiparametrik MR (mpMR), prostat kanseri tanısı ve lokal evrelemesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ultrason eşliğinde alınan prostat biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi ise prostat kanserinin tanısında altın standarttır (89).

PSA'dan bağımsız olarak sadece şüpheli DRM ile prostat kanserlerinin %18'i tespit edilmektedir. DRM ile özellikle prostat bezinin posterior ve lateralindeki tümörler tespit edilebilmektedir. Bezin ulaşılamayan tarafında kalan ve palpabl olmayan T1 tümörler ise DRM ile tespit edilememektedir. DRM'de nodül, sertlik, asimetri gibi bulgular prostat kanserini düşündürür. Anormal DRM bulgusu tek başına, PSA normal olsa bile biyopsi endikasyonudur ve yüksek Gleason skoru ile ilişkilidir (94,95).

Glikoprotein yapısında bir serin proteaz olan PSA, prostat kanseri tanısında en sık kullanılan belirteçtir. Erişkin erkek serumunda ölçülen total PSA'nın büyük çoğunluğu alfa-1 kimotripsine bağlı olarak bulunurken %10-30'u serumda serbest halde bulunmaktadır (96). PSA'nın dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 2-3 gündür. Serum PSA düzeyi, prostat kanseri dışında; BPH, prostatit, üriner manipulasyonlar ve ilaç kullanımı gibi durumlara bağlı olarak da değişebilmektedir. PSA, kansere spesifik değil organa spesifiktir (97). Prostat kanser tanısını koyduracak net bir PSA değer aralığı mevcut değildir. Yüksek PSA değerleri, malignite ile daha fazla ilişkilendirilmekte olup, PSA değerlerinin düşük olduğu durumlarda da malignite tespit edilebilmektedir (98). PSA değerinin birçok parametreden etkilendiği ve tanı koyduracak net bir değerin olmaması nedeniyle, çeşitli ek parametreler de kullanılmaya başlanmıştır. Serbest/total PSA oranı (s/t PSA), PSA dansitesi, proPSA (Ppsa), PSA hızı (velositesi) (PSAV) ve PSA ikiye katlanma süresi (PSA-DT) gibi PSA ilişkili parametreler tanısal amaçlı ve hastalık progresyonunu öngörme amacıyla günümüzde kullanılabilmektedir (99).

TRUS, prostatın anatomik yapısının değerlendirilmesinde ve prostat hacminin hesaplanmasında kullanılır ayrıca prostat kanserindeki şüpheli odaklardan doğru şekilde biyopsi alınmasına yardımcı olur (100).

Multiparametrik MR, T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı anatomik sekanslarla fonksiyonel sekansların (dinamik kontrastlı MR, difüzyon ağırlıklı MR, MR spektroskopi) en az ikisinin kombine edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, mpMR'ın prostat kanseri için sensitivitesi %47, pozitif prediktif değeri %75 olarak saptanmıştır; fakat Gleason skoru (GS) ≥ 7 ve tümör boyutunun

> 1 cm olduğu durumlarda sensitivitesinin %80'e ulaştığı gösterilmiştir (101). Tanısal amaçlı olarak kullanımının dışında, lokal evreleme ve biyopsi yerinin tespiti için de faydalı olmaktadır (102). En önemli dezavantajı pahalı ve zaman alıcı bir tetkik olmasıdır. MpMR görüntülemesi için, raporlamada standardizasyonu sağlamak ve prostat kanseri şüpheli hastalarda lezyonu karakterize etme gücünü artırmak için PI-RADS skorlama sistemi kullanılmaktadır (103).

Prostat kanserinin kesin tanısı, prostat dokusundan alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi ile konulmaktadır. Günümüzde, bu amaçla TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi uygulanmaktadır (104). Ultrason kılavuzluğunda, transrektal olarak alınan biyopsi, histopatolojik inceleme için materyal elde etmekte standart olarak kullanılan bir yöntem olmuştur. TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi için prostat bezinin tabanı, ortası ve apeksinden toplamda en az 10-12 kor biyopsi alınması önerilmektedir. Biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak kanser derecelendirilmesi Gleason skorlaması ile yapılmaktadır. Evrelemede ise TNM evrelemesi kullanılmaktadır.

Patolog Dr. Donald Gleason tarafından 1960'lı yıllarda geliştirilen Gleason grade sistemi şu anda dünyada prostatik adenokarsinom için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şemasıdır. Bu sistemde tümör diferansiasyonu en iyiden en kötüye doğru ve 1'den 5'e kadar derecelenmiştir; 1, en iyi diferansiasyonu, 5 ise en kötü diferansiasyonu gösterir. Değerlendirilen dokudaki tümörü oluşturan en sık (birincil) grade ve ikinci en sık (ikincil) grade matematiksel olarak toplanır ve 2-10 arasında değişen bir rakam bulunur, bu değer Gleason skoru olarak isimlendirilir. Eğer kanser dokusunda tek paterne ait görünüm mevcut ise, mevcut patern hem primer hem de sekonder patern olarak yazılır. Değerlendirilen örnekte eğer üç patern birlikte mevcutsa en sık görülen patern, primer patern olarak yazılır ve ikinci patern ise yüksek dereceli olan patern olarak not edilir; tersiyer (üçüncü) patern ise ayrıca not edilir (105).

Total Gleason skorları 7 olan Gleason 3+4 ve Gleason 4+3 prostat kanserleri prognoz açısından farklılık göstermektedir. Gleason 4+3 kanser, 3+4'e göre daha kötü prognoza sahiptir (106). Benzer risk gruplarını bir arada toplamak, karışıklığı azaltmak ve risk gruplarının doğru tedaviye ulaşmaları konusunda klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla 2014 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından Gleason derecelendirme ve grup sistemi oluşturulmuştur (Tablo 2) (107).

Tablo 2: Gleason grade grubu (ISUP 2014)

Grade Grup 1	→	Gleason skoru ≤ 6
Grade Grup 2	→	Gleason skoru: 3+4=7
Grade Grup 3	→	Gleason skoru: 4+3=7
Grade Grup 4	→	Gleason skoru: 8
Grade Grup 5	→	Gleason skoru: 9-10

Prostat kanserinde genetik moleküler testler son yıllarda önem kazanmıştır. Prostat kanserinde oluşturulan risk grupları ve nomogramlar, tedavi kararı ile ilgili bize rehber olsa da progresyon riski ile ilgili belirsizlikler sürmektedir ve bu belirsizlik genetik moleküler testleri gündeme getirmiştir. Moleküler testlerin; aktif izlemden yana olan yeni tanı prostat kanseri hastalarının ve cerrahi sonrası adjuvan tedavi alması gereken hastaların seçiminde faydalı olduğu belirtilmektedir (90).

2.1.6.6. Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanserinin tedavisinin doğru planlanabilmesi ve progresyon riskinin tahmin edilebilmesi için hastalığın evresinin belirlenmesi önemlidir. Prostat kanserinin klinik evrelemesinde, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yayınlanan prognostik evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3-5). Bu evrelemede, primer tümörün durumu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazın (M) değerlendirildiği TNM evreleme sistemi, PSA ve Gleason skoru dikkate alınır (108).

Prostat kanserinin klinik evrelemesinde, DRM başta olmak üzere fizik muayene ve radyolojik görüntülemeler (Abdominopelvik MR, CT, Kemik sintigrafisi, PET/CT) dikkate alınır. Patolojik evreleme ise (pTNM) operasyonla çıkarılan dokunun histopatolojik incelemesinde dayanır. Patolojik evrelemede T1 evresi bulunmamaktadır.

Tablo 3: Prostat kanserinin klinik TNM evrelemesi (89)

Primer Tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T1	Klinik olarak palpe edilemeyen ve görüntülenemeyen tümör
T1a	TUR materyalinin %5'inde veya daha azında insidental saptanan tümör
T1b	TUR materyalinin %5'inden fazlasında insidental saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tanı alan tümör
T2	Prostatta sınırlı palpabl tümör
T2a	Bir lobun yarısında veya azında yer kaplayan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasında; ancak her iki lobda olmayan tümör
T2c	Her iki lobda bulunan tümör
T3	Fikse olmayan ve komşu yapılara invaze olmamış ekstraprostatik tümör
T3a	Ekstraprostatik uzanım(unilateral/bilateral)
T3b	Seminal vezikül tutulumu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül dışında komşu organ tutulumu
Bölgesel Lenf Nodları(N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz(M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Kemik
M1c	Kemik ve lenf nodu dışı diğer alanlar; kemik metastazı da olabilir

Tablo 4: Prostat kanserinin patolojik TNM evrelemesi

Primer Tümör(T)	
T2	Prostatta sınırlı tümör
T3	Ekstraprostatik tümör
T3a	Ekstraprostatik uzanım(unilateral/bilateral) veya mesane boynu mikroskobik invazyonu
T3b	Seminal vezikül tutulumu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül dışında komşu organ tutulumu
Bölgesel Lenf Nodları(N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz(M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Kemik
M1c	Kemik ve lenf nodu dışı diğer alanlar; kemik metastazı da olabilir

Tablo 5: Prostat kanserinin AJCC prognostik evrelemesi

	T	N	M	PSA(ng/ml)	Gleason derecesi
1	cT1a-c	0	0	<10	1
	cT2a	0	0	<10	1
	pT2	0	0	<10	1
2A	cT1a-c	0	0	≥10; <20	1
	cT2a	0	0	≥10; <20	1
	pT2	0	0	≥10; <20	1
	cT2b	0	0	<20	1
	cT2c	0	0	<20	1
2B	T1-2	0	0	<20	2
2C	T1-2	0	0	<20	3
	T1-2	0	0	<20	4
3A	T1-2	0	0	≥20	5 dışı
3B	T3-4	0	0	Herhangi	5 dışı
3C	Herhangi	0	0	Herhangi	5
4A	Herhangi	1	0	Herhangi	Herhangi
4B	Herhangi	Herhangi	1	Herhangi	Herhangi

EAU, lokal ve lokal ileri prostat kanserini biyokimyasal nüks riski açısından üç gruba ayırmaktadır. Bu gruplama için D'Amico risk sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: D'Amico risk sınıflaması

Düşük risk	**Orta risk**	**Yüksek risk**	
PSA< 10 ng/ml ve GS<7(ISUP Grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya GS=7(ISUP Grade 2-3) veya cT2b	PSA>20 ng/ml veya GS>7(ISUP Grade 4-5) veya cT2c	Herhangi PSA ve GS; cT3-4 veya cN+
Lokalize			**Lokal ileri**

EAU'ya göre; düşük riskli hastaların klinik evrelemesi yapılırken herhangi bir görüntüleme modalitesinin kullanılması önerilmemektedir (89). Orta riskli hastalarda baskın Gleason paterni 4

ise evrelemede, metastaz taraması için abdominopelvik bölgeye yönelik MR ve/veya BT ve kemik sintigrafisi önerilmektedir. Bu hastalarda, lokal evreleme için multiparametrik prostat manyetik rezonans (mpMR) önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda da benzer şekilde, lokal evreleme için mpMR, metastazlar için abdominopelvik MR ve/veya BT ve kemik sintigrafisi önerilmektedir. Kemik sintigrafisinde şüpheli aktivite tutulumları varlığında Ga-prostat spesifik membran antijen (PSMA) PET/BT veya kolin PET/BT faydalı olabilir. Lenf nodu evrelemesinde PET/BT rutin olarak önerilmemektedir; ancak orta ya da yüksek riskli hastalarda kolin ya da Ga-PSMA PET/BT istenebileceği ve Ga-PSMA PET/BT'nin nodal evrelemeye katkı sağlayabileceği belirtilmektedir. Kolin PET/BT görüntülemenin lenf nodu belirlemedeki spesifitesi yüksek olmasına rağmen (%92), sensitivitesinin (%62) düşük olduğu ortaya konmuştur. NCCN kılavuzunda, evrelemede PET/BT görüntülemenin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (90).

2.1.6.7. Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri; tümörün klinik evresi, risk grubu hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi göz önüne alınarak planlanmaktadır. Günümüzde tedavi yaklaşımları; hastadan beklenen yaşam süresine, hastanın performans durumuna, hastalığın lokalize, lokal ileri, metastatik olmasına, tedavilerin etkinlik, yan etki profillerine ve hastanın tercihlerine göre değişmektedir (3,89).

Lokalize prostat kanserinde uygun tedaviyi belirleyebilmek adına, risk sınıflamasına çok düşük ve çok yüksek risk grupları eklenmiş, orta risk grubu da favorable orta risk ve unfavorable orta risk olarak iki gruba ayrılmıştır (Tablo 7). Tedavi modalitesi seçiminde bu ayrım önem taşımaktadır.

Tablo 7: NCCN risk sınıflaması

<table>
<tr><th>Çok Düşük</th><th>Düşük</th><th colspan="2">Orta</th><th>Yüksek</th><th>Çok Yüksek</th></tr>
<tr><td rowspan="2">T1c, Grade grup 1, PSA<10 ng/ml, <3 biopsi kadran pozitif ve tutulu kadranlarda ≤ 50 tutulum, PSA dansitesi< 0.15 ng/ml/g</td><td rowspan="2">PSA< 10 ng/ml ve GS<7(ISUP Grade 1) ve T1-2a</td><td colspan="2">PSA 10-20 ng/ml veya GS=7(ISUP Grade 2-3) veya T2b, T2c</td><td rowspan="2">PSA>20 ng/ml veya GS>7(ISUP Grade 4-5) veya T3a ve yukarısı</td><td rowspan="2">Şunlardan en az biri; T3b,T4, Primer Gleason paterni 5, 2 veya 3 yüksek risk kriteri, Grade grup 4,5 olan >4 kor</td></tr>
<tr><td>FAVORABLE
1 orta risk kriteri,
Grade grup 1,2,
Bx kadranlarının %50'den azı pozitif</td><td>UNFAVORABLE
Şunlardan en az biri; 2-3 orta risk kriteri,
Grade grup 3,
Bx kadranlarının ≥ %50'si pozitif</td></tr>
</table>

2.1.6.7.1. Aktif İzlem

Aktif izlem yöntemi, düşük riskli hastalıkta, tedaviyi, tedavinin yan etkilerinden korunmak için hastalığın kür şansını kaybetmeyecek şekilde ertelemektir. Aktif izlemde amaç, klinik önemsiz kanserlerin gereksiz tedavisinin ve buna bağlı morbiditenin önlenmesidir (109,110). ProtecT (10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer) çalışmasında, 1643 prostat kanseri hastası, aktif izlem, RP ve gruplarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada, alınan hastaların çoğunu düşük risk hastalar, yaklaşık %20'lik bir kısmını ise orta risk hastalar oluşturmaktadır. 10 yıllık takip sonucunda gruplar arasında prostat kanserine bağlı mortaliteler arasında fark saptanmamış olup aktif izlem hastalarının %53'üne, hastalık progresyonundan dolayı radikal tedavi uygulanmıştır (111).

Aktif izlem grubuna alınma kriterleri; GS ≤ 6, biyopside iki ve daha az odakta ve her biyopsi spesmeninde ≤ %50 tümöral oluşumu olması, klinik evre T1c veya T2a olması, PSA < 10 ng/ml ve hastanın 10 yıldan fazla yaşam beklentisi bulunmasıdır. Aktif izlem, 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olan çok düşük risk hastalar ve düşük risk hastaların büyük bir kısmı için uygun bir yaklaşımdır ve bu yaklaşım sayesinde, bu hasta grubunun önemli bir bölümünü radikal tedavi ve onun yan etkilerinden uzak tutmak mümkün olmaktadır (112).

NCCN kılavuzuna göre, çok düşük riskli hastalar ve düşük riskli aktif izleme alınan hastalar 6 ayda bir PSA, yılda bir DRM, yıllık prostat biyopsisi ve gereğinde multiparametrik MR ile takip

edilir. Takipte; biyopsi sonucunda değişiklikler (Gleason derecesinde, tutulan kor sayısında ve oranında artış), PSA değişikliği (özellikle ikilenme zamanı < 3 yıl) ve hasta isteği durumlarında küratif tedaviye geçilir (90).

2.1.6.7.2. Bekle-Gör Yaklaşımı

Bekle-gör yaklaşımında amaç; mümkün olan en uzun süre tedaviden uzak durarak, palyatif tedavi gerektiren lokal veya sistemik metastazlar oluşana kadar hastaların izlenmesi prensibine dayanır. Bekle-gör yaklaşımı; agresif olmayan lokalize prostat kanserinde, sınırlı yaşam beklentisi olan yaşlı hasta grubunda bir seçenektir (89).

2.1.6.7.3. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi (RP), prostat dokusunun eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte eksize edilmesidir ve radyoterapi ile birlikte lokalize prostat kanserinde standart tedavilerin başında gelmektedir. RP'nin en önemli avantajı, prostat ve seminal vezikülün çıkarılması nedeniyle patolojik evreleme yapılabilmesidir. İleri yaş ile birlikte prostat kanserinden bağımsız nedenlere bağlı olarak mortalite arttığı için yaşam beklentisi en az 10 yıl olan hastalara hastalara uygulanmamalıdır ve tedavi için yaş sınırlaması bulunmamaktadır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) özellikle orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda RP ile birlikte uygulanabilmektedir. Lenf nodu tutulumu riski düşük olan hastalarda, PLND morbiditesinden kaçınmak, riski yüksek olan hastalarda genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulamak için, preoperatif lenf nodu tutulumunu öngören nomogramlar geliştirilmiştir (113). EAU kılavuzunda, düşük riskli hastalara PLND önerilmezken, yüksek riskli ve lenf nodu tutulum riski %5'ten fazla tespit edilen orta riskli hastada genişletilmiş PLND önerilmektedir (89).

