

kV-CBCT rehberliğinde IMRT/VMAT uygulanan prostat kanserli olgularda erken yan etki sonuçları

Acute toxicity in prostate carcinoma patients treated with kV-CBCT guided IMRT/VMAT

Sevim ÖZDEMİR, Didem Çolpan ÖKSÜZ, Şefika Arzu ERGEN, Günel HACI, Songül ÇAVDAR KARAÇAM, Fazilet Öner DİNÇBAŞ, Sedat KOCA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul

AMAÇ

Lokalize prostat kanserli hastalarda görüntü rehberliğinde-IMRT/VMAT uygulaması sonrası erken dönem yan etkilerin değerlendirilmesi.

OBJECTIVES

To evaluate acute toxicity of image guided IMRT/VMAT in prostate carcinoma patients.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prostat kanseri nedeniyle radikal radyoterapi uygulanan 101 hastada, erken yan etkiler retrospektif incelendi. Elli olguda prostat, 40 olguda prostat ve seminal veziküller ve 11 hastada pelvik lenf nodları tedavi volümüne alındı. Tüm olgular Eclipse tedavi planlama sistemi ile dinamik IMRT/VMAT yöntemleri kullanılarak planlandı. Olgulara simultane integre boost tekniği kullanılarak prostat volümüne ortalama 76 Gy, seminal veziküllere ortalama 56 Gy, pelvik lenfatiklere 54 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Olgular tedavi sırasında haftalık, tedaviyi takiben birinci ve üçüncü ayda erken yan etkiler açısından RTOG skorlamasına göre derecelendirildi.

METHODS

Acute toxicities of 101 prostate carcinoma patients, treated with radical radiotherapy were evaluated. Prostate, prostate and seminal vesicles, and pelvic lymph nodes were enrolled into the treatment volume in 50, 40 and 11 cases respectively. All patients were planned with Eclipse treatment planning system using dynamic IMRT/VMAT. The median doses to the planning target volumes of prostate, seminal vesicles and pelvic lymphatics were 76Gy, 56Gy and 54Gy respectively, delivered simultaneously. All patients were observed per week during radiotherapy and at 1st and 3rd month following completion of therapy. Acute toxicities were graded according to the RTOG scoring criteria.

BULGULAR

Üç olguda grad 2.57 hastada grad 1 genitouriner yan etki tespit edildi. On beş hastada grad 1 gastrointestinal yan etki gözlemlenirken, üç hastada grad 1 cilt reaksiyonu saptandı. İki olguda grad 1 lökopeni gelişti. Grad 3-4 yan etki hiçbir olguda gözlenmedi.

RESULTS

Grade 2 and 1 genitourinary acute toxicity were observed in 3 and 57 patients, respectively. Grade 1 gastrointestinal toxicity was detected in 15 patients, 3 patients developed grade 1 skin reaction. Grade 1 leukopenia was detected in 2 cases. No grade 3-4 toxicity was observed.

SONUÇ

Primer prostat kanseri ışınlanmasında kV-CBCT rehberliğinde IMRT/VMAT tekniği ile yüksek doz radyoterapi güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Pelvik radyoterapi yapılan olgularda ışınlanan hacim büyüklüğüne bağlı olarak artması beklenen yan etki gözlenmemiştir.

CONCLUSION

In prostate cancer, higher doses radiotherapy with kV-CBCT guided IMRT/VMAT technique was given more accurately and well tolerated. Expected side effects depending on size of irradiated volume with pelvic radiotherapy, were not observed.

Key words: Acute toxicity; prostate carcinoma; intensity modulated radiotherapy.

Anahtar sözcükler: Erken toksisite; prostat kanseri; yoğunluk ayarlı radyoterapi.

İletişim (Correspondence): Dr. Sevim ÖZDEMİR. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 414 31 02 e-posta (e-mail): drsozdem@hotmail.com

© 2014 Onkoloji Derneği - © 2014 Association of Oncology.

Erken evre prostat kanserinde radyoterapi (RT) primer tedavi yöntemlerinden biri iken, lokal ileri tümörlerde ise hormonoterapi ile birlikte kullanılmaktadır.^[1-3] Son yıllarda radyoterapi alanında hızlı teknolojik gelişmeler sonucunda üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volümetrik ark terapi (VMAT) gibi teknikler ile radyoterapi uygulanabilmektedir.