RP, açık retropubik, açık perineal, laparoskopik ve robotik olarak yapılabilmektedir. Yapılan bir metaanalizde, robotik RP, laparoskopik RP'ye göre erektil fonksiyon ve idrar kontinansını koruma konusunda daha üstün bulunmuştur (114). RP sonrası erektil fonksiyonların devam etmesi, otonom kavernöz sinirlerin korunması ile sağlanır; bu sinirler prostatik kapsülün posterolateralinde yer alır. Cerrahi sonrası erektil fonksiyon daha iyi korunması isteniyorsa sinir koruyucu cerrahi uygulanabilir; fakat ekstrakapsüler yayılım riskinin yüksek olduğu durumlarda, onkolojik

kontrolün tam sağlanamama riskinden dolayı uygulanmamalıdır (115). Cerrahi teknikleri karşılaştıran başka bir çalışmada, yan etki profilleri konusunda seçilecek teknikten çok uygulayan cerrahın deneyiminin etkili olduğu vurgulanmıştır (116).

2.1.6.7.4. Eksternal Radyoterapi

Eksternal radyoterapi, RP için morbiditeleri olan hastalarda ve RP'ye göre daha az inkontinans ve erektil disfonksiyona neden olduğu için lokalize ve lokal ileri prostat kanseri tedavisinde tercih edilen bir küratif tedavi modalitesidir. Lokalize prostat kanserinde, eksternal radyoterapi ile tedavi başarısı ve sağkalım oranları yüksektir; dolayısıyla uzun dönem GIS, GÜS ve cinsel yan etkilerin takibi, hastaların yaşam kalitesini belirlemek adına önem taşımaktadır (89).

Lokalize prostat kanserinde küratif tedavi modalitesi olarak radyoterapi (eksternal radyoterapi, brakiterapi) veya RP seçiminde tedavi modalitelerinin yan etki profilleri, hastanın yaşam beklentisi, performans durumu, komorbiditeleri, hastalığın evresi ve risk grubu gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Lokalize prostat kanserinde, RP ile RT arasında biokimyasal kontrol ve sağkalım sonuçları açısından fark yoktur; fakat yan etki profilleri farklıdır. Erektil bozukluk ve idrar inkontinansı, cerrahi olan hastalarda daha sık görülürken, bağırsak yan etkisi ve ciddi alt üriner sistem semptomu eksternal radyoterapide daha sık görülmektedir; yaşam kalitesi skorları ise benzer bulunmuştur (117,118).

Lokalize prostat kanserine uygulanan küratif radyoterapide doz artırma çalışmalarında, doz artırımı ile biokimyasal kontrol ve progresyonsuz sağkalımda artış tespit edilmiştir (119-122); bununla birlikte lokalize prostat kanserinin radyoterapide doz artırımı yapmak normal doku ve organların aldığı dozda artışa neden olarak, radyoterapiye bağlı yan etkilerde artışa neden olabilmektedir (123-125). RTOG 0126 çalışmasında, doz eskalasyonu ile biokimyasal nüks ve uzak metastaz oranlarında anlamlı düşme tespit edilmiş olup yüksek doz uygulanan grupta geç ≥ grade 2 gis yan etki %21, güs yan etki %12 olarak bulunmuştur. Ayrıca geç dönem yan etkilerin çoğunun RT sonrası ilk 2 yıl içinde görüldüğü saptanmıştır. Çalışmalarda, prostat kanserine uygulanan radyoterapinin, düşük yan etki profiline sahip, güvenilir ve etkili bir küratif tedavi modalitesi olduğu ortaya konmuştur (126).

Eksternal radyoterapi uygulamalarında zaman içinde hastaların X-ray görüntüsü bazlı planlama sistemine dayalı 2D konvansiyonel radyoterapiden, hastaların BT görüntüsü bazlı

planlama sistemine dayalı 3D konformal radyoterapiye (3DRT) geçilmiştir. 3D radyoterapiden de volumetrik ark tedavisi (VMAT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi daha gelişmiş radyoterapi tekniklerine geçilmiştir. 2D konvansiyonel radyoterapi ile hedefe yakın normal doku ve organların korunması mümkün olamazken, 3DRT, YART ve VMAT teknikleri sayesinde normal doku ve organları daha iyi koruma mümkün hale gelebilmiştir. Prostat kanserinde eksternal radyoterapi tekniği olarak 3DRT'nin, 2D konvansiyonel radyoterapiye göre daha düşük yan etki profiline sahip olduğu saptanmıştır (127). Prostat kanserinde uygulanan farklı eksternal radyoterapi tekniklerini karşılaştıran çalışmalarda, YART'ın 3DRT'ye göre GIS yan etkilerde düşüş sağlayabildiği ortaya konmuştur (128,129). Son yıllarda radyoterapide artan şekilde kullanılmakta olan görüntü eşliğinde radyoterapi (IGRT), tedavi öncesinde ışınlamak istediğimiz hedef alanın görüntülenmesini sağladığından, normal doku ve organ korumasında önem taşımaktadır. Günümüzde, IGRT eşliğinde VMAT ve YART tekniklerini kullanmak dünyanın hemen her yerinde standart radyoterapi tekniği haline gelmiştir.

Lokalize prostat kanserinde, küratif eksternal radyoterapi için; düşük riskli hastalarda 74-78 Gy veya ılımlı hipofraksiyone RT, orta riskli hastalarda 76-78 Gy veya ılımlı hipofraksiyone RT ile kombine kısa dönem ADT (6 ay) veya eksternal RT ve brakiterapi kombinasyonu, yüksek riskli hastalarda ise, pelvik lenf nodlarının da tedavi alanı içine alınabildiği 76-78 Gy eksternal RT ile kombine uzun dönem ADT (2-3 yıl) veya eksternal RT, brakiterapi ve ADT kombinasyonu uygulanabilir (3,130).

2.1.6.7.5. Brakiterapi

Prostat kanserinde brakiterapi, radyoaktif kaynağın prostat dokusu içine yerleştirilmesi ile uygulanır. Düşük risk hastalıkta RP ile hastalığı kontrol oranları benzerdir; fakat RP'ye göre daha az idrar inkontinansı ve erektil disfonksiyona sebep olmaktadır. Eksternal RT'ye göre daha az gastrointestinal sistem yan etki; fakat daha fazla genitoüriner yan etkiye neden olmaktadır. İşlemin anestezi gerektirmesi ve akut üriner retensiyona sebep olabilmesi en önemli dezavantajlarıdır. Brakiterapinin, uluslar arası prostat semptom skoru ≤ 12, prostat volümü < 50 ml ve öncesinde transüretral prostat rezeksiyonu geçirmemiş hastalara uygulanması önerilmektedir. Transüretral prostat rezeksiyonu geçirmiş bir hastada brakiterapi uygulanması durumunda akut retensiyon, inkontinans ve progresif ED riski belirgin şekilde artmaktadır (130).

Lokalize prostat kanserinde brakiterapi, düşük ve orta riskte monoterapi olarak, orta ve yüksek riskte ise eksternal RT sonrası boost amacıyla uygulanabilmektedir (131). Brakiterapi, düşük doz oranlı (LDR) olarak İyot-125 veya Palladyum-103 ve Sezyum gibi radyoaktif çekirdekler kullanarak kalıcı implant şeklinde veya yüksek doz hızlı (HDR) olarak Iridyum-192 radyoaktif çekirdeğini kullanarak geçici implant şeklinde uygulanabilmektedir.

2.1.6.7.6. Androjen Deprivasyon Tedavisi

Androjen deprivasyon tedavisinde (ADT) amaç, testiküler androjenlerin sekresyonunu baskılamak veya dolaşımdaki androjenleri reseptör seviyesinde inhibe ederek serum testesteron düzeyinin kastre düzeye (< 50 ng/dl) gelmesini sağlamaktır. Lokalize prostat kanserinde; yaşam beklentisi düşük olan hastalar dışında, hiçbir zaman tek başına bir tedavi modalitesi olarak uygulanmamalıdır. ADT; androjen üreten organların cerrahi olarak çıkarılması (bilateral orşiektomi) veya medikal olarak hipotalamus-hipofiz-testis aksına müdahale ile androjen sentezinin durdurulması (Lüteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) agonistleri/ antagonistleri) veya androjen reseptör inhibisyonu yolu ile uygulanmaktadır. ADT; halsizlik, anemi, libido kaybı, erektil disfonksiyon, sıcak basması, kemiklerde zayıflama ve kemik kırıkları, vücut yağ oranında değişiklik, kas kitlesinde azalma, metabolik sendrom, kardiyovasküler yan etkiler gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Etki mekanizmalarına göre ADT amacıyla kullanılabilen ilaçlar şunlardır: Östrojenler; dietilstibestrol, LHRH agonistleri; goserelin, buserelin, löprolid, triptorelin, LHRH antagonistleri; abareliks, degareliks, anti androjenler; siproteron asetat, medroksiprogesteron asetat, nilutamid, flutamid, bikalutamid ve yeni nesil hormonoterapi ajanları; abirateron asetat ve enzalutamid (132).

Bilateral orşiektomi ya da cerrahi kastrasyon; lokal anestezi ile yapılabilen ve komplikasyon riski düşük bir cerrahi prosedürdür. Postoperatif 12. saatte kastrasyon seviyelerine ulaşılabilmektedir. Geri dönüşü olmayan bir yöntemdir.

Östrojenik ilaçlarla testosteron supresyonu yapılabilmekte ve bu tedavi kemik kaybına sebep olmamaktadır. Bu amaçla kullanılmış olan dietilstibestrolle yapılan çalışmalarda ciddi yan etkiler görüldüğünden bugün kullanılmamaktadır.

Antiandrojenler, prostat hücre çekirdeğinde reseptör düzeyinde testosteron ve DHT ile yarışarak antiandrojenik etkiye neden olurlar. Steroidal (siproteron asetat, megesterol asetat,

medroksiprogesteron asetat) ve non-steroidal (nilutamid, flutamid, bikalutamid) olarak 2 gruba ayrılır. Non steroidal antiandrojenlerini hepatotoksisite yapabilme risklerinden dolayı tedavi esnasında karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. Antiandrojenlerin tek başına kullanılmaları önerilmemektedir. Antiandrojenik etkili bir ilaçla, testesteron sentezini engelleyen bir ADT yönteminin kombine edilmesine maksimum androjen blokajı denir. Maksimal androjen blokajının da, yan etki profilinin artması ve sağkalıma katkısının olmaması nedeniyle ilk basamakta kullanımı önerilmemektedir. Enzalutamid ve darolutamid, reseptör affinitesi oldukça yüksek olan yeni nesil bir non-steroidal antiandrojenlerdir. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde dosetaksel öncesi veya sonrasında kullanılmaktadır (133).

LHRH agonistleri, kronik kullanımı ile LHRH down regülasyonu meydana gelmesini sağlayan ilaçlardır. Sonuçta, LH ve folikül stimülan hormon (FSH) sekresyonu ve buna bağlı olarak serum testosteron düzeyi azalır. ADT, günümüzde sıklıkla uzun etkili LHRH analogları vasıtasıyla uygulanmaktadır. Löprolid, goserelin ve triptorelin, günümüzde kullanımı olan LHRH agonistleridir. Serum testosteron düzeyi genellikle 2-4 haftada kastre düzeye iner. İlk enjeksiyondan sonra ilk birkaç gün içerisinde başlayıp bir hafta içinde sonlanan geçici bir LH ve FSH yükselmesi ile karakterize testosteron flare-up fenomenine sebep olmaktadır. Flare-up etkisi ile karşılaşmamak için tedaviye antiandrojen ile başlanmalı ve antiandrojene 1 ay devam edilmelidir.

LHRH antagonistleri, LHRH reseptörlerine doğrudan bağlanan; LH, FSH ve testosteron seviyelerinde hızlı düşüşe sebep olan ve flare up etkisine sebep olmayan ilaçlardır. Abarelix ve degarelix, LHRH antagonisti olarak etki eden ve ADT amacıyla kullanılabilen ilaçlardır.

Yeni nesil hormonoterapi ajanlarından olan abirateron asetat, sitokrom p 450 üzerinden 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini bloke ederek testesteron sentezini inhibe etmektedir. Bu etki ile mineralkortikoid sentezi de artar ve bu yüzden vücutta su ve tuz tutulumu olur. Abirateronun istenmeyen bu etkisi düşük doz kortikosteroidle engellenebilir; bu yüzden, abirateron düşük doz prednizonla beraber kullanılır. Özellikle, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde dosetaksel öncesi veya sonrasında kullanılmaktadır (134,135).

Lokalize prostat kanserinde, düşük ve favorable orta risk grubu hastalara ADT önerilmezken, unfavorable orta risk grubu hastalara kısa dönem ADT (4-6 ay), yüksek ve çok yüksek risk grubu hastalara ise uzun dönem ADT (1,5-3 yıl) önerilmektedir (3, 136-138). Risk gruplarına göre tedavi önerileri tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Lokalize prostat kanserinde risk gruplarına göre tedavi önerileri

Çok Düşük	Düşük	Orta		Yüksek, Çok yüksek
		FAVORABLE	UNFAVORABLE	
Yaşam beklentisi ≥ 10 yıl *Aktif izlem,* ERT / Brakiterapi / RP **Yaşam beklentisi < 10 yıl** Bekle ve gör	**Yaşam beklentisi ≥ 10 yıl** *Aktif izlem,* ERT / Brakiterapi / RP **Yaşam beklentisi < 10 yıl** Bekle ve gör	**Yaşam beklentisi ≥ 10 yıl** ERT / Brakiterapi / RP ± PLND **Yaşam beklentisi < 10 yıl** Bekle ve gör / ERT / Brakiterapi	**Yaşam beklentisi ≥ 10 yıl** ERT + ADT(4-6 ay) / ERT + Brakiterapi ± ADT(4-6 ay) / RP ± PLND **Yaşam beklentisi < 10 yıl** ERT + ADT(4-6 ay) / ERT + Brakiterapi ± ADT(4-6 ay)/ Bekle ve gör	**Yaşam beklentisi > 5 yıl veya semptomatik** ERT + ADT(1,5-3 yıl) / ERT + Brakiterapi + ADT(1-3 yıl) / RP + PLND ± gerekirse adjuvan RT ve/veya ADT **Yaşam beklentisi ≤ 5 yıl ve asemptomatik** Bekle ve gör / ERT / ADT

2.2. Radyoterapi

Kanserli kişilerin yaklaşık %50'sine, tedavilerinin bir aşamasında radyoterapi uygulandığı bildirilmektedir (139). Kanser hastalarında radyoterapi; primer, adjuvan, neoadjuvan, palyatif ve profilaktik amaçlarla uygulanabilmektedir.

2.2.1. Radyasyon ve Çeşitleri

Kararsız çekirdeklerin parçalanmaları sonucu, çevrelerine parçacık (alfa, beta, nötron) ve/veya elektromanyetik dalga (gamma) yayarak kararlı hale geçmelerine radyoaktivite denir. Yayılan bu parçacık veya dalgalara radyasyon adı verilmektedir. Radyoaktivite; doğal ve yapay olarak ikiye ayrılır. Bazı maddelerin, herhangi dış etki altında kalmaksızın kendiliğinden ışıma yapmasına doğal radyoaktivite denir ve bu elementler periyodik cetvelin atom numarası 81-92 bölgesinde yer alırlar. Radyoaktiflik özelliği bulunmayan elementlerin yüksek hızdaki parçacıklarla bombardıman edilerek radyoaktif hale getirilmesine yapay radyoaktivite denir. Uzun yıllar boyunca tedavide kullanılan Kobalt-60, Kobalt-59'un termal nötronlarla bombardımanı sonucu üretilmiş bir yapay radyoaktif elementtir (140).

Radyasyon, atom veya molekülden elektron koparıyorsa buna iyonlaştırıcı radyasyon adı verilir (Tablo 9). Radyoterapide tedavi amaçlı olarak kullanılan radyasyon tipi iyonlaştırıcı radyasyondur (140).

Tablo 9: Radyasyon çeşitleri

RADYASYON		
İYONLAŞTIRICI		İYONLAŞTIRICI OLMAYAN
PARÇACIK TİPİ	DALGA TİPİ	DALGA TİPİ
Alfa, Beta, Nötron	X ışını, Gamma ışını	Radyo Dalgaları, Mikrodalgalar, Kızılötesi Dalgalar, Görülebilir Işık

2.2.2. Radyobiyoloji

2.2.2.1. Radyasyonun Direkt ve İndirekt Etkileri

Vücudun %70'i su moleküllerinden oluştuğundan, radyasyon vücuda girdiğinde, en çok su molekülleri ile etkileşir ve ortaya radikaller çıkar. Bu radikallerin nükleik asitleri etkilemesi ile oluşan etkilere indirekt, radyasyonun nükleik asitlere direkt olarak etki etmesi ile oluşan etkilere direkt etki adı verilir (141).

X ışını ile yapılan tedavilerde radyasyona bağlı görülen etkilerin 2/3'ü indirekt, 1/3'ü ise direkt etki ile oluşmaktadır. Yüksek lineer enerji transferine sahip parçacıklarla yapılan tedavilerde (proton, nötron) etkinin daha büyük kısmı direkt yolla meydana gelmektedir (140).

2.2.2.2. Hücre Döngüsü ve Hücre Ölümü

Memeli hücreleri mitoz bölünme ile çoğalır ve bu bölünme sonucunda koromozom yapısı birbiriyle aynı olan 2 hücre meydana gelir. Ökaryotik hücre döngüsü; G1, S, G2 ve M (mitoz) evrelerinden oluşmaktadır. Hücreler bir bölünme sinyali almadıkları sürece hücre siklusunun G1,

G2, S ve M fazlarına girmezler ve istirahat fazı denilen G0 fazında beklerler. Dinlenme halindeki (G0) hücre, büyüme faktörleri tarafından stimüle edilerek hücre döngüsüne G1 fazına girer. Hücre G1fazında büyür, normal fonksiyonlarına devam eder ve DNA sentezi için hazırlanır. G1'den sonra gelen S fazı, DNA sentezinin gerçekleştiği evredir. S fazından sonra hücre G2 fazına girerek büyümeye devam eder ve bölünme için hazırlanır; son olarak M fazına giren hücre, bölünmesini tamamlar. Bölünme sürecinin ilerlemesi; G1, G2 ve M kontrol noktalarında denetlenmektedir. Normal hücre döngüsü 10-20 saat aralığında sürerken, bu süre tümör hücrelerinde daha kısadır. Hücrelerin radyasyona en duyarlı olduğu fazlar G2 ve M fazlarıyken, en dirençli oldukları faz S fazıdır.

Hücre ölümü; çoğalan hücrelerde bölünme yeteneğinin kaybı, çoğalamayan hücrelerde ise özel fonksiyon kaybı olarak tanımlanmaktadır. Radyasyona maruz kalan hücreler, mitotik ölüm, apoptoz, otofaji, nekroz, yaşlanma sonucu ölüm ve bystander ölüm gibi farklı süreçlerden biri veya birkaçı sonucu ölür. Radyasyona bağlı ölümün en sık sebebi ise hücre bölünmesinin engellenmesi sonucu gerçekleşen mitotik katastrof da denen mitotik ölümdür (140).

2.2.2.3. Radyasyon Hasarı

Memeli hücrelerinde, radyasyona bağlı gelişebilecek hasarlar 3'e ayrılmaktadır. Letal hasar; onarılamayan ve hücrenin ölümüne neden olan hasar türüdür. Genelde RT'nin direkt etkisi ile oluşur. Subletal hasar; onarımı gerçekleştirecek kadar süre olması durumunda onarılan aksi takdirde hücrenin ölümüne neden olan hasardır ve genelde RT'nin indirekt etkisi ile oluşur. Sağlıklı hücrelerin hasarı onarım kapasitesi tümör hücrelerinden fazladır ve bu onarımı yapabilmeleri için fraksiyonlar arasında en az 6-8 saat olmalıdır. Potansiyel letal hasar ise, RT sonrası hücrenin bulundukları ortam koşullarına bağlı olarak değişkenlik gösteren hasat tipidir. Bu tür hasarlar belli koşullarda onarılabilirken, belli koşullarda onarılamaz ve hücrenin ölümüne neden olur.

Radyasyonun insandaki etkileri somatik ve genetik etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Somatik etkiler, radyasyona maruz kalan kişide hayatı boyunca görülebilecek biyolojik etkilerdir. Prostat kanseri nedeniyle RT uygulanmış olan hastalarda görülebilen rektal kanama, dizüri gibi etkiler somatik etkilere örnektir. Genetik etkiler ise radyasyon etkisi ile meydana gelen mutasyonlar sonucu gelecek nesillerde meydana gelecek etkilerdir.

Radyasyona maruz kalan hücrelerde biyolojik etki görülmesi iki farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. Deterministik etki, belli bir eşik değerin üzerinde olan ve doz artışıyla etkinin şiddetinin arttığı etkidir. Stokastik etki ise belli bir eşik dozun olmadığı ve meydana gelme olasılığının dozla birlikte arttığı etkidir. Stokastik etkide, etkinin şiddeti doz ile artmaz. Radyasyona bağlı karsinogenez, stokastik etkiye örnek olarak verilebilir (140).

2.2.2.4. Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler

Radyoterapi uygulanırken amaç; tümörün kontrolünü sağlarken, normal doku veya organa mümkün olan en düşük dozu vermektir. Radyoterapiye bağlı yan etkiler, zamana göre akut, subakut ve kronik yan etkiler olarak sınıflandırılmaktadır.

Akut etkiler, tedavi sürecinin başından tedavi bitiminden sonraki 3 aya kadar görülebilen etkilerdir. Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda tedavi sırasında görülebilen sistit, noktüri radyoterapinin akut etkilerine örnek olarak verilebilir.

Subakut etkiler, tedavi bitiminden 3-6 ay arasında görülen etkilerdir. Toraks bölgesine radyoterapi almış hastalarda görülebilen radyasyon pnömonisi örnek olarak verilebilir (142).

Geç etkiler, radyoterapi bitiminden 6 ay sonrasında görülebilen etkilerdir. Geç etkiler, uzun yıllar sonra dahi görülebilmektedir. Akut etkiler büyük oranda geçiciyken, geç etkiler kalıcı olabilmektedir. Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi almış hastalarda akut GIS ve kronik GIS yan etkiler arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (143).

2.2.3. Radyoterapide Kullanılan Cihazlar

Geçmişte, içinde Co-60 veya Cs-137 gibi radyoaktif kaynak bulunan teleterapi cihazları kullanılmaktaydı; fakat içlerinde aktif kaynak olmasının yaratabileceği problemler yüzünden günümüzde bu cihazlar artık üretilmemektedir. Teleterapi cihazları yerlerini, teknolojik gelişime paralel olarak geliştirilen; doğrusal hızlandırıcılar (LİNAK), tomoterapi ve Cyber-knife, Gamma-knife gibi stereotaktik radyoterapi için üretilmiş cihazlara bırakmıştır.

LİNAK, günümüzde eksternal radyoterapi için en yaygın olarak kullanılan cihazlardır. Işınlama yapılacağı zaman, modülatör tarafından tetiklenen elektron tabancasından hızlandırıcı

tüpe elektronlar enjekte edilir. Uzunluğu 30-250 cm arasında değişen hızlandırıcı tüpün içindeki elektronlar RF güç kaynağı tarafından hızlandırılır. Hızlandırılan elektronlar metal bir hedefe çarptırılır ve bu yolla tedavide kullandığımız X ışınları üretilmiş olur. Üretilen X ışınları, cihazın gantri denen kısmından geçerek hastaya ulaşır. Gantri kısmında bulunan kolimatör sistemi; metal hedef, saçıcı filtre, düzenleyici filtre, primer, sekonder kolimatörler ve çok yapraklı kolimatörleri içerir. Çok yapraklı kolimatörler; YART ve VMAT gibi tekniklerin uygulanabilmesini sağlar (140,144).

2.2.4. Radyoterapide Planlama Teknikleri

Eskiden kullanılmakta olan 2 boyutlu radyoterapide ışınlanması istenen alanın genişliğine göre çoğu zaman kemik yapılar referans alınarak tedavi sahaları belirlenmekteydi. Bu yöntemle, alan içinde kalan riskli organlar istenmeyen dozlara maruz kalabilmekteydi. Teknolojik gelişmelere paralel olarak 3 boyutlu konformal radyoterapi ile 2 boyutlu tedavinin birçok dezavantajı ortadan kalkmıştır (15,144).

2.2.4.1. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

3DRT, hastanın BT ile tedavi pozisyonunda çekilen görüntülerine dayalı olarak yapılır. Konformal doz dağılımı, tümör kontrol olasılığını (TCP) maksimize ederken, normal doku komplikasyon olasılığını (NTCP) minimize etmeyi içerir. Konformal tedavi planlarında hedef hacmi kapsamak için şekillendirilmiş çok sayda tedavi alanı kullanılır. Doz dağılımının konformitesini sağlamak için bilgisayar kontrollü çok yapraklı kolimatör sistemleri ve kama filtreler, bloklar, bolus gibi ışın düzenleyiciler kullanılabilmektedir. Tedavi cihazlarına entegre görüntüleme sistemleri ile hastaların radyolojik görüntülerini tedavi odasında almak mümkün olmaktadır; buna görüntü eşliğinde RT denir. IGRT sayesinde, set-up ve organ hareketlerine bağlı olarak gerçekleşen tedavi hataları en aza indirilmektedir (140).

2.2.4.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Yoğunluk ayarlı radyoterapinin temel prensibi, hastanın farklı doğrultulardan gelen birçok ışın demeti ile tedavi edilerek hedef hacme yüksek doz verirken, normal organlara mümkün olan

en az dozu vermeyi sağlayan optimizasyon meydana getirmektir. Yoğunluk ayarlı radyoterapide, her bir alan kendi içinde daha küçük alanlara bölünerek ışınlanır. Küçük alanların ışınlanması, LİNAK cihazının kafasında bulunan ve kalınlıkları 0,25-0,5 cm arası değişen çok yapraklı kolimatörler sayesinde mümkün olmaktadır. Birçok küçük alanlardan oluşan tedavi alanları sayesinde tümörün şekline ve yoğunluğuna uygun şekilde daha hassas tedavi olanağı oluşur. 3DRT ile karşılaştırıldığında özellikle konkav ve karmaşık tümörlerde normal doku bölgesinde daha keskin doz düşüşü meydana getirebilmektedir. LİNAK cihazının özelliklerine bağlı olarak kliniklerde farklı YART teknikleri uygulanabilmektedir.

Işın demetinin yoğunluğunun ayarlanma şekline göre ileri ya da ters olarak planlama yapılmaktadır. İleri planlama, 3DRT'de kullanılır ve planlayan kişi, ışın demetinin yoğunluğunu kendisi belirlemektedir. Ters planlama ise YART için kullanılan planlama şeklidir, bu teknikte tedaviyi planlayan kişi tarafından plan optimizasyon kriterleri belirlenir ve planlama bilgisayarındaki ters planlama algoritması kullanılarak tümör için hedeflenen doz dağılımını sağlanmaya çalışılır (140,144).

2.2.4.3. Volumetrik Ark Tedavisi

Volumetrik ark tedavisi; bir ark yörüngesinden çok sayıda ışın yönü içerir ve bu teknikte gantrinin dönüşü sırasında doz gönderilir. Bazı durumlarda VMAT'ta birden fazla ark kullanılır. Tedavi alanı, YART tekniğinde olduğu gibi alt alanlara bölünerek yoğunluk ayarlaması yapılır. Gantri döndüğünde doz hızı, ışının şekli ve dönüş hızı gibi 3 ana parametre değişir bu şekilde yoğunluk modülasyonu yapılabilir (140).

2.2.5. Doz Hacim Histogramı ve Dozimetrik Tanımlar

Doz hacim histogramı (DVH); 3D planın analiz edilebilmesi için gereken dozimetrik bilgilerin daha kolay anlaşılır formatta sunulmasını sağlamaktadır. Diferansiyel ve kümülatif olmak üzere 2 çeşit DVH vardır. Kümülatif DVH, ışınlanacak alanın doz kapsamının ve riskli organların alacağı dozların belirlenmesi konusunda yaygın biçimde kullanılmaktadır. Kümülatif DVH'te, x ekseninde doz yazılmaktadır ve y eksenindeki her bir dilim x ekseninde belirtilen doza eşit veya daha fazla doz alan hacim veya hacim yüzdesine karşılık gelmektedir.

Yapılan bir radyoterapi planını değerlendirirken kullanılan ve baz alınan dozimetrik tanımlar mevcuttur; bu dozimetrik tanımlar şunlardır:

-Vx: İlgili organın x dozunu alan hacminin, organ hacmine yüzdesini ifade eder. X yerine 40, 45, 50 gibi herhangi bir değer yazılabilir. Örnek vermek gerekirse; mesane için V40 dediğimizde 40 Gy alan mesane hacminin, tüm mesane hacmine yüzdesi anlaşılır. Vx (cc) dendiğinde ise x dozunu alan hacim anlaşılır.

-D90: İlgili organın hacminin %90'ını kapsayan doz

-Dmax: Maksimum doz

-Dmin: Minimum doz

-Dmean: Ortalama doz

2.2.6. Radyoterapide Hacim Tanımlamaları

Radyoterapide, tedavimizi tanımlamak, kayıt altına almak ve raporlamak için hedef ve korunacak yapıların tanımlanması gereklidir. Tedavi ettiğimiz kanser tipine ve evresine göre hedef hacimler ve tedavi dozları değişmektedir. Radyoterapide merkezler arası ortak dil oluşturabilmek amacıyla ICRU (International Commission on Radiation and Measurements) tanımları kullanılır. Gelişen teknolojilerle birlikte ICRU, farklı tedavi şekilleri için doz ve hacim tanımları yapmıştır. Günümüzde, eksternal radyoterapide, 1993 yılında yayınlanan ICRU 50 ve 1999 yılında yayınlanan ICRU 62 tanımlamaları kullanılmaktadır (145). Bu tanımlar şunlardır:

-GTV (Gross tumor volume): Görülebilir, palpe edilebilir ve/veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir hastalık olarak tanımlanır. Primer tümör için (GTV-T), lenf nodları için (GTV-N) ve uzak metastaz için (GTV-M) ayrı ayrı tanımlanabilir.

-CTV (Clinical target volume): Tanımlanabilir tümör hacmini ve subklinik hastalık alanını içeren bir tanımlamadır. CTV'nin belirlenmesinde klinik ve patolojik özellikler belirleyicidir.

-ITV (Internal target volume): Tedavi boyunca fizyolojik hareketler (solunum, yutkunma, bağırsak hareketleri, mesane ve rektum doluluğu vs) nedeniyle CTV'ye marj verilmesi ile oluşturulan bir tanımlamadır. Verilen bu marja da internal marjin (IT) denmektedir. Yani; ITV: CTV + IM.

-PTV (Planning target volume): ITV'ye hasta hareketleri ve set-up hatalarını da içine alan yeni bir marj eklenmesiyle elde edilir. Verilen bu marja, set-up marjı (SM) denir. Yani; PTV: CTV + IM + SM. Radyoterapi uygulayacağımız alana ve korumamız gereken normal organlara göre PTV oluştururken her yönde eşit marj verilmeyebilir.

-TV (Treated volume): Tanımlanan tedavi dozunu alan hacimdir. Teorik olarak PTV ile aynı olması gerekir; fakat günümüzde kullanılan tedavi teknikleri ile bu mümkün olmayabilir. Tedavi volümü genelde PTV'den daha büyüktür.

-IV (Irradiated volume): Radyasyon verilen hacim. Işınlanan volüm her zaman tedavi volümünden geniştir ve tedavi tekniğine göre değişmektedir.

-OAR (Organs at risk): Tedavi alanı içinde kalarak, tedavi planlamasını etkileyen korunması gereken organ ve dokulardır. Mesane, rektum, penil bulb, kalın bağırsak prostat kanseri radyoterapisinde OAR olarak belirlediğimiz yapılara örnek olarak verilebilir.

-PRV (Planning organ at risk volume): Tedavi boyunca organ hareketleri ve set-up hataları gibi nedenlerle, hedef hacimde olduğu gibi riskli organ hacimleri ve konumlarında da değişiklik olur. O yüzden riskli organ hacimlerine IM ve SM eklenerek PRV oluşturulur.

2.2.6.1. Prostat Kanseri Radyoterapisinde Hacim Tanımlamaları

Lokalize prostat kanserinde hedef hacimler prostat, seminal vezikül ve lenf nodlarını içerir. Düşük risk hasta grubunda seminal vezikülün hedef hacim içine alınması önerilmezken, orta ve yüksek hasta grubunda seminal vezikülün en az 2 cm'lik proksimal kısmının hedef hacmimiz içine alınması önerilmektedir. Prostat kanserinde riskli lenf nodu grupları; obturator, eksternal iliak, internal iliak, presakral ve distal ana iliak lenf nodlarıdır. Lenf nodu tutulum riskini öngören Roach formülünce ((PSA) x 2/3 + (GS – 6) x 10) hesaplanan değer %15'in üstünde bulunursa lenf nodu ışınlaması uygulanabilmektedir.

Prostat kanserinde çizilmesi gereken normal organlar; mesane, rektum, penil bulb, bağırsaklar ve femur başlarıdır. Özellikle prostata yakın komşuluğu olan rektum ve mesanenin aldığı dozları istediğimiz aralıkta tutmak zor olabilmektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak; Marmara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, 7.9.2018 tarihli, 09.2018.584 protokol numaralı etik kurul onayı ile retrospektif olarak yürütülmüştür.

Lokalize prostat kanseri nedeniyle, Marmara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2014-2019 yılları arasında küratif radyoterapi uygulanan ve tedavi sonrasında en az 6 aylık takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Lenf nodu pozitifliği olan, uzak metastazı olan, daha önce RT uygulanmış veya prostat kanseri nedeniyle operasyon öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

2014 ve sonrasında lokalize prostat kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalar; NCCN risk sınıflarına göre; düşük, orta, yüksek olarak risk sınıflarına ayrıldı. Hastaların poliklinik takiplerinde not edilen GIS ve GÜS yan etkileri Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) morbidite skalasına (Tablo 10-11) (146), cinsel yan etkiler ise Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 yan etki skalasına göre derecelendirildi (Tablo 12). Tedavi başından, bitişinden 3 ay sonraya kadar görülen yan etkiler akut, tedavi bitiminden 6 ay ve daha sonrasında görülen yan etkiler kronik yan etki olarak isimlendirildi. Risk grupları arasında, dozimetrik veriler ve akut, kronik yan etkiler açısından farklılık olup olmadığı analiz edildi.

Tablo 10: RTOG akut yan etki derecelendirme sistemi

RTOG AKUT YAN ETKİ DERECELENDİRME SİSTEMİ	
GÜS	**GIS**
1: Tedavi gerektirmeyen, idrara çıkma sıklığında artış veya dizüri	1: Tedavi gerektirmeyen, barsak hareketlerinde değişiklik veya rektal rahatsızlık hissi
2: İdrara çıkma sıklığında artış(saatte < 1 kez) veya ilaç yazılan dizüri	2: İlaç yazılan ishal, ağrı şikayeti veya bez gerektirmeyen akıntı şikayeti
3: İdrara çıkma sıklığında belirgin artış(saatte ≥ 1 kez) veya narkotik gerektiren dizüri veya aşikar hematüri	3: Parenteral destek gerektiren ishal veya bez gerektiren akıntı şikayeti
4: Transfüzyon gerektiren hematüri, ülserasyon veya nekroz	4: Transfüzyon gerektiren kanama, obstrüksiyon, fistül veya perforasyon

Tablo 11: RTOG geç morbidite derecelendirme sistemi

RTOG GEÇ MORBİDİTE DERECELENDİRME SİSTEMİ
1: Tedavi gerektirmeyen hafif semptomlar
2: Lokal - noninvaziv tedavi ile düzelen, günlük hayatı belirgin etkilemeyen semptomlar
3: Acil müdahale gerektirmeyen ciddi semptomlar; hastane yatışı gerekebilir
4: Hayatı tehdit eden durumlar; acil müdahale gerekebilir
5: Yan etkiye bağlı ölüm

Tablo 12: CTCAE v5.0 erektil disfonksiyon skalası

CTCAE Erektil Disfonksiyon Skalası
1: Tedavi gerektirmeyen, erektil fonksiyonda azalma
2: Tedavi gerektiren erektil fonksiyon problemi
3: Tedaviye rağmen düzelmeyen erektil disfonksiyon

3.1. Radyoterapi

Radyoterapi için kabul edilen tüm prostat kanseri hastaları; hastalığın süreci, tedavi sürecindeki işleyiş, gelişebilecek yan etkiler ve tedavi sırasında nelere dikkat edilmesi gerektiği ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Prostat kanseri radyoterapisindeki süreci ve tedavi

sürecinde beslenme konusunda dikkat nelere dikkat edilmesi gerektiğini anlatan formlar tüm hastalarımıza verildi.