Radyoterapinin temel prensibi olan; normal dokulardaki ışın dozunu azaltıp, tümör dozunu artırmak 3BKRT ve IMRT'nin ana rasyonelini oluşturmaktadır.^[4] Ancak, konformal radyoterapiye rağmen prostat radyoterapisinde doz artırımını kısıtlayan bir faktör olan normal doku toksisitesi, özellikle rektal ve üriner yan etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Zaman zaman şiddetli erken yan etkiler nedeniyle radyoterapiye ara verilmesi gerekebilmektedir.^[5] Tedavi sonrasında ise hastaların yaklaşık %50'si akut genitoüriner (GÜ) semptomlardan özellikle nokturiden yakınmaktadır.^[6] Bu erken yan etkilerin hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve bazı çalışmalarda geç yan etkilere predispozan olduğu bildirilmiştir.^[7-9] Prostat kanseri tedavisinde IMRT tekniği ile doz yükseltilmesinin lokal ve biyokimyasal kontrol ve tedaviye bağlı toksisite açısından 3BKRT'ye göre üstünlüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^[10-15]. Bu nedenle günümüzde yüksek doz IMRT erken ve lokal ileri prostat kanserinde önerilen standart tedavidir.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile tedavi başarısını artırmak ve yan etkileri daha da azaltmak için kurallara uygun planlama sonrası dikkat edilmesi gereken diğer noktalar; tedavi bölgesindeki organ hareketlerini ve set-up hatalarını önemsemek, RT dozunun planlandığı şekilde uygulanmasını sağlamaktır. Bu nedenle çeşitli IGRT (görüntü kılavuzluğunda radyoterapi) uygulamaları gündeme gelmiştir. Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan olgularda mesanenin ve barsakların doluluğu, prostatın yer değiştirmesi sebebiyle kemiklerin referans alındığı IGRT teknikleri yeterli değildir. Yumuşak doku sınırlarının gösterilebilmesi, tedavi öncesi ve sırasında alanların üç boyutlu olarak görüntülenmesi ve ışınlanan hedef hacim

doğruluğunun kontrol edilebilmesi amacıyla kV-CBCT IGRT'de kullanılan yöntemlerden birisidir. Eğer, IMRT IGRT ile yapılırsa kabul edilebilir yan etkilerle yüksek tedavi dozlarına çıkılabilir.

Bu çalışmada prostat kanserli hastalarda kV-CBCT rehberliğinde IMRT/VMAT uygulaması sonrası erken dönem yan etkilerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Karakteristikleri

Şubat 2010-Kasım 2012 tarihleri arasında kliniğimizde T1-4N0M0 prostat kanseri tanısıyla radikal radyoterapi uygulanan 101 hastada, tedavinin erken yan etkileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde ayrıntılı hikaye, rektal muayeneyi içeren fizik muayene, rutin biyokimya, PSA, endorektal coil pelvik MR ve lokal ileri evredeki hastalardan metastatik tarama amacıyla tüm vücut kemik sintigrafisi ve batın BT istendi. Evreleme için American Joint Commission on Cancer (AJCC) 2010 evreleme sistemi kullanıldı. Hastalar tedavi öncesi klinik evreleri, PSA değerleri ve Gleason skoruna (GS) bakılarak D'Amico sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrıldı.

Radyoterapi Planlaması

Olguların hepsine tedavi öncesi ve sırasında diyet (gaz yapıcı yiyeceklerden kaçınma, gıda listesi), su tüketimi ve fiziksel aktivitenin artırılması önerildi. Rektum hazırlığında ilerleyen günlerde hastanın klinik tablosuna gaz, ishal, kabızlık gibi durumlara göre değişiklik yapıldı ve gerektiğinde defekasyon kolaylaştırıcı ilaçlar kullanıldı. Ayrıca planlama tomografisi ve tedaviden 30 dk önce idrar yapmaları ve sonra 500 ml su içmeleri istendi. Hastaların planlama tomografisi ve kV-CBCT'leri mesane ve rektum hazırlıkları (yarı dolu mesane ve boş rektum) yapıldıktan sonra çekildi.