Tedavi ettiğimiz tüm hastalar 2 farklı LİNAK cihazından birinde tedaviye alınmışlardır. Bunlar; Eclipse v11 planlama sistemini kullanan Varian firmasının üretmiş olduğu Trilogy cihazı ve Monaco v5.10 planlama sistemini kullanan Elekta firmasının üretmiş olduğu Synergy cihazıdır.

3.1.1. Simülasyon

Hastalar, kliniğimiz protokollerine uygun olarak; supin pozisyonda, rektum boş ve mesane dolu bir şekilde simüle edildi. Bunu sağlamak için hastalara; işlem öncesinde tuvalete çıktıktan sonra, 1-1,5 saat içinde yaklaşık 1,5 litre su içmeleri söylendi. Rektumda istenen boşluk sağlanmadığı takdirde, laksatif tedavisinden sonra simülasyon uygulandı. Intravenöz kontrast madde yüksek risk hasta grubunda verildi. Simülasyon BT taraması için 3 mm'lik kesit kalınlığı kullanıldı. BT, tüm pelvisi içerecek şekilde tarandı. İmmobilizasyon için tüm hastalarda diz altlığı kullanıldı.

3.1.2. Kontürleme

3.1.2.1. Normal Organların Kontürlenmesi

Prostat kanserinde kliniğimiz protokollerince çizilen normal organlar; mesane, rektum, penil bulb, bağırsaklar ve femur başlarıdır. Çalışmamızda, çizilen bu kontürler retrospektif olarak değerlendirilip gerektiği takdirde RTOG önerilerine göre revize edildi. Bu yapılara ilaveten bulbomembranöz üretra ve anüs de kontürlendi. Çizdiğimiz tüm kontürler, sagittal ve koronal kesitlerde kontrol edildi ve gerekli düzeltmeler yapıldı. PTVmax, PTVmean, PTVmin, rektum için V40, V50, V60, V65, V70, V75; mesane için V40, V50, V65, V75; penil bulb için D90, bulbomembranöz üretra için V72, V74, V76; anal sfinkter için V30, V45, V53, Dmax ve bağırsak için V45 (cc) dozimetrik verileri elde edildi. Risk grupları arasında dozimetrik parametreler açısından anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi. Mesane ve üretraya ait dozimetrik verilerle GÜS yan etkiler, rektum ve bağırsağa ait dozimetrik verilerle GIS yan etkiler, anüse ait dozimetrik

verilerle anal yan etkiler, penil bulb dozimetrik verisi ile cinsel yan etki arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Rektum: Kranialde kıvrım yapıp sigmoid kolona dönüştüğü yerden, kaudalde iskial tüberosite seviyesinde anüse bağlanana kadar olan kısım kontürlendi. Rektumun distalinde kalan kısım da anüs olarak kontürlendi.

Femur başları: Aşağıda küçük trochanterden itibaren yukarıda femur başının göründüğü son kesite kadar kontürlendi.

Penil bulb: Gözyaşına benzer şekli olan ve penis kökü seviyesinde yer alan penil bulb, genitoüriner diyaframın kaudalinde ve prostatik apeksin 1-1,5 cm altında yer alacak şekilde kontürlendi.

Üretra: Üretranın çiziminde, Kataria'nın prostat kanseri radyoterapisi uygulanan hastalarda üretral kontürleme ile ilgili çalışmasından faydalanıldı (152). Prostatik, membranöz, bulbar ve penil üretra olmak üzere olarak 4 anatomik kısma ayrılmaktadır. Mesaneden çıktıktan sonra, prostatın içinde seyreden kısmına prostatik üretra denir. Prostatik üretra genel olarak prostatın arka santral bölgesinde yer almaktadır ve T2 MR görüntülemede hiperintens görünmektedir. Membranöz üretra, prostatik üretradan sonra gelen ve ürogenital diyafram içinde seyreden yaklaşık 1 cm'lik kısımdır. Bulbar üretra, penis kökünde seyreder ve ürogenital diyafram kaudalinden başlayıp penoskrotal kavşağa kadar devam eder. Üretranın en distal bölümü olan penil üretra penoskrotal kavşaktan sonra üretranın çıkışına kadar olan kısmını oluşturur. Çalışmamızda, membranöz ve bulbar üretra kısımları kontürlendi. Pelvik MR görüntüleri olan hastalarda, MR görüntülemede üretra daha net seçildiğinden füzyon yaparak kontür yapıldı. MR görüntüleri olmayan hastalarda ise; prostatik ve penil kısımda üretranın tespit edilebildiği yerlerde üretrayı çizip sonrasında bu çizimi yukarı ve aşağı kesitlere doğru, üretral anatomiyi ve üretra ile ilgili çalışmaları dikkate alarak devam ettirmek suretiyle üretral kontür elde edildi. Daha sonrasında ise kontürlenmiş olan bulbomembraböz üretranın dozimetrik verileri elde edildi. Şekil 4'te, düşük riskli hastada BT görüntülemede üretral kontür örneği gösterilmiştir.



Şekil 4: BT'de üretral kontür örneği

3.1.2.2. Hedef Hacimlerin Kontürlenmesi

Düşük risk: Prostat, GTV olarak kontürlendi.

Orta risk: Prostat GTV olarak, seminal vezikül CTV-tümör olarak kontürlendi.

Yüksek risk: Prostat GTV olarak, seminal vezikül CTV-tümör olarak kontürlendi. Kliniğimiz protokollerine göre, Roach formülünde lenf nodu tutulum riski > %15 olan hastaların lenf nodu bölgeleri de tedavi alanına dahil edildi. Lenf noduna tedavi alan hastalarda; obturator, eksternal iliak, internal iliak, presakral ve distal ana iliak lenf nodu alanları CTV-lenf nodu olarak kontürlendi.

GTV ve CTV çizildikten sonra GTV ve CTV tümör yapılarına; apikal bölgeye 1 cm, arkada rektumla komşuluk yapan bölgeye 0,7 cm ve diğer tüm yönlere 1,2 cm olmak üzere marj verilerek PTV oluşturuldu. Yüksek risk hasta grubunda CTV-lenf noduna her yönde 0,7 cm marj verilerek PTV-lenf nodu oluşturuldu.

3.1.3. Radyoterapi Dozu

Düşük risk: GTV'ye marj vererek oluşturduğumuz PTV'ye 74 Gy/37 fraksiyon, 76 Gy/38 fraksiyon veya 78 Gy/39 fraksiyon doz şemalarından biri uygulandı.

Orta risk: GTV'ye marj vererek oluşturduğumuz PTV-prostat için 76 Gy/38 fraksiyon veya 78 Gy/39 fraksiyon doz şemalarından biri uygulandı. GTV ve CTV'yi (prostat + seminal vezikül) toplayıp marj vererek oluşturduğumuz PTV'ye, 54 Gy/27 fraksiyon doz tanımlandı.

Yüksek risk: GTV'ye marj vererek oluşturduğumuz PTV-prostat için 78/37 fraksiyon uygulandı. GTV ve CTV'yi (prostat + seminal vezikül) toplayıp marj vererek oluşturduğumuz PTV'ye, 54 Gy/28 fraksiyon; PTV-lenf nodu bölgesine ise 46 Gy/28 fraksiyon doz tanımlandı.

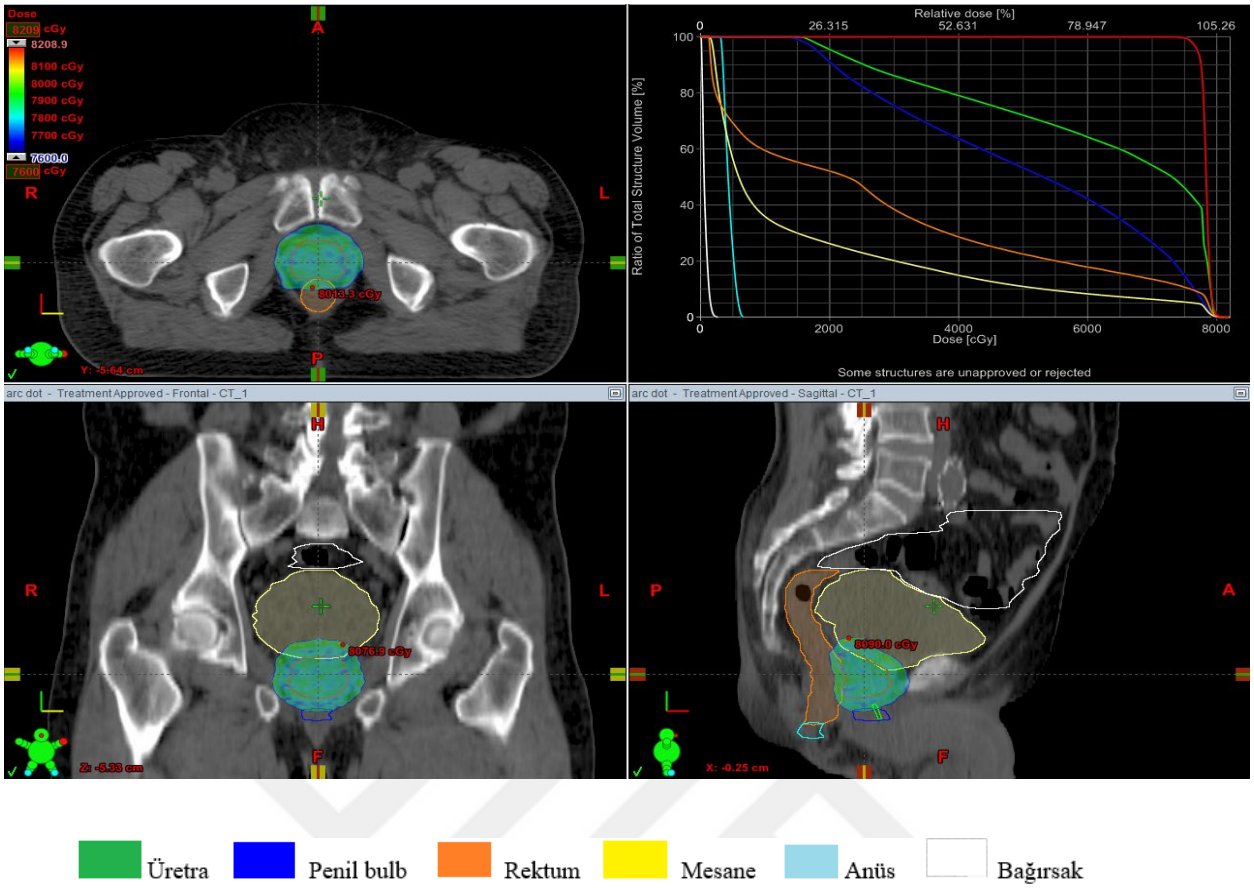
3.1.4. Planlama, Tedavi

Tüm hastalar, VMAT tekniği ile planlanmıştır. Orta risk hasta grubunda concomitant boost tekniği, yüksek risk hasta grubunda ise simültane integre boost (SIB) tekniği uygulandı. Plan değerlendirmesinde; normal organların aldığı doz – hacim verileriyle, radyoterapiye bağlı ortaya çıkabilecek tahmini toksisite riskini belirten, The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) grubunun yayınlamış olduğu doz limitlerine (Tablo 13) (147) dikkat edildi. Düşük, orta ve yüksek risk gruplarından birer hastanın DVH'leri şekil 5,6 ve 7'de gösterilmiştir.

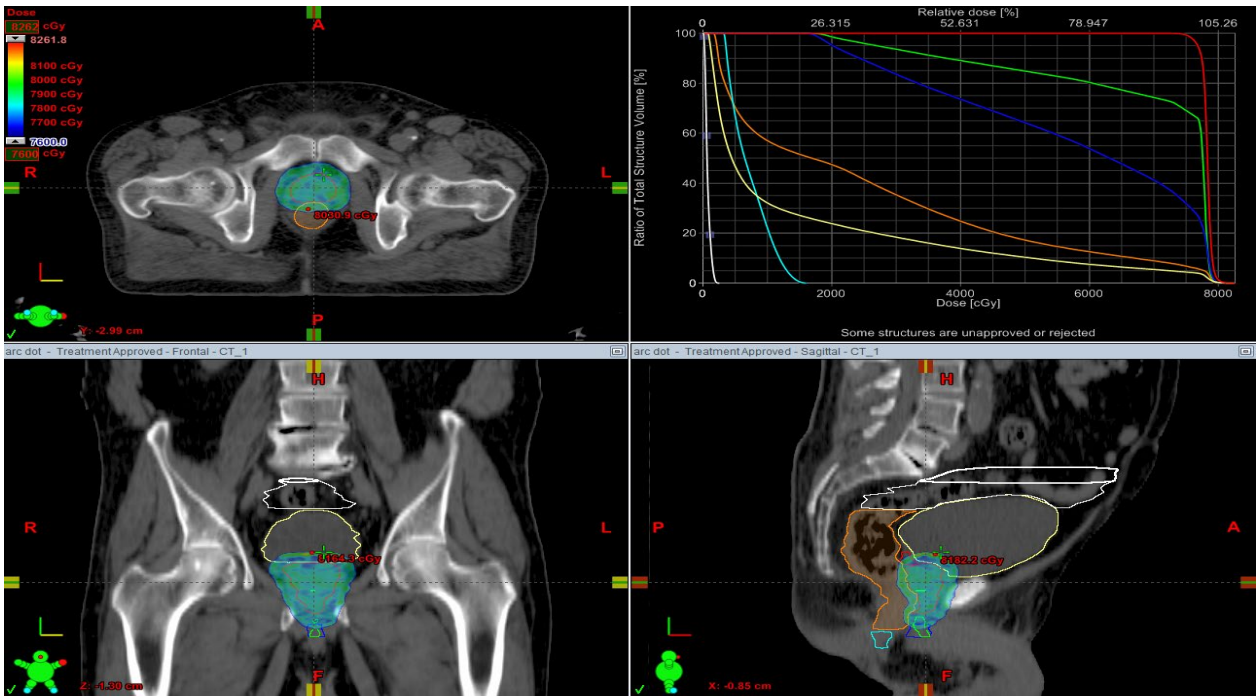
Tüm hastalar, IGRT eşliğinde tedaviye alındı. IGRT için, günlük cone beam BT (CBCT) kullanıldı. CBCT görüntülemede rektum veya mesanede istenen boşluk ve doluluk durumu saptanmadı ise hastalar uygun tedavi sonrası (laksatif, spazmolitik vs) radyoterapiye alındı. Bu şekilde, organ hareketlerine bağlı hataları en aza indirmek hedeflendi.

Tablo 13: QUANTEC doz önerileri

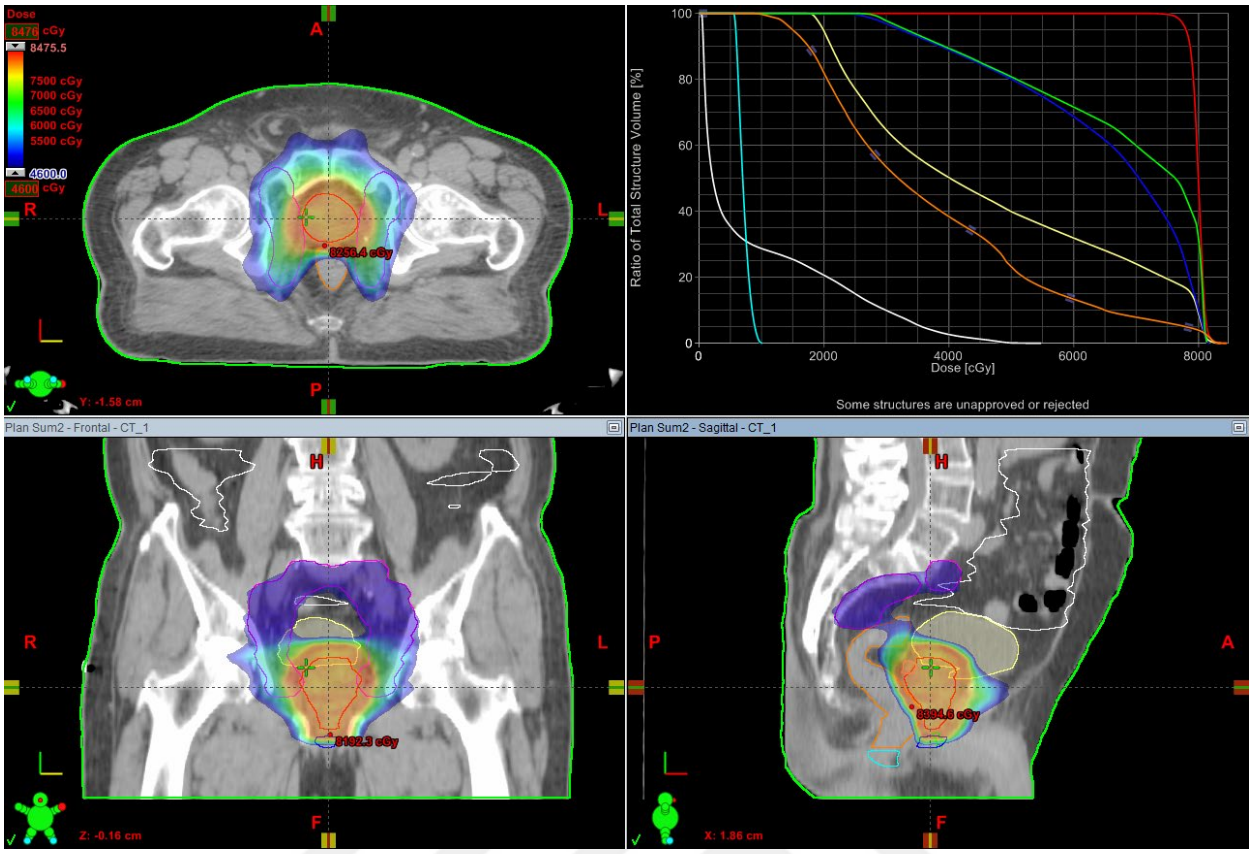
			ORAN(%)
REKTUM	Grade ≥ 2 geç toksisite	V50 < %50	< 15
	Grade ≥ 3 geç toksisite		< 10
	Grade ≥ 2 geç toksisite	V60 < %35	< 15
	Grade ≥ 3 geç toksisite		< 10
	Grade ≥ 2 geç toksisite	V65 < %25	< 15
	Grade ≥ 3 geç toksisite		< 10
	Grade ≥ 2 geç toksisite	V70 < %20	< 15
	Grade ≥ 3 geç toksisite		< 10
	Grade ≥ 2 geç toksisite	V75 < %15	< 15
	Grade ≥ 3 geç toksisite		< 10
MESANE	Grade ≥ 3 geç toksisite	V65 ≤ %50	
		V70 ≤ %35	
		V75 ≤ %25	
		V80 ≤ %15	
PENİL BULB	Cidd erektil disfonksiyon	D90 < 50	< 35
		D60-70 < 70	< 55



Şekil 5: Düşük risk grubuna ait bir hastanın planlama örneği



Şekil 6: Orta risk grubuna ait bir hastanın planlama örneği



Şekil 7: Yüksek risk grubuna ait bir hastanın planlama örneği

3.2. Takip

Tüm hastalar, radyoterapi esnasında haftalık kontrollerde takip edildi, bu kontrollerde yan etkileri not edildi ve gerekli görülen tedaviler uygulandı. Tedavi sonunda tüm hastaların total PSA ve total testosteron değerleri görüldü. Hastalar, tedavi bitiminden 2 yıl sonraya kadar 3 ayda 1, 2-5 yıl arası 6 ayda 1, 5 yıldan sonra yıllık kontrollere çağrıldı. RT sonrası takiplerde, hastaların yan etkileri not edildi, RTOG ve CTCAE v2.0 skalasına göre derecelendirildi; ayrıca total PSA, total testosteron tetkikleri görüldü. Gerekli görülen hastalara DRM uygulandı.

3.3. İstatistik

İstatistiksel yöntem olarak, Kolmogrov-Smirnov testi ile sürekli rassal değişkenler olan dozimetrik verilerin normal dağılım testi yapıldı. Risk gruplarının dozimetrik ölçüm ortalama

karşılaştırmalarında ve dozimetrik verilerle yan etkiler arasında ilişki olup olmadığının analizinde Tek Yönlü ANOVA (F-testi) testi kullanıldı. F testi sonucunda istatistiksel anlamlılık elde edilmesi durumunda, hangi grup ortalamasının diğerinden farklı olduğunu saptamak için risk grupları varyanslar eşit olduğunda Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, varyanslar eşit olmadığı durumda ise Tamhane T2 çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar arasında akut, kronik yan etkilerin karşılaştırılması için ki kare testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi. Analizler SPSS 22.0 ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız için; 27 düşük risk, 30 orta risk, 30 yüksek risk prostat kanseri hastası olmak üzere toplam 87 hasta analiz edildi. Hastaların yaş ortalması 69 (50-86); düşük risk grupta 67, orta risk grupta 70, yüksek risk grupta ise 71 olarak bulundu. Hastaların RT öncesi ortalama PSA'sı 25,1 (0,9-339); düşük risk grupta 5,5, orta risk grupta 10,7, yüksek risk grupta 57,3 olarak bulundu. Düşük risk grupta 5 hastaya (%18,5) ADT uygulandı ve bu hastaların tamamında ADT süresi 3 ay idi. Bu hasta grubunda ADT, neoadjuvan olarak RT öncesi prostat hacmini küçültmek için uygulandı. Orta ve yüksek risk hasta grubundaki tüm hastalara ADT uygulandı. Orta risk hasta grubunun tamamına 6 ay, yüksek risk hasta grubuna ise medyan 43 ay (15-72) olarak uygulandı. Medyan RT dozu 76 Gy (74-78 Gy) olarak saptandı. Düşük ve orta risk grubunda medyan RT dozu 76 Gy iken, yüksek risk grubunda 78 Gy idi. Ortalama takip süresi 38,2 (6-66) ay olarak saptandı. Hasta ve tedavi özellikleri tablo 14'te gösterilmiştir. Bakılan dozimetrik verilerin tüm hasta grubunda ve düşük, orta, yüksek risk gruplarında ortalaması tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Hasta ve tedavi özellikleri

	Tüm hastalar	**Düşük risk**	**Orta risk**	**Yüksek risk**
Hasta sayısı	87	27	30	30
Takip	38,2 ay (6-66)	31,7 ay (6-63)	36 ay (7-66)	46,2 ay (14-62)
Yaş	69(50-86)	67(53-79)	70(58-77)	71(50-86)
PSA	25,1(0,9-339)	5,5(0,9-9,2)	10,7(3,4-18,4)	57,3(5-339)
Komorbidite var	53(%60,9)	18(%66,7)	17(%56,7)	18(%60)
ADT süresi	17,2 ay (0-72)	0,5 ay (0-3)	6 ay	43,5 ay (15-72)
RT(medyan)	76 Gy (74-78)	76 Gy (74-76)	76 Gy (76-78)	78 Gy

Tablo 15: Dozimetrik verilerin ortalama ve standart sapma değerleri

		Tüm hastalar	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
PTV(Gy)	**Dmean**	78,9 ±1,1	78,5 ±0,7	78 ±0,6	80,1 ±0,4
	Dmax	82,7 ±1,3	82,9 ±0,7	81,4 ±0,9	83,8 ±0,9
	Dmin	67,2 ±3,8	67,4 ±3,5	65,6 ±3,9	68,5 ±3,5
Mesane(%)	**V40**	33,6 ±12,7	24,2 ±12	30,6 ±8,4	45 ±7,4
	V50	23,4 ±9,1	18,9 ±9,9	22,6 ±6,8	28,2 ±8,5
	V60	16,3 ±7,2	14,6 ±7,8	16,1 ±5,9	18 ±7,6
	V65	13,8 ±6,3	12,8 ±6,9	13,6 ±5,2	14,7 ±6,9
	V70	11,7 ±5,5	11 ±5,8	11,7 ±4,6	12,3 ±6,1
	V75	9,3 ±4,5	8,8 ±4,4	9,3 ±3,9	9,8 ±5,1
Rektum(%)	**V40**	36,9 ±11,6	29,7 ±9,2	34,4 ±6,9	45,9 ±11,8
	V50	25,3 ±7,6	22,8 ±7,7	24,9 ±6,9	27,8 ±7,8
	V60	17 ±6,1	17,1 ±6	17 ±6,1	17 ±6,3
	V65	13,8 ±5,1	14,1 ±4,4	13,9 ±5,4	13,5 ±5,5
	V70	10,8 ±4,1	11,1 ±3,3	10,9 ±4,6	10,5 ±4,4
	V75	7,4 ±3,3	7,4 ±2,8	7,4 ±3,8	7,5 ±3,4
Penil bulb(Gy)	**D90**	31,5 ±18,1	28,1 ±14,1	31,7 ±20,7	34,5 ±18,5
Üretra(%)	**V72**	56,1 ±10,9	58,9 ±9,7	54,3 ±12,1	55,5 ±10,3
	V74	53,3 ±10,8	56,2 ±9,8	51,2 ±11,9	52,7 ±10,2
	V76	49,5 ±10,8	52,6 ±9,6	46,9 ±12,3	49,3 ±10
Anüs(%)	**V30**	5,4 ±16,8	9,7 ±24,2	3,9 ±11,8	3,1 ±12,4
	V45	1,4 ±9,3	4,1±16,4	0,4±1,7	0,1± 0,5
	V53	0,9 ±7,9	3,1± 14,2	0±0,2	0±0
	Dmax(Gy)	18,5 ±16,7	21,1 ±20,6	17,9±16	16,8 ±13,6
Bağırsak(cc)	**V45**	23,7±44,7	1,7±8,6	1,2±4,2	65,9±55

Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda; düşük, orta ve yüksek risk grubundaki dozimetrik verilerin normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Risk grupları arasında dozimetrik verilerin farklılık gösterip göstermediği değerlendirildi. Farklılık gösteren verilerin hangi risk grupları arasında farklılık gösterdiği analiz edildi. Yapmış olduğumuz analiz sonucunda; PTVmean için, düşük ve orta risk (p: 0,018), düşük ve yüksek risk (p: <0,0001) ile orta ve yüksek risk grupları arasında (p: <0,0001); PTVmax için, düşük ve orta risk (p: <0,0001), düşük ve yüksek risk (p: 0,001) ile orta ve yüksek risk grupları arasında (p: <0,0001); PTVmin için, orta ve yüksek risk grupları arasında (p:0,009); mesane V40 için, düşük ve orta risk (p: 0,033), düşük ve yüksek risk (p: <0,0001) ile orta ve yüksek risk grupları arasında (p: <0,0001); mesane V50 için, düşük ve yüksek risk (p: <0,0001) ile orta ve yüksek risk grupları arasında (p=0,031); rektum V40 için, düşük ve yüksek risk (p: <0,0001) ile orta ve yüksek risk grupları arasında (p <0,0001); rektum V50 için, düşük ve yüksek risk grupları arasında (p:0,035); bağırsak V45(cc) için, düşük ve yüksek risk (p: <0,0001) ile orta ve yüksek risk grupları arasında (p: <0,0001) anlamlı fark saptanmıştır. Değerlendirilen diğer dozimetrik veriler için risk grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü.

Tablo 16: Tek yönlü ANOVA testi sonucu istatistiksel olarak anlamlı çıkan dozimetrik ölçümlerin risk grupları arasında ikili karşılaştırma p değeri sonuçları

Dozimetrik veri		p değeri
PTVmean	Düşük-orta	**0,018**
	Düşük-yüksek	**<0,0001**
	Orta-yüksek	**<0,0001**
PTVmin	Düşük-orta	0,189
	Düşük-yüksek	0,463
	Orta-yüksek	**0,009**
PTVmax	Düşük-orta	**<0,0001**
	Düşük-yüksek	**0,001**
	Orta-yüksek	**<0,0001**
Mesane V40	Düşük-orta	**0,033**
	Düşük-yüksek	**<0,0001**
	Orta-yüksek	**<0,0001**
Mesane V50	Düşük-orta	0,241
	Düşük-yüksek	**<0,0001**
	Orta-yüksek	**0,031**
Rektum V40	Düşük-orta	0,159
	Düşük-yüksek	**<0,0001**
	Orta-yüksek	**<0,0001**
Rektum V50	Düşük-orta	0,531
	Düşük-yüksek	**0,035**
	Orta-yüksek	0,301
Bağırsak V45	Düşük-orta	0,998
	Düşük-yüksek	**<0,0001**
	Orta-yüksek	**<0,0001**

Dozimetrik verilerle akut ve kronik yan etkiler arasında ilişki olup olmadığı analiz edildi. Yapılan analiz sonucunda mesane V40, V50, V60, V65, V70, V75 ve üretra V72, V74, V76 ile akut ve kronik GÜS yan etkiler arasında ilişki saptanmadı. Anal V30, V45 ve V53 ile akut ve kronik anal yan etki arasında ilişki saptanmadı. Penil bulb D90, üretra V72, V74 ve V76 ile kronik cinsel yan etki arasında ilişki saptanmadı. Rektum V40, V50, V60, V65, V70 ve V75 ile akut GIS yan etkiler arasında ilişki saptanmadı. Rektum V40 ve V50 ile kronik GIS yan etkiler arasında ilişki saptanmazken, V60 (p=0,019), V65 (p=0,008), V70 (p=0,007) ve V75 (p=0,034) ile kronik GIS yan etkiler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 17).

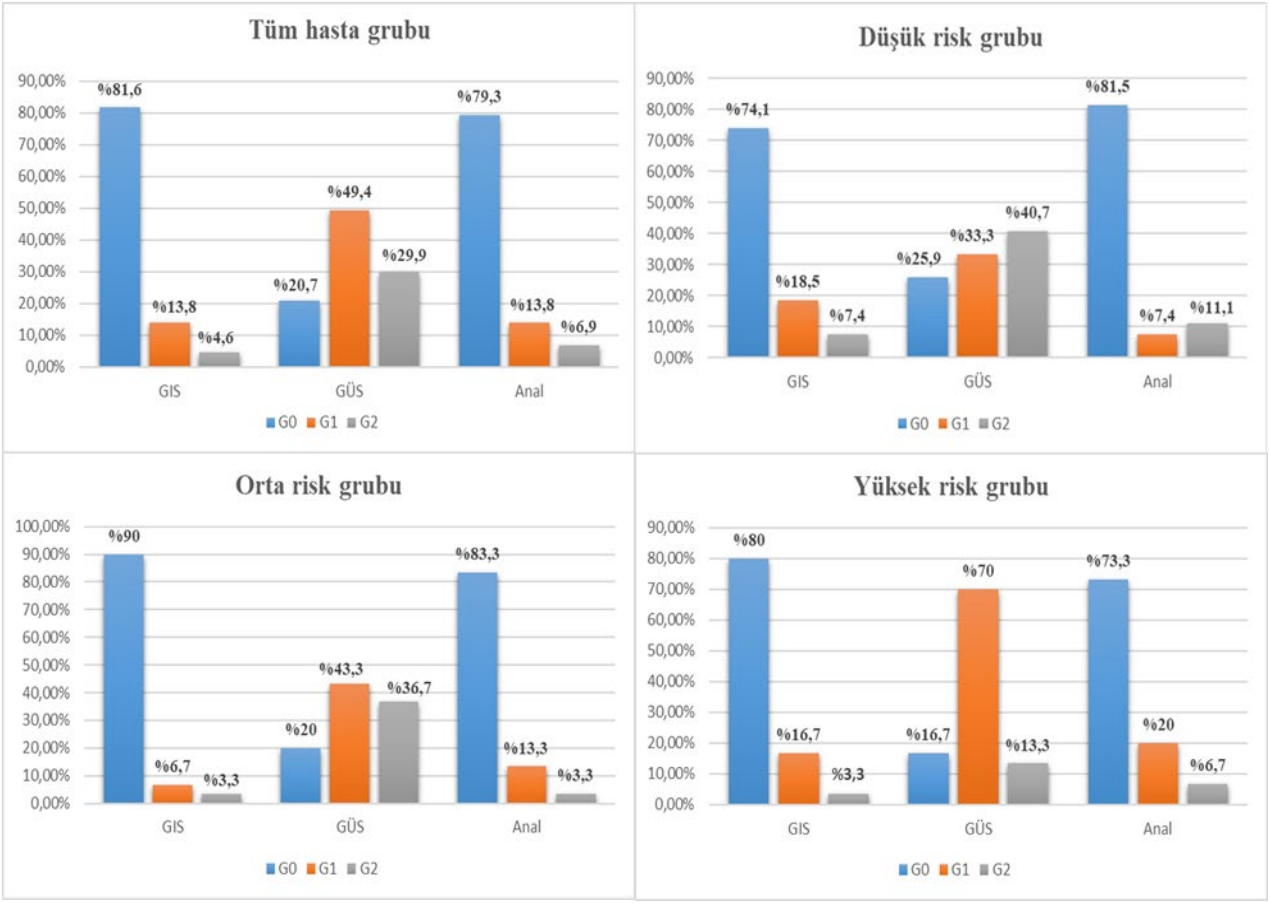
Tablo 17: Rektum V60, 65, 70 ve 75 ile kronik GIS yan etki ilişkisine ait p değerleri

Dozimetrik veri	F testi p değeri	Yan etki derece	p değeri
Rektum V60 (%)	0,019	G0-G1	0,737
		G0-G2	**0,021**
		G1-G2	0,077
Rektum V65 (%)	0,008	G0-G1	0,487
		G0-G2	**0,013**
		G1-G2	**0,026**
Rektum V70 (%)	0,007	G0-G1	0,421
		G0-G2	**0,012**
		G1-G2	**0,02**
Rektum V75 (%)	0,034	G0-G1	0,564
		G0-G2	**0,05**
		G1-G2	0,71

Hastalarımızda en sık görülen akut ve kronik yan etkinin, GÜS yan etkiler olduğu görüldü. G3 akut yan etki gözlenmezken, kronik G3 yan etki sadece 1 hastada GÜS yan etki olarak gözlendi.