Bütün hastalarda planlama tomografisi (BT) supin pozisyonda eller göğüs üzerinde olacak şekilde diz altı desteği ve ayak sabitleyici ile fiksasyon yapılarak; üst sınır beşinci lomber vertebradan, alt sınır torakanter minörün altından geçecek şekilde 2.5 mm'lik kesit aralığı ile çekildi. Sonrasın-

da planlama BT verileri Varian Eclipse (ver. 8.6) tedavi planlama sistemine aktarıldı. Klinik hedef volüm olarak (CTV-P) prostat, orta riskli olgularda proksimal seminal veziküller (SV) yüksek risk hastalarda tüm SV dahil edilerek CTV-SV oluşturuldu. Pelvik lenf nodu ışınlama kararı nodal metastaz risk durumuna göre belirlendi. Roach formulüne göre riskin %30'dan fazla olduğu grupta pelvik lenf nodları (CTV-LN) tedaviye dahil edildi. Hedef volüm ve çevre normal dokuların konturlanması RTOG atlası kullanılarak yapıldı.^[16] CTV'ye posteriorda 0.5 cm, diğer yönlerden 0.8 cm emniyet marjı verilerek PTV oluşturuldu. Pelvik lenf nodları konturlanmasında damarlar referans alınarak 0.7 cm emniyet marjı ile pelvik PTV oluşturuldu. Riskli organ olarak mesane, rektum, penil bulb, femur başları, pelvis ışınlanan olgularda ek olarak barsaklar ve kemik iliği toksisitesini değerlendirmek için iliak kanatlar konturlandı.

Elli olguda prostat, 40 olguda prostat ve SV, 11 hastada da pelvik LN tedavi volümü içine alındı. Olgulara simultane entegre boost (SIB) tekniği kullanılarak prostat volümüne 2 Gy'lik fraksiyonlarla ortanca 76 Gy (74-78Gy), 1.4 Gy'lik fraksiyonlarla SV'e ortanca 56 Gy (54-56 Gy) ve pelvik LN 54 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Tüm olgular Eclipse (ver. 8.6) tedavi planlama sistemi ile 6 MV fotonla dinamik IMRT veya VMAT tekniği kullanılarak planlandı. IMRT planları; yedi sabit gantry açısı ve sliding window teknik kullanılarak oluşturuldu. VMAT planlamasında IMRT optimizasyonunda olduğu gibi izosantr PTV volümünün merkezi olacak şekilde belirlendikten sonra doz bilgileri sisteme tanımlandı. Planlama sırasında iki ark açısı (181-179 saat yönünde ve 179-181 saat yönünün tersi olmak üzere) ve maksimum doz hızı 600 MU/min kullanıldı. Risk altındaki organlardan rektumun 65 Gy alan volümü %17'nin, 40 Gy alan volümü %35'in, mesanenin 65 Gy alan volümü %25'in, 40 Gy alan volümü %50'nin altında tutuldu. Ayrıca pelvik lenfatik ışınlanan hastalarda ince barsağın 150 cc'lik volümünün 40 Gy'in, Dmax'ın 50 Gy'in altında tutulması ve kemik iliğinin V10 <%90, V20 <%75 olması sağlandı. PTV'nin en az %95'inin belirlenen dozun %100'ünü alması, CTV'nin belirlenen dozun %100'ünü alması ve maximum dozun (Dmax) ≤%107 olması sağlandı.

Tedavi

Tüm tedaviler entegre CT-lineer akseleratör sistemli ile kalite kontrolü sonrasında Varian Clinac® iX model (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) lineer hızlandırıcı cihazı ile uygulandı. Her hastaya tedavi sürecinde günlük kV-CBCT çekildi ve online olarak elde edilen üç boyutlu görüntü ile planlama görüntülerinde prostat üst üste çakıştırılarak eşleştirme yapıldı. Sonrasında elde edilen izosantr merkezinden sapma değerleri daha önceden gerçekleştirilen klinik ortalama sapma değerine göre 3 mm'ye kadar olanlar masa düzeltmesi yapılmadan, 3 mm üstündekiler ise doktor onayı ile masa kaydırmaları LR, AP ve SI yönlerde online olarak yapıp planlanan tedavi konumuna getirildikten sonra olgular tedaviye alındı. Rektum doluluğu nedeniyle prostatın itilmesine veya deformasyonuna neden olmuş ve planlama tomografisi ile tam eşleştirilememesi durumunda, hasta kaldırılarak bağırsağın boşaltması için tuvalete yönlendirildi. Daha sonra hasta aynı gün içinde tekrar KV-CBCT çekilerek tedaviye alındı.

Hormonal Tedavi

Düşük riskli gruba herhangi hormonal tedavi (HT) androjen deprivasyonu uygulanmazken orta riskli grupta radyoterapiden iki-üç ay önce ve RT ile birlikte ve sonrasında olmak üzere toplam dört-altı ay (kısa dönem), yüksek riskli grupta ise radyoterapiden iki-üç ay önce, radyoterapi sırasında ve sonrasında olmak üzere iki-üç yıl olacak şekilde uygulandı. Antiandrojen LHRH analogundan bir hafta önce başlanıp RT bitimine kadar devam edildi. Ciddi düzeyde komorbiditesi olan orta riskli hastalarda hormonal tedavi kullanılmadı.