Akut dönemde; tüm hasta grubunda 71 hastada (%81,6) GIS yan etki görülmezken, 12 hastada (%13,8) G1, 4 hastada (%4,6) G2 GIS yan etki görüldü. G0, G1, G2 akut GIS yan etkilerin sırasıyla düşük, orta, yüksek risk gruplarındaki sayısı ve bu gruplardaki yüzdesi şu şekildedir: G0: 20 (%74,1) / 27 (%90) / 24 (%80); G1: 5 (%18,5) / 2 (%6,7) / 5 (%16,7); G2: 2 (%7,4) / 1 (%3,3) / 1 (%3,3). Akut GÜS yan etki 18 hastada (%20,7) gözlenmezken, 43 hastada (%49,4) G1, 26 hastada (%29,9) ise G2 yan etki görüldü. G0, G1, G2 akut GÜS yan etkilerin sırasıyla düşük, orta, yüksek risk gruplarındaki sayısı ve bu gruplardaki yüzdesi şu şekildedir: G0: 7 (%25,9) / 6 (%20) / 5 (%16,7); G1: 9 (%33,3) / 13 (%43,3) / 21 (%70); G2: 11 (%40,7) / 11 (%36,7) / 4 (%13,3). Akut anal yan etki 69 hastada (%79,3) gözlenmezken, 12 hastada (%13,8) G1, 6 hastada (%6,9) G2 yan etki görüldü. G0, G1, G2 akut anal yan etkilerin sırasıyla düşük, orta, yüksek risk gruplarındaki sayısı ve bu gruplardaki yüzdesi şu şekildedir: G0: 22 (%81,5) / 25 (%83,3) / 22 (%73,3); G1: 2 (%7,4) / 4 (%13,3) / 6 (%20); G2: 3 (%11,1) / 1 (%3,3) / 12 (%6,7). Akut GIS,

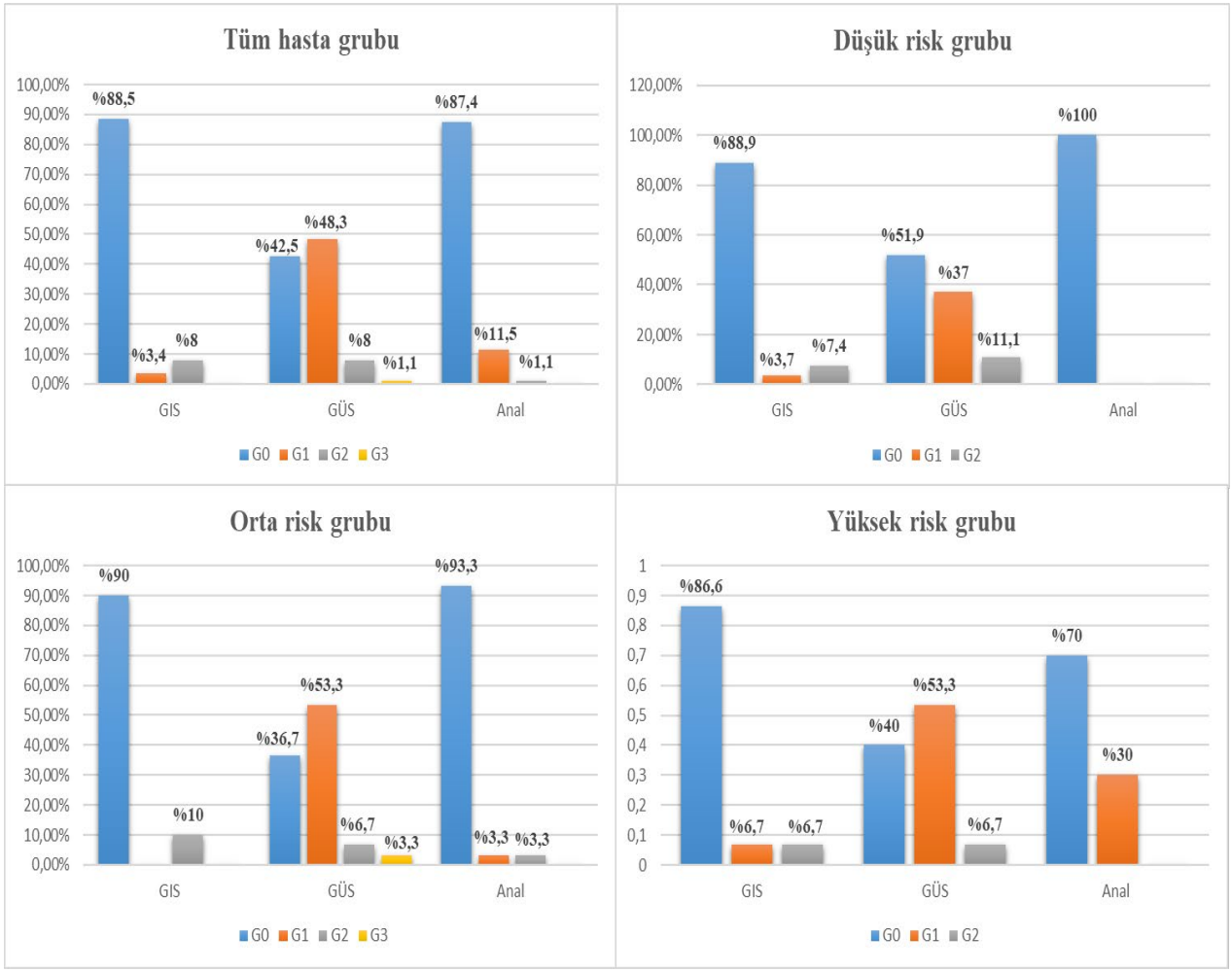
GÜS, anal yan etkilerin derecelerine göre tüm hasta grubunda ve risk gruplarındaki yüzdeleri şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8: Akut GIS, GÜS, anal yan etki derecelerine göre yüzdeleri

Kronik dönemde; tüm hasta grubunda 77 hastada (%88,5) GIS yan etki görülmezken, 3 hastada (%3,4) G1, 7 hastada (%8) G2 GIS yan etki görüldü. G0, G1, G2 kronik GIS yan etkilerin sırasıyla düşük, orta, yüksek risk gruplarındaki sayısı ve bu gruplardaki yüzdesi şu şekildedir: G0: 24 (%88,9) / 27 (%90) / 26 (%86,6); G1: 1 (%3,7) / 0 / 2 (%6,7); G2: 2 (%7,4) / 3 (%10) / 2 (%6,7). Kronik GÜS yan etki 37 hastada (%42,5) gözlenmezken, 42 hastada (%48,3) G1, 7 hastada (%8) ise G2 yan etki görüldü. G0, G1, G2 kronik GÜS yan etkilerin sırasıyla düşük, orta, yüksek risk gruplarındaki sayısı ve bu gruplardaki yüzdesi şu şekildedir: G0: 14 (%51,9) / 11 (%36,7) / 12 (%40); G1: 10 (%37) / 16 (%53,3) / 16 (%53,3); G2: 3 (%11,1) / 2 (%6,7) / 2 (%6,7). Kronik anal yan etki 76 hastada (%87,4) gözlenmezken, 10 hastada (%11,5) G1, 1 hastada (%1,1) G2 yan etki görüldü. G0, G1, G2 kronik anal yan etkilerin sırasıyla düşük, orta, yüksek risk gruplarındaki sayısı

ve bu gruplardaki yüzdesi şu şekildedir: G0: 27 (%100) / 28 (%93,3) / 21 (%70); G1: 0 / 1 (%3,3) / 9 (%30); G2: 0 / 1 (%3,3) / 0. Kronik GIS, GÜS, anal yan etkilerin derecelerine göre tüm hasta grubunda ve risk gruplarındaki yüzdeleri şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Kronik GIS, GÜS, anal yan etki derecelerine göre yüzdeleri

Değerlendirilen 87 hastanın 28'inde (%32,2) RT öncesi erektil disfonksiyon problemi saptandı. Kronik yan etki değerlendirmesi yaparken bu hastalar çıkarıldı. Geri kalan 59 hastanın, 36'sında cinsel yan etki görülmezken (%61), 8 hastada G1 (%13,5), 15 hastada (%25,4) ise G2 cinsel yan etki gözlendi. G3 cinsel yan etki gözlenmedi.

Risk grupları arasında akut-kronik GIS, GÜS ve anal yan etkilerde anlamlı fark olup olmadığı analiz edildi. Düşük ve orta risk grupları arasında yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Düşük ve yüksek risk grupları arasında akut GÜS (p= 0,016) ve kronik anal (p= 0,002) yan etkiler arasında anlamlı fark saptandı. Orta ve yüksek risk grupları arasında kronik anal (p= 0,01) yan etki açısından anlamlı fark saptandı. RT öncesi 28 hasta erektil disfonksiyon yaşadığından cinsel yan etki analizinde bu 28 hasta çıkarılmıştı; bu yüzden risk grupları arasında cinsel yan etki açısından farklılık olup olmadığı değerlendirilmedi.

Tablo 18: Risk grupları arasında anlamlı fark gösteren yan etkiler

		Yan etki derecesi			
Yan etki	Risk grubu	G0	G1	G2	p değeri
Akut GÜS yan etki	Düşük	7	9	11	**0,016**
	Yüksek	5	21	4	
Kronik anal yan etki	Düşük	27	0	0	**0,002**
	Yüksek	21	9	0	
Kronik anal yan etki	Orta	28	1	1	**0,015**
	Yüksek	21	9	0	

5. TARTIŞMA

Değerlendirilmiş olan dozimetrik parametrelerden PTVmean, PTVmax, PTVmin, mesane V40, V50, rektum V40, V50 ve bağırsak V45 (cc) için risk grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Medyan RT dozu, yüksek risk grupta 78 Gy iken, diğer risk gruplarında 76 Gy idi. Düşük ve orta risk arasında farklılık gösteren dozimetrik veriler PTVmean, PTVmax ve mesane V40 olarak saptandı. PTVmean ve PTVmax için düşük risk grubu daha yüksek bulunurken, mesane V40 için orta risk daha yüksek bulundu. Bakılan diğer dozimetrik parametreler için bu iki risk grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. RT için, düşük riskli grupta sadece prostat, orta riskte ise prostata ilaveten seminal vezikül de tedavi alanı içindeydi. Tedavi alanına seminal vezikülü dahil etmenin normal organ dozlarında anlamlı bir artış oluşturmadığı görülmektedir. Mesane V40, V50, rektum V40 ve bağırsak V45 (cc) için yüksek riskle düşük ve orta risk grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Rektum V50 içinse sadece yüksek ve düşük risk grupları arasında anlamlı fark saptandı. Bakmış olduğumuz diğer dozimetrik parametrelerde yüksek riskle diğer risk grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Yüksek risk grubuna uygulanan radyoterapide pelvik lenf nodları da tedavi alanı içine alınmıştır. Pelvik lenf nodlarını tedavi alanına dahil etmenin, rektum ve mesane için yüksek doza maruz kalan hacim yüzdesini artırmadığı saptanmıştır.

Çalışmada ortalama takip süresi 38 aydır. Yapılan analiz sonucunda; akut dönemde, tüm hasta grubunda 4 hastada (%4,6) G2 GIS yan etki görüldü. Akut G2 GÜS yan etki 26 hastada (%29,9), akut G2 anal yan etki 6 hastada (%6,9) görüldü. Kronik dönemde; tüm hasta grubunda 7 hastada (%8) G2 GIS yan etki görülürken, G2 GÜS yan etki 7 hastada (%8), G2 anal yan etki ise sadece 1 hastada (%1,1) görüldü. G3 yan etki sadece 1 hastada kronik GÜS yan etki olarak gözlendi. Değerlendirilen 87 hastanın 28'inde (%32,2) RT öncesi ED saptandı. Geri kalan 59 hastadan, 15 hastada (%25,4) G2 cinsel yan etki gözlendi. G3 cinsel yan etki gözlenmedi. Ohri'nin yapmış olduğu prostat kanseri için definitif radyoterapi uygulanmış 11835 hastayı içeren metaanalizde medyan takip süresi 60 ay olup (36-135 ay); G2 GIS yan etki %15, GÜS yan etki %17; G3 GIS yan etki %2, GÜS yan etki ise %3 olarak bulunmuştur (11). Bu metaanalizde medyan RT dozu 72 Gy olarak saptanmış olup; bu çalışmaya YART, 3DRT ve proton tedavi gibi farklı RT tekniklerinin kullanıldığı çalışmalar dahil edilmiştir. Prostat kanserinin radyoterapisinde doz eskalasyonu sonuçlarını araştıran 1084 hastalık RTOG 9406 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında, 78 Gy'lik PTV dozu için; ≥ G3 GIS yan etki %9; GÜS yan etki ise %12 olarak saptanmıştır; bu çalışmada

medyan takip süresi 6,1 yıl olup RT tekniği olarak 3DRT kullanılmıştır (148). Viani'nin yapmış olduğu, prostat kanseri radyoterapisinde doz eskalasyonunu değerlendiren metaanalizde, farklı RT teknikleri içeren çalışmalar ele alınmıştır (12). Bu çalışmanın sonucunda; YART ve IGRT kullanmakla radyoterapiye bağlı morbiditenin azalabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Zhong'un IMRT kullanılarak tedavi edilen lokalize prostat kanseri hastasını içeren 127 hastalık çalışmasında medyan takip süresi 4,8 yıl olup IGRT kullanmakla akut, kronik ≥ G2 GIS ve GÜS yan etkide azalma olduğu gösterilmiştir (149). Bu çalışmada, IGRT tekniği olarak günlük CBCT kullanılmıştır. Michalski ve Shu'nun yapmış olduğu çalışmalarda prostat kanseri radyoterapisine bağlı geç yan etkilerin sıklıkla, RT sonrası ilk 2 yıl içinde gözlendiği tespit edilmiştir (126,150). Çalışmadaki takip süresinin literatür verilerine göre yeterli olduğu anlaşılmaktadır. Kliniğimiz protokollerince QUANTEC doz limitlerine sıkı şekilde riayet edilmesi, hasta setup'ında gösterine hassasiyet (rektum ve mesanenin durumu gibi), günlük CBCT ile IGRT kullanılması, ortaya çıkan yan etki oranlarının literatür verilerine göre düşük saptanmasında etkili olmuştur.

Bakılan dozimetrik verilerle akut ve kronik yan etkiler arasında ilişki olup olmadığı analiz edildi. Yapılan analiz sonucunda rektum V60, V65, V70 ve V75 ile kronik GIS yan etkiler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Peeters'ın yapmış olduğu, prostat kanserine uygulanan RT sonrası dozimetrik verilerle GIS yan etkiler arasındaki ilişkiyi inceleyen 641 hastalık çalışmada, medyan 44 aylık takip süresince, PTV 78'lik doz için, kronik ≥ G2 GIS yan etki %26, ≥ G3 GIS yan etki %4; fekal inkontinans oranı ise %10 olarak tespit edilmiştir (17). Rektal kanama, rektal duvar V55-65 ile ilişkili tespit edilmiştir; özellikle V65'in rektal kanama ile en fazla ilişkili dozimetrik parametre olduğu bulunmuştur. Fekal inkontinans, anal dozimetrik verilerle (özellikle Dmean > 33 Gy); dışkı sıklığında artış (≥ 6 kez) ise anorektal V40 ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Heemsbergen'in çalışmasında; geç GIS yan etkilerden olan kanamanın, özellikle rektumun aldığı dozlara; fekal inkontinansın ise anüsün aldığı dozlara bağlı olarak geliştiği ortaya konmuştur (19). Çalışmamızda, anal yan etki oranı çok düşük olarak bulundu. Görülen bu anal yan etkilerin tamamı makat bölgesinde ağrı ve/veya dışkılamada zorlanma sonrası olan ağrı-kanama şikayeti şeklindeydi. Hiçbir hastamızda gaita inkontinansı görülmedi; dolayısıyla gaita inkontinansı ile dozimetrik veri ilişkisi değerlendirilemedi. Jackson'ın yapmış olduğu 586 hastanın dahil edildiği çalışmada; rektal kanama (≥ G2 yan etki); PTV 70,2 Gy uygulanan grupta V71 ile, PTV 75,6 uygulanan grupta ise V77 ile ilişkili olarak tespit edilmiştir (23). Fiorino'nun çalışmasında PTV 70-78 Gy aralığında uygulanmış olup, kronik ≥ G2 rektal kanama, rektum V50, V60 ve V70 ile ilişkili olarak saptanmıştır ve rektal kanama riskini düşürmek için V50'nin % 60–65, V60'ın % 45–50'nin, V70'in de %25–30'un altında tutulması önerilmiştir (24). Bu çalışmada medyan takip

süresi 2 yıldır. Huang'ın 163 hastalık çalışmasında PTV 74-78 Gy uygulanmış olup medyan 5 yıllık takip sonucunda; ≥ G2 geç GIS yan etki; rektum V60, V70, V75,6 ve V78 değerleri ile ilişkili olarak bulunmuştur (25). Geç yan etki riskini azaltmak için V60'ın %40'ı, V70'in %25'i, V75,6'nın %15'i ve V78'in %5'i geçmemesi gerektiği belirtilmiştir. Vargas'ın çalışmasında 331 hasta analiz edilmiş olup, PTV'ye 70,2-79,2 Gy aralığında dozlar uygulanmıştır (26). Medyan takip süresinin 1,6 yıl olduğu bu çalışmada kronik ≥ G2 rektal yan etki, rektum V50, V66, V66,6; V70 ve V72 değerleri ile ilişkili olarak saptanmıştır ve ≥ G2 rektal yan etkiden kaçınmak için rektum V70'in %25'in altında tutulması önerilmiştir. Kuban'ın, prostat kanseri radyoterapisinde doz eskalasyonunun sonuçlarını araştırdığı çalışmada, 301 hasta alınmıştır ve medyan takip süresi 8,7 yıldır (123). Bu çalışmada, kronik ≥ G2 rektal yan etki ile rektum V40-V78 aralığındaki dozimetrik değerler ilişkili olarak bulunmuştur. Vargas'ın çalışmasında olduğu gibi ≥ G2 rektal yan etkiden kaçınmak için rektum V70'in %25'in altında tutulması önerilmiştir. Tüm bu çalışmalarda RT tekniği olarak 3D konformal RT kullanılmıştır. QUANTEC önerilerine göre, ≥ G2 geç rektal toksisite riskini en aza indirmek için; rektum V50 < %50, V60 < %35, V65 < %25, V70 < %25 ve V75< %15 olması gerektiği belirtilmektedir. Yapılan analiz sonucunda kronik GIS yan etki ile ilişkili bulunan rektum V60, V65, V70 ve V75 dozimetrik parametrelerinin literatür verisiyle uyumlu olduğu anlaşılmaktadır.

Mesaneye ait V40, V50, V60, V65, V70 ve V75 dozimetrik değerleri ile akut-kronik GÜS yan etki arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Peeters'ın 336 hastalık çalışmasında, RT tekniği olarak 3DRT kullanılmıştır ve PTV 68 veya 78 Gy uygulanmıştır (18). Bu çalışmanın sonucunda ≥ G2 akut GÜS yan etki %56 oranında saptanmıştır ve mesaneye ait V40, V45, V65 ile akut ≥ G2 yan etki korele olarak bulunmuştur. Karlsdottir'in 3DRT kullandığı, 132 hastalık çalışmada 70 Gy doz uygulanmış olup, V14-27 dozimetrik değerleri, akut ≥ G2 GÜS yan etki ile korele olarak tespit edilmiştir (20). Viswanathan'ın yapmış olduğu çalışmada, pelvis bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda mesaneye yönelik dozimetrik datalarla yan etki arasındaki ilişki incelenmiştir ve radyoterapi sonrası ortaya çıkan GÜS yan etkilerin üretradan mı mesaneden mi kaynaklandığını belirlemenin mümkün olmadığı savunulmuştur (151). Bu çalışmada; mesane kanseri nedeniyle mesaneye radyoterapi alan hastalarda dikkat edilmesi gereken dozimetrik verilerin net şekilde ortaya konduğu; fakat prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalara yönelik yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda mesaneye ait dozimetrik datalarla, yan etki arasında ilişki olmadığının saptandığı belirtilmiştir. QUANTEC önerilerine göre, ≥ G3 geç toksisiteden kaçınmak için, mesane dozlarının V65 ≤ %50, V70 ≤ %35, V75 ≤ %25 ve V80 ≤ %15 olması gerektiği belirtilmektedir. Çalışmamızda sadece 1 hastada G3

yan etki görüldü ve bu yan etki kronik GÜS yan etki olarak gözlendi. G3 yan etki gözlenen bu hasta üretral striktür nedeniyle opere oldu. Bu hastada mesane V40 (%): 40, V50: 34, V60: 27,8, V65:24, V70:20,9, V75 ise 15 olarak saptanmıştır. Saptanan bu dozların QUANTEC doz önerilerinin altında olduğu görülmektedir. QUANTEC önerilerine sıkı bir şekilde uyulsa dahi, RT sonrasında geç dönem ciddi yan etkiler görülebilir.