Takip ve İstatistiksel Analiz

Takip edilen olgular tedavi sırasında haftalık, tedaviyi takiben ise birinci ve üçüncü ayda erken yan etkiler açısından değerlendirildi. Genitouriner (üriner frekans, sistit, obstrüksiyon bulguları vb.), gastrointestinal (proktit, diare vb.) ve cilt reaksiyonu gibi erken yan etkiler Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) skorlamasına göre derecelendirildi.^[17] Çalışma verileri incelenirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanıldı.

BULGULAR

Yirmi (%19.8) hasta düşük risk, 41 (%40.6) hasta orta risk ve 40 (%39.6) hasta yüksek risk grubunda idi. Hastaların çoğunda evre T2c (%40.6) idi. Ortanca yaş 68 (54-85 yaş) idi. İlk başvuru ortalaması PSA 25.9 ng/mL (aralık, 3.8-231 ng/mL) olarak bulundu. Elli üç (%52.5) hastaya 76 Gy verilmişken; 78 Gy, 74 Gy ve 72 Gy alan sırasıyla 31, 14 ve üç hasta vardı. Elli dokuz olguya hormonoterapi uygulandı. Geriye kalan 42 hasta düşük risk grubunda olma veya eşlik eden komorbite nedeniyle hormon almadı. Hasta ve tümör özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir.

Elli yedi (%56.4) hastada grad 1 GÜ yan etki tespit edildi. Üç olguda (%3) grad 2 GÜ yan etki gelişti ve bu hastalarda adrenerjik bloker ve antispazmotik kullanımı ile toksisite tolere edildi. On beş (%15) hastada grad 1 gastrointestinal (Gİ) yan etki gözlemlendi. Grad 2 ve üzeri Gİ erken yan etki hiçbir olguda bildirilmedi. Sadece üç (%3) hastada grad 1 cilt reaksiyonu saptandı. Hematolojik yan etki olarak yalnız iki (%2) olguda grad 1 lökopeni gelişti. Hiçbir olguda grad 3-4 yan etki gözlenmedi (Tablo 2). Yan etki nedeniyle hiçbir olgunun tedavisine ara verilmedi.

TARTIŞMA

Prostat kanseri tedavisinde IMRT ile doz yükseltilmesinin lokal ve biyokimyasal kontrol ve tedaviye bağlı toksisite açısından 3BKRT'ye üstünlüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^[10-12] Bu nedenle yüksek doz IMRT prostat radyoterapisinde önerilen standart tedavidir. IMRT ile de geçici yan etkilerin görülebileceği çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir.^[18,19]

Yoğunluk ayarlı radyoterapi sonrası grad 2 ve üzeri üriner yan etki yaklaşık %30-40 oranında görülmektedir^[18,20]. Gİ yan etkiler ise De Meerleer ve ark. tarafından^[12] 76-78 Gy sonrasında %36 oranında grad 2 ve %7 oranında grad 3 olarak bildirirken; Al-Mamgani ve ark.nın çalışmasında 78 Gy sonrasında grad 2 ve üzeri erken Gİ toksisite %20'dir.^[14] Zelefsky ve ark.nın IMRT uyguladıkları ve daha yüksek dozlara çıktıkları (81 Gy-86.4 Gy) 772 lokalize prostat kanserli olguda ise akut grad 2 ve grad 3 GÜ yan etki oranları sırasıyla %28 ve %0.1;

Tablo 1

Hasta ve tümör özellikleri

Veri	n	%
Ortanca yaş (T) evresi	68	54-85
T1	25	24.7
T2	67	66.3
T3	9	8.9
PSA		
≤20 ng/ml	72	71.2
>20 ng/ml	29	28.7
Gleason skoru		
≤6	44	43.5
7	39	38.6
8-10	18	17.8
Risk grubu		
Düşük	20	19.8
Orta	41	40.5
Yüksek	40	39.6
Hormonoterapi		
Evet	59	58.4
Hayır	42	41.6

grad 2 rektal toksisite %4.5 olarak bulunmuş, grad 3 ve üzeri rektal toksisite gözlenmemiştir^[20]. Yine başka bir çalışmada 3DCRT veya IMRT ile 66-81 Gy uygulanan 1571 olguluk hasta grubunda grad ≥2 akut GÜ yan etki 81 Gy ve daha düşük dozlarda sırasıyla %20 ve %12 olarak bildirilmiştir.^[7]

Elektif pelvik nodal ışınlanması yapılan olgularda ise; IMRT ile hem dozimetrik avantajın sağlandığı hem de ince bağırsak, mesane ve rektumun aldığı dozların önemli derecede azaldığı gösterilmiştir.^[21-24] Pelvik nodal RT uygulanan 230 hastanın değerlendirildiği bir ileriye yönelik çalışmada IMRT ile dört alan RT uygulamasına göre anlamlı olarak daha az grad 2 akut Gİ ve grad 3 GÜ yan etki gözlenmiş ve çok değişkenli analizde mesane doluluğu erken Gİ yan etkiyi etkileyen dominant faktör olarak bulunmuştur.^[25] Pinkawa ve ark. dozimetrik çalışmalarında bağırsak dozunun; boş mesane ile tedaviye giren hastalarda olguların %37'sinde, dolu mesane ile girenlerde ise sadece %3'ünde tanımlanan dozun %90'ına ulaştığını gözlemişlerdir.^[26]

Yoğunluk ayarlı radyoterapi ve VMAT ile tü-

Tablo 2

RTOG skorlamasına göre olgularda görülen erken yan etkiler

Erken yan etkiler	Tedavi alanı	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
GÜ	P	25	1	–	–
	P+SV	24	2	–	–
	PL	8	–	–	–
Gİ	P	2	–	–	–
	P+SV	10	–	–	–
	PL	3	–	–	–
Hematolojik	P	1	–	–	–
	P+SV	1	–	–	–
	PL	–	–	–	–
Cilt	P	1	–	–	–
	P+SV	–	–	–	–
	PL	2	–	–	–

P: Prostat; SV: Seminal vezikül; PL: Pelvis; GÜ: Genitüriner; Gİ: Gastrointestinal.

mör çevresindeki dokularda hızlı doz düşüşü meydana gelmektedir. Bundan dolayı tedavi başarısı RT dozunun doğru yere verilebilmesine bağlıdır. Prostat ışınlanması sırasında ve tedaviler arasında gaz geçişleri, mesane ve rektum doluluğu gibi günlük anatomi ve prostat pozisyonundaki değişiklikler verilen doz ile planlanan doz arasında farklılıklara yol açarak hedef hacmin az, etraf normal dokunun fazla doz almasına yol açabilir. Prostat ışınlanmasında, prostat hareket eden bir organ olduğundan kemik yapıya göre eşleştirme sağlıklı olmamaktadır. Prostatın yerini daha doğru belirleyebilmek amacıyla prostat dokusu içine altın işaretleyiciler (markırlar) yerleştirilip bunların alan kontrol filmlerinde çakıştırılması kullanılan IGRT yöntemlerinden biridir. Prostat dokusu içine altın markır yerleştirilip yapılan IGRT ile biyokimyasal kontrolün arttığı ve özellikle geç üriner yan etkinin azaldığı literatürde bildirilmiştir^[27]. İğdem ve ark. nın 100 prostat kanserli olguda altın marker lokalizasyonu sonrası uygulanan IMRT sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada prostata ortanca 76 Gy (74-78 Gy) uygulanmıştır. Olguların %9'unda grad 2 Gİ, %65'inde grad 2 GÜ ve %1'inde grad 3 GÜ akut yan etki tespit edilmiştir. Ancak bu yöntem hem invaziv bir işlem gerektirmesi, hem ek maliyet nedeniyle bazı durumlarda uygulanamamakta, hem de prostattaki deformasyon, sınırlarının ve

normal dokuların volümetrik olarak görülebilmesi nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca, prostat dışında mesane ve rektumun hareketli olması ve doluluğunun her an değişmesi nedeniyle, intraprostatik markır eşleştirmesi ile radyoterapi planlamasında kabul edilen mesane ve rektum dozlarının gerçek dozlarla örtüşmeyeceği de kuşku götürmektedir.^[28]

Yumuşak doku sınırlarının gösterilebilmesi, tedavi öncesi ve sırasında alanların üç boyutlu olarak görüntülenmesi ve ışınlanan hedef hacim doğruluğunun kontrol edilebilmesi amacıyla; tedavi aygıtlarının buna imkan verecek şekilde tasarlanması ile görüntü kılavuzluğunda radyoterapide BT'ler de kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmalarda, prostat ışınlanmasında tedavi öncesi günlük CBCT değerlendirmesi ile mesane ve rektumun aldığı dozların planlamada