Prostat kanserinde brakiterapinin hastalığı kontrol oranları RP ve eksternal RT ile benzerdir; fakat RP'ye göre daha az idrar inkontinansı ve erektil disfonksiyona; eksternal RT'ye göre ise daha az gastrointestinal sistem yan etki; fakat daha fazla genitoüriner yan etkiye neden olmaktadır. Brakiterapi işleminde prostata radyoaktif kaynak yerleştirildiğinden, üretranın aldığı doz meydana gelebilecek üriner yan etki açısından önemli olmaktadır. Prostat kanserinde üretra dozu ile üriner semptomlar arasındaki ilişki brakiterapi için iyi tanımlanmıştır. Prostat kanserinin definitif tedavisinde Earley'nin yapmış olduğu çalışmada, prostat kanserine uygulanan LDR brakiterapide apikal-periapikal üretra V150 (cc) değerinin brakiterapi sonrası üretral striktür ile ilişkili olduğu bulunmuştur (27). Thomas'ın yapmış olduğu, monoterapi olarak I-125 (LDR) ile brakiterapi yapılan 1107 hastayı içeren çalışmada; base bölgesine ait V100 değeri $\geq$ G2 üriner yan etki ile ilişkili olarak saptanmıştır (28). Merrick'in LDR brakiterapi yapılan 1186 hastayı içeren çalışmasında ise bulbomembranöz üretra dozu ile üretral striktür gelişimi riski ilişkili olarak saptanmıştır (29). Eksternal radyoterapide, üretral dozimetrik değerlendirmede zorlanılan konu, anatomisi karmaşık olan üretranın BT simülasyon görüntülemede kontürlenmesidir. Üretra görüntülenmesi için üretral kateterizasyon uygulanabileceği belirtilmektedir; fakat bu yöntemin üretrayı olduğundan büyük gösterebileceği vurgulanmaktadır. MR görüntülemelerde daha iyi görülebilen ve bu görüntüleme yardımıyla kontürlenmesi önerilen üretra (152), BT'de çoğu zaman seçilememektedir; bununla birlikte MR görüntülemelerde dahi zaman zaman görüntülenememektedir. Waterman'ın çalışmasında I brakiterapisi uygulanan hastalarda, kateterizasyon ile üretra çizimi sonrası elde edilen dozimetrik veriler, BT görüntülemede üretranın iyi görüntülenemediği durumlarda prostatın geometrik merkezini üretra olarak kontürleme ile elde edilen verilerle uyumlu olarak bulunmuştur (153). Bu çalışmada, GÜS yan etkinin genitoüriner bölgenin herhangi yerinden kaynaklanabileceğini ve ortaya çıkan toksisitenin tam olarak hangi bölgeden kaynaklandığını belirlemenin zor olduğu vurgulanmıştır. Üretranın BT görüntülemede iyi seçilemediği durumlarda üretra dozunun, prostatın geometrik merkezini baz alarak kontürlenen üretra vasıtasıyla belirlenebileceği sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmamızda üretra çizimi için, 15 hastanın RT öncesi MR görüntülerinden faydalanıldı ve çalışmalar baz alınarak çizilen bulbomembranöz üretraya ait V72, V74 ve V76 verileri elde edildi ve bu dozimetrik verilerle;

akut-kronik GÜS yan etki arası ilişki saptanmadı. Üretra dozu ile üriner yan etki ilişkisini inceleyen çalışmalarda anlamlı bulunan dozimetrik verilerin, eksternal radyoterapide uygulanan dozlara göre yüksek dozlar olduğu görülmektedir. Elde edilmiş olan üretral dozimetrik verilerle, GÜS yan etkiler arasında ilişki saptanmamış olmasında; brakiterapide uygulanan dozlara çıkılmamasının etkili olduğu düşünülebilir.

Lokalize prostat kanserine uygulanan küratif tedaviler sonrası gelişebilen önemli bir yan etki de erektil disfonksiyondur. ED, cinsel birleşme esnasında penil ereksiyonun yeteri kadar sağlanamaması veya ilişki esnasında sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır. Yapılan analizde, hastaların %32'sinde (28 hasta) RT öncesi erektil disfonksiyon olduğu tespit edildi ve bu hastalar erektil fonksiyon için yapılan analizden çıkarıldı. RT öncesi erektil fonksiyonu olan 59 hastada yapılan analize göre 23 hastada cinsel yan etki saptanmış olup, cinsel yan etki oranı %39 olarak tespit edildi. Robinson'un yapmış olduğu metaanalizde, ortalama 1 yıllık takip sonucunda erektil fonksiyonu koruma oranı; brakiterapi sonrası %76, eksternal radyoterapi sonrası %55, sinir koruyucu RP sonrası %34, RP sonrası %25 olarak saptanmıştır (8). Roach'ın yapmış olduğu 158 hastalık, prostat kanseri radyoterapisinde doz eskalasyonunu değerlendiren çalışmada, 5 yıllık takip neticesinde hastaların %40'ında cinsel yan etki görüldüğü tespit edilmiştir (31). Erektil fonksiyon için; fonksiyonel otonomik ve somatik sinir ağı, pudendal arterlerce yeterli arteryel ve venöz dolaşım, sağlam korpus kavernosum ve spongiosum fonksiyonu ve yeterli pelvik taban kas fonksiyonu olması gerekmektedir. ED etyolojisi multifaktöriyeldir ve psikolojik, nörojenik, arteryel, venöz veya hormonal sebeplerin birine veya birkaçına bağlı olarak ortaya çıkabilir (154). Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı gibi hastalıklar ED'ye neden olabilmektedir ve yaşlanmayla birlikte ED insidansı artmaktadır. 65 yaş üstü kişilerde ED oranı %25 olarak tespit edilmiştir. Macdonald'ın brakiterapi uygulanan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada penil bulb dozimetresi ile erektil disfonksiyon arasında ilişki saptanmamıştır (30). Roach'ın çalışmasında, penil bulb Dmedyan ≥ 52,5 olması erektil disfonksiyon ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Mangar'ın yaptığı çalışmada ise penil bulb D90 ≥ 50 olması erektil disfonksiyonla ilişkili olarak tespit edilmiştir (32). Bu iki çalışmada da, RT tekniği olarak 3DRT kullanılmıştır. Wielen'in prostat kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda görülen ED'yi değerlendiren metaanalizde; penil bulb korunmasının erektil fonksiyonun korunmasında etkili olabildiği; bununla birlikte penil bulbun ereksiyonun sağlanmasında küçük bir etkisinin olduğu saptanmıştır (33). Erektil fonksiyonun korunması için nörovasküler demet, korpus kavernosum ve internal pudendal arter gibi ereksiyon sürecinde görevi olan yapıların da dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, penil bulb D90 ile ED arasında

ilişki saptanmamıştır. Ereksiyonda rol alan diğer yapıların da kontürlenip dozlarına bakılması, prostat kanseri radyoterapisinden sonra ortaya çıkan erektil disfonksiyonun etyolojisini ortaya çıkarma konusunda yardımcı olabilir.

Çalışmada, risk grupları arasında akut ve kronik yan etkiler açısından farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Düşük ve orta risk grupları arasında yan etkiler açısından fark saptanmazken, düşük ve yüksek risk grupları arasında akut GÜS ve kronik anal yan etki; orta ve yüksek risk grupları arasında da kronik anal yan etki açısından fark saptanmıştır. Düşük risk hasta grubunda prostat, orta risk grubunda prostat ve seminal vezikül, yüksek riskli grupta prostat ve seminal veziküle ilaveten pelvik lenf nodları hedef hacim içine alındı. Karlsdottir'in çalışmasında, 132 hastanın bir grubuna sadece prostata, bir gruba prostat ve seminal veziküle, bir diğer gruba da prostat, seminal vezikül ve lenf nodlarına yönelik RT uygulanmıştır (20). Yapılan analizde prostata yönelik RT alan grupla prostat, seminal vezikül ve lenf nodlarına tedavi alan grup arasında; ≥ G2 akut GIS ve GÜS yan etki açısından farklılık olduğu gözlenmiştir. Shu'nun çalışmasında 82 Gy ve üstü dozlar için 3DRT ve YART ile tedavi edilen hastalara yönelik toksisite analizi yapılmıştır (150). Çalışmanın 2 yıllık takibi sonucunda, pelvise yönelik RT uygulamanın geç GUS yan etkiyi artırdığı saptanmıştır. 124 hastalık PIVOTAL çalışmasında, sadece prostata yönelik RT ile prostat ve lenf noduna yönelik yüksek doz RT toksisite açısından karşılaştırılmıştır (155). 3 yıllık takip sonucunda, sırasıyla prostata yönelik RT ve prostat ve lenf noduna yönelik RT grubu için, ≥ G2 GIS yan etki %16,9-%24; ≥ G2 GÜS yan etki %5,1-%5,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, lenf noduna yüksek doz RT (60 Gy/37 fraksiyon) uygulanmasına rağmen pelvik lenf noduna uygulanan radyoterapinin yan etki açısından güvenilir olduğu vurgusu yapılmıştır. Parry'nin YART tekniği ile tedavi edilmiş 3065 hastayı içeren çalışmasında, prostata yönelik RT ile prostat ve pelvik lenf noduna yönelik RT toksisite açısından karşılaştırılmış olup 3 yıllık takip sonucunda pelvik lenf nodu ışınlamasının GIS ve GÜS yan etkiyi artırmadığı saptanmıştır (156). Bakılan dozimetrik parametrelerden, bağırsak, rektum ve mesaneye ait dozimetrik parametrelerin bir kısmı yüksek riskli grupta düşük ve orta riskli hastalara göre yüksek olsa da, kronik GIS, GÜS yan etkiler arasında fark saptanmamıştır. Gruplar arasında saptanan yan etki farkları literatürdeki verilerle birlikte değerlendirildiğinde; pelvik lenf nodu ışınlamasının güvenli ve yan etki profili düşük bir tedavi olduğu ortaya anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, lokalize prostat kanseri hastalarının definitif radyoterapisinde akut ve kronik yan etki yüzdelerini düşük olarak saptadık. Bu sonuçların ortaya çıkmasında, uygulanan planlama tekniği ve günlük IGRT kullanılması etkili olmuştur. Rektuma ait V60, V65, V70 ve V75 değerleri kronik GIS yan etki ile ilişkili olarak bulunmuştur. Pelvik lenf nodlarını tedavi alanı içine dahil etmenin mesane, rektumun yüksek doza maruz kalan yüzdesini, penil bulb, anal ve üretral dozları artırmadığı bulunmuştur. Pelvik lenf nodlarını tedavi alanı içine dahil etmek kronik GIS ve GÜS yan etkileri de artırmamıştır. Elde edilen veriler literatürle uyumludur.

7. KAYNAKLAR

1. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394-424.
2. Nicolas Mottet, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2017 Apr; 71(4): 618-629.
3. İlknur Alsan Çetin. Current approach in radiation therapy for prostate cancer. 2019; Bull Urooncol 2020; 19: 49-55.
4. Gregor Goldner, Sljivic S, Oismueller R, et al. Prostate cancer radiotherapy in Austria: overview on number of patients, intention to treat, and treatment techniques based on data from 2007. Strahlenther Onkol. 2011 May; 187(5): 279-83.
5. Shrader-Bogen CL, Kjellberg JL, McPherson CP, et al. Quality of life and treatment outcomes. prostate carcinoma patients' perspectives after prostatectomy or radiation therapy. 1997 May; 79(10): 1977-1986.
6. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, et al. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Nov 1; 51(3): 614-23.
7. Litwin MS, Flanders SC, Pasta DJ, et al. Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology. 1999 Sep; 54(3): 503-8.
8. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Nov 15;54(4):1063-8.
9. Borghede G, Hedelin H. Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. Radiother Oncol. 1997 May;43(2):139-46.
10. Koper PC, Jansen P, van Putten W, et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. Radiother Oncol. 2004 Oct; 73(1): 1-9.

11. Nitin Ohri, Dicker AP, Showalter TN. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. Can J Urol. 2012 Aug; 19(4): 6373-80.

12. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Aug 1; 74(5): 1405-18.

13. Véronique Beckendorf, Guerif S, Prisé EL, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jul 15; 80(4): 1056-63.

14. Kazuhiko Ogawa, Nakamura K, Sasaki T, et al. Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: changing trends in the patterns of care process survey. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 1; 81(5): 1310-8.

15. Oh CE, Antes K, Darby M, et al. Comparison of 2D conventional, 3D conformal, and intensity-modulated treatment planning techniques for patients with prostate cancer with regard to target-dose homogeneity and dose to critical, uninvolved structures. Med Dosim. Winter 1999; 24(4): 255-63.

16. Jereczek-Fossa BA, Vavassori A, Fodor C, et al. Dose escalation for prostate cancer using the three-dimensional conformal dynamic arc technique: analysis of 542 consecutive patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jul 1; 71(3): 784-94.

17. Peeters STH, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Mar 15 ;64(4): 1151-61.

18. Peeters STH, 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 Nov 15; 63(4): 1142-52.

19. Heemsbergen WD, S Hoogeman MS, Hart GAM, et al. Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Mar 15; 61(4): 1011-8.

20. Asa Karlsdóttir, Johannessen DC, Muren LP, et al. Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer. Radiother Oncol. 2004 Apr; 71(1): 43-53.

21. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Mar 1; 58(3): 735-42.

22. Claudio Fiorino, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. Radiother Oncol. 2002 Jul; 64(1): 1-12.

23. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Mar 1; 49(3): 685-98.

24. Claudio Fiorino, Sanguineti G, Cozzarini C, et al. Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Nov 15; 57(4): 953-62.

25. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Dec 1;54(5):1314-21.

26. Carlos Vargas, 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 Aug 1 ;62(5): 1297-308.

27. Earley JJ, Abdelbaky AM, Cunningham MJ, et al. Correlation between prostate brachytherapy-related urethral stricture and peri-apical urethral dosimetry: a matched case-control study. Radiother Oncol. 2012 Aug; 104(2): 187-91.

28. Carys Thomas, Keyes M, Liu M, et al. Segmental urethral dosimetry and urinary toxicity in patients with no urinary symptoms before permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Oct 1; 72(2): 447-55.

29. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures. J Urol. 2006 Apr; 175(4):1376-81.

30. Macdonald AG, Keyes M, Kruk A, et al. Predictive factors for erectile dysfunction in men with prostate cancer after brachytherapy: is dose to the penile bulb important? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Sep 1; 63(1): 155-63.

31. Mack Roach, Winter K, Michalski JM, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Dec 1; 60(5): 1351-6.

32. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, et al. Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). Radiother Oncol. 2006 Sep; 80(3): 355-62.

33. Van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. Radiother Oncol. 2007 Aug ;84(2): 107-13.

34. Magli A, Giangreco M, Crespi M, et al. Erectile dysfunction after prostate three-dimensional conformal radiation therapy. Correlation with the dose to the penile bulb. Strahlenther Onkol. 2012 Nov; 188(11): 997-1002.

35. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 2016; 43(3): 279–88.

36. Cunha GR, Chad MV, Isaacson D, et al. Development of the human prostate. Differentiation. 2018; 103: 24-45.

37. Timms BG, Hofkamp LE. Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia. Differentiation. 2011; 82(4-5): 173-83.

38. Wang Y, Hayward SW, Cao M, et al. Cell differentiation lineage in the prostate. Differentiation. 2001; 68(4-5): 270-9.

39. Peehl DM. Primary cell cultures as models of prostate cancer development. Endocr Relat Cancer. 2005; 12(1): 19-47.

40. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988; 12(8): 619-33.

41. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ. Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. J Urol. 1996; 155(5): 1639-42.

42. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011; 40(3): 565-75.

43. Hricak H, Scardino P. Prostate cancer. 2008; Cambridge University Press.

44. Bhavsar A, Verma S. Anatomic ımaging of the prostate. Biomed Res Int. 2014; 728539.

45. Bilhim T, Pereira JA, Fernandes L, et al. Angiographic anatomy of the male pelvic arteries. Am J Roentgenol. 2014; 203(4): 373–82.

46. Wiltse LL, Fonseca AS, Amster J, et al. Relationship of the dura, Hofmann's ligaments, Batson's plexus, and a fibrovascular membrane lying on the posterior surface of the vertebral bodies and attaching to the deep layer of the posterior longitudinal ligament. An anatomical, radiologic, and clinical study. Spine (Phila Pa 1976). 1993; 18(8): 1030-43.

47. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of prostate zonal anatomy. Radiol Clin North Am. 2018; 56(2):197–209.

48. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: Development and physiology. Radiologic Clinics. 2000; 38(1): 1-14.

49. Gonzales GF. Function of seminal vesicles and their role on male fertility. Asian J Androl. 2001; 3(4): 251-8.

50. Curry PT, Atherton RW. Seminal vesicles: development, secretory products, and fertility. Arch Androl. 1990; 25(2): 107-13.

51. Kitzing YX, Prando A, Varol C, et al. Benign conditions that mimic prostate carcinoma: MR ımaging features with histopathologic correlation. Radiographics. Jan-Feb 2016; 36(1): 162-75.

52. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan; 68(1): 7-30.

53. Henrik Grönberg. Prostate cancer epidemiology. Lancet. 2003 Mar; 361(9360): 859-64.

54. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol. 2020; 77(1): 38-52.

55. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019; 144(8): 1941-1953.

56. Türkiye kanser istatistikleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara. 2015.

57. Prashanth Rawla. Epidemiology of prostate cancer. World J Oncol. 2019 Apr; 10(2): 63–89.

58. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 2012; 4:1-11.

59. Robbins CM, Hooker S, Kittles RA, Carpten JD. EphB2 SNPs and sporadic prostate cancer risk in African American men. PLoS One. 2011; 6(5): e19494.

60. Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, et al. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. PNAS. 2006; 103(38):14068-73.

61. Wallis CJD, Nam RK. Prostate cancer genetics: A review. EJIFCC. 2015 Mar 10; 26(2): 79-91.

62. Guocan Wang, Di Zhao, Spring DJ, et al. Genetics and biology of prostate cancer. Genes Dev. 2018 Sep 1; 32(17-18): 1105–1140.

63. Emily Ho, Beaver LM, Williams DE, et al. Dietary factors and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. Adv Nutr. 2011 Nov; 2(6): 497-510.

64. Shand RL, Gelmann EP. Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. Curr Opin Urol. 2006 May; 16(3): 123-31.

65. Dev Karan, Lin MF, Johansson SL, Batra SK. Current status of the molecular genetics of human prostatic adenocarcinomas. Int J Cancer. 2003 Jan 20; 103(3): 285-93.

66. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(13): 5137-41.

67. Lange EM, Salinas CA, Zuhlke KA, et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. Prostate. 2012 Feb 1;72(2): 147-56.

68. Wilson KM, Mucci LA. Diet and Lifestyle in Prostate Cancer. Adv Exp Med Biol. 2019; 1210:1-27.

69. Rashmi Sinha, Yikyung Park, Graubard BI, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. Am J Epidemiol. 2009 Nov 1;170(9): 1165-77.

70. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Sep; 21(9): 1531-41.

71. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, et al. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. Asia Pac J Clin Nutr. 2007; 16(3): 467-76.

72. Faezeh Askari, Parizi MK, Jessri M, et al. Fruit and vegetable intake in relation to prostate cancer in Iranian men: a case-control study. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(13): 5223-7.

73. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, et al. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. Anticancer Agents Med Chem. 2006 Sep; 6(5): 389-406.

74. Xunxian Liu, Allen JD, Arnold JT, et al. Lycopene inhibits IGF-I signal transduction and growth in normal prostate epithelial cells by decreasing DHT-modulated IGF-I production in co-cultured reactive stromal cells. Carcinogenesis. 2008 Apr; 29(4): 816-23.

75. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (SELECT). JAMA. 2011 Oct 12; 306(14): 1549-56.

76. Michael Huncharek, Haddock KS, Reid R, et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. Am J Public Health. 2010 Apr; 100(4): 693-701.

77. McGregor SE, Courneya KS, Kopciuk KA, et al. Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk. Cancer Causes Control. 2013 Mar; 24(3): 451-61.

78. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Oct; 13(10): 1646-50.

79. Céline Lavalette, Brigitte Trétarre, Rebillard X, et al. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. Oncotarget. 2018 Oct 2 ;9(77): 34485-34494.

80. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 17; 349(3): 215-24.

81. Hsing AW, Gao YT, Chua S, et al. Insulin resistance and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 1; 95(1): 67-71.

82. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. Urology. 2003 Nov; 62(5-1): 55-62.

83. Sfanos KS, Isaacs WB, De Marzo AM. Infections and inflammation in prostate cancer. Am J Clin Exp Urol. 2013; 1(1): 3–11.

84. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010 Apr 1;362(13): 1192-202.

85. Siavash Jafari, Mahyar Etminan, Kourosh Afshar. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. Can Urol Assoc J. 2009 Aug; 3(4): 323–330.

86. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018 May 8; 319(18): 1914-1931.

87. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18; 104(2): 125-32.

88. Schröder FH, Jonas Hugosson, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014 Dec 6; 384(9959): 2027-35.

89. Nicolas Mottet, Van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2020 Nov 7; S0302-2838(20)30769-7.

90. NCCN clinical practice guidelines in oncology, prostate cancer. v3.2020. Nov 17 2020.

91. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-Part B: Prostate and bladder tumours. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):106-119.

92. San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, et al. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. BJU Int. 2003 Mar; 91(4): 350-4.

93. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. Can J Urol. 2017 Apr;24(2):8714-8720.

94. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology. 2007 Dec; 70(6): 1117-20.

95. Claartje Gosselaar, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol. 2008 Sep; 54(3): 581-8.

96. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostate-specific antigen: any successor in sight? Rev Urol. 2013; 15(3): 97-107.

97. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann 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. 2017 Feb;197(2S):S200-S207.

98. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27; 350(22): 2239-46.

99. Ayyıldız SM, Ali Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. Turk J Urol. 2014 Jun; 40(2): 82–88.

100. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, et al. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. Br J Radiol. 2012 Nov; 85(1): S3–S17.

101. Le JD, Tan N, Shkolyar E, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. Eur Urol. 2015 Mar;67(3):569-76.

102. Gonzalo Romero, Foster BR, Pettersson DR, et al. Endorectal multiparametric MRI of the prostate: incremental effect of perfusion imaging on biopsy target identification. Clin Imaging. May-Jun 2016;40(3):553-7.

103. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate ımaging – reporting and data system: 2015, Version 2. Eur Urol. 2016 Jan; 69(1): 16–40.

104. Volkan İzol, Demir E. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy; back to the future. Turk Urol Sem 2011; 2: 232-5.

105. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. J Urol. 2010 Feb; 183(2): 433-40.

106. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason Score. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):428-35.

107. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol. 2016 Feb; 40(2): 244-52.

108. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 May 6; 67(3): 245-253.

109. Thomsen FB, Røder MA, Hvarness H, et al. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. Dan Med J. 2013 Feb; 60(2): A4575.

110. Laurence Klotz, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol. 2015 Jan 20; 33(3): 272-7.

111. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer.

112. Laurence Klotz. Active surveillance: patient selection. Curr Opin Urol. 2013 May; 23(3): 239-44.

113. Jochen Walz, Bladou F, Rousseau B, et al. Head to head comparison of nomograms predicting probability of lymph node invasion of prostate cancer in patients undergoing extended pelvic lymph node dissection. Urology. 2012 Mar; 79(3): 546-51.

114. Christie Allan, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Urol Int. 2016; 96(4): 373-8.

115. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8(2): 133-9.

116. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. The Lancet. 2016; 388: 1057-1066.

117. Chen RC, Clark JA, Manola J, et al. Treatment 'mismatch' in early prostate cancer: do treatment choices take patient quality of life into account? Cancer. 2008 Jan 1; 112(1): 61-8.

118. Lilleby W, Fosså SD, Waehre HR, et al. 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 Mar 1; 43(4): 735-43.

119. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1; 71(1): 16-22.

120. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Dec 1; 39(5): 1011-8.

121. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Apr; 15(4): 464-73.

122. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, 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. J Clin Oncol. 2006 May 1; 24(13): 1990-6.

123. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jan 1; 70(1): 67-74.

124. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. Br J Cancer. 2005 Feb 14; 92(3): 488-98.

125. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. Cancer. 1999 Jun 1; 85(11) :2460-8.

126. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with ıntermediate-risk prostate cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 Jun 14; 4(6): e180039.

127. 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 Jan 23; 353(9149): 267-72.

128. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, et al. Comparative effectiveness of intensity modulated (IMRT) versus 3D conformal (CRT) radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. 52nd Annual ASTRO Meeting. 2010 Nov 1; 78(3): 77.

129. Ting Yu, Zhang Q, Zheng T, et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures. PLoS One. 2016 May 12; 11(5): e0154499.

130. Daniel Ash, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2000 Dec; 57(3): 315-21.

131. Mira Keyes, Crook J, Morris WJ, et al. Canadian prostate brachytherapy in 2012. Can Urol Assoc J. Jan-Feb 2013; 7(1-2): 51-8.

132. Vincenzo Pagliarulo, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. Eur Urol. 2012 Jan; 61(1): 11-25.

133. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31; 371(5): 424-33.

134. Ryan CJ, Smith MR, Bono JS de, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10; 368(2): 138-48.

135. Bono JS de, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26; 364(21): 1995-2005.

136. Michel Bolla, Maingon P, Carrie C, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol. 2016 May 20; 34(15): 1748-56.

137. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2011 Jul 14; 365(2): 107-18.

138. Michel Bolla, Tienhoven GV, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol. 2010 Nov; 11(11): 1066-73.

139. Delaney GP, Barton MB. Evidence-based estimates of the demand for radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2015 Feb; 27(2): 70-6.

140. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. 4th Edition, Elsevier, 2015.

141. Baskar R, Lee KA, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012; 9(3): 193-9.

142. Sourati A, Ameri A, Malekzadeh M. Acute Side Effects of Radiation Therapy. Springer, 2017.

143. Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. Radiother Oncol. 2001 Dec; 61(3): 223-31.

144. Taylor A, Powell MEB. Intensity-modulated radiotherapy—what is it? Cancer Imaging. 2004; 4(2): 68–73.

145. Chavaudra J, Bridier A. Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62. Cancer Radiother. 2001 Oct; 5(5): 472-8.

146. 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 Mar 30 ;31(5): 1341-6.

147. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76 (3 Suppl): S10-9.

148. Michalski JM, Bae K, Roach M, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jan 1; 76(1): 14-22.

149. Zhong Q, Gao H, Li G, et al. Significance of image guidance to clinical outcomes for localized prostate cancer. Biomed Res Int. 2014; 2014: 860639.

150. Shu HK, Lee TT, Vigneauly E, et al. Toxicity following high-dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Urology. 2001 Jan; 57(1): 102-7.

151. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1; 76(3 Suppl): S116-22.

152. Tejinder Kataria, Gupta D, Goyal S, et al. Simple diagrammatic method to delineate male urethra in prostate cancer radiotherapy: an MRI based approach. Br J Radiol. December 2016; 89(1068): 20160348.

153. Waterman FM, Dicker AP. Determination of the urethral dose in prostate brachytherapy when the urethra cannot be visualized in the postimplant CT scan. Med Phys. 2000 Mar; 27(3): 448-51.

154. Pietro Gareri, Castagna A, Francomano D, et al. Erectile Dysfunction in the Elderly: An Old Widespread Issue with Novel Treatment Perspectives. Int J Endocrinol. 2014; 2014: 878670.

155. David Dearnaley, Griffin CL, Lewis R, et al. Toxicity and Patient-Reported Outcomes of a Phase 2 Randomized Trial of Prostate and Pelvic Lymph Node Versus Prostate only Radiotherapy in Advanced Localised Prostate Cancer (PIVOTAL). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019 Mar 1; 103(3): 605-617.

156. Parry MG, Sujenthiran A, Cowling TE, et al. Treatment-Related Toxicity Using Prostate-Only Versus Prostate and Pelvic Lymph Node Intensity-Modulated Radiation Therapy: A National Population-Based Study. J Clin Oncol. 2019 Jul 20; 37(21): 1828-1835.

8. EKLER

8.1. ÖZGEÇMİŞ



Dr. Sıtkı Utku Akay

Branşı: Radyasyon Onkolojisi

Yabancı Diller: İngilizce

İletişim: xxxxxxxxxx

Mail: xxxxxxxxxx

Klinik: Marmara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi ABD

Eğitimi:

Lisans: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İngilizce); 2009-2015

Tıpta Uzmanlık: Marmara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi ABD; 2016-

Çalışılan Kurumlar:

Ulus Devlet Hastanesi (Mecburi Hizmet); 2015-2016

Marmara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi ABD; 2016-

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği

Yayınlar:

-Communication Skills between the Relatives and the Doctors of Patients with Cancer Treated in Radiation Oncology: A Cross-sectional Questionnaire Study. Turk J Oncol 2021; 36(1): 505–11. doi: 10.5505/tjo.2020.2285.

-Lymph node ratio as an independent prognostic factor for breast cancer-related mortality in patients with node-positive breast cancer. J Cancer Res Ther. Oct-Dec 2020; 16(6): 1387-1392.

Sözlü Bildiriler:

-İkinci seri brakiterapi uyguladığımız alt dudak yassı hücreli kanser vakası. 1. Marmara Radyasyon Onkolojisi Günleri; 27-28 Eylül 2019.

Posterler:

-Primer Kemoradyoterapi Alan Serviks Kanseri Olgularının Tedavi Sırası ve Sonrası Takipleri. 22. Ulusal Kanser Kongresi; 19-23 Nisan 2017.

-Serviks Lokalizasyonlu Malign Mikst Müllerian Tümör Tanılı Hastaya Klinik Yaklaşım. 22. Ulusal Kanser Kongresi; 19-23 Nisan 2017.

-Akciğer Kanserinin Definitif Radyoterapisinde Görüntü Klavuzluğunda Adaptif Tedavi. 13.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi; 27 Nisan -1 Mayıs 2018.

-Endometrium Kanserinde Brakiterapi Ve/Veya Eksternal Radyoterapi Sonuçlarımız. 13.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi; 27 Nisan -1 Mayıs 2018.

-Timomada Postoperatif Radyoterapi Sonrası Dren Yeri Nüksü: Vaka Sunumu. 13.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi; 27 Nisan -1 Mayıs 2018.

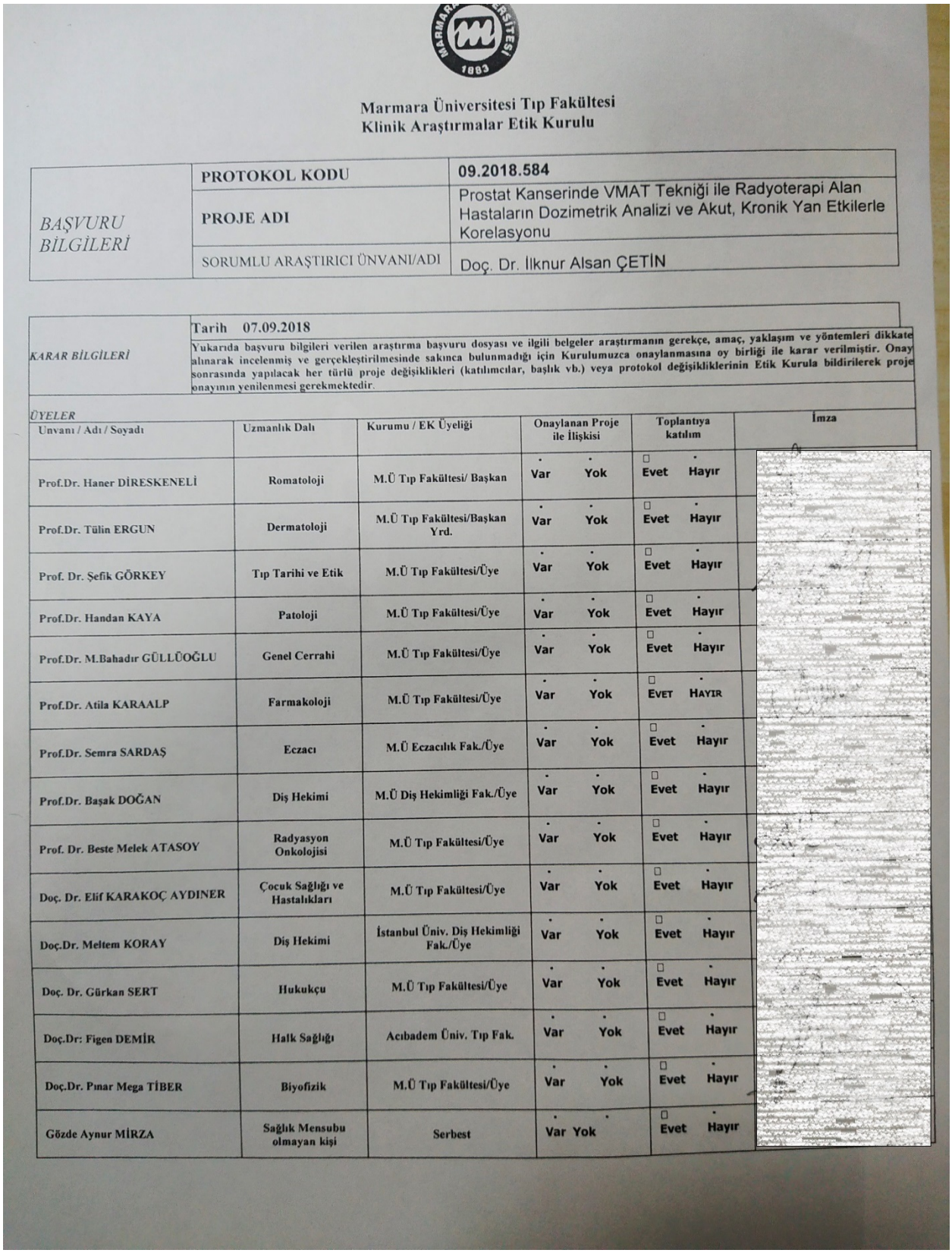
-Serviks Tutulumu Olan Non Hodgkin Lenfomalı İki Olgunun Sunumu. 14. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi; poster olarak kabul edildi.

-Non Melanom Cilt Malignitelerinde Leipzig Aplikatör ile Olgu Bazında Deneyimimiz. 14. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi; poster olarak kabul edildi.

-Jinekolojik Malignitelerde Brakiterapi Sonuçlarımız. 14. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi; poster olarak kabul edildi.

-Orbita Tutulumu Olan Hematolojik Maligniteli İki Olgunun Radyoterapi Sonuçları. Türk Radyasyon Onkolojisi Sanal Kongresi; 20-22 Kasım 2020.

8.2. TEZ ETİK KURUL ONAYI



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.584
	PROJE ADI	Prostat Kanserinde VMAT Tekniği ile Radyoterapi Alan Hastaların Dozimetrik Analizi ve Akut, Kronik Yan Etkilerle Korelasyonu
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. İlknur Alsan ÇETİN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 07.09.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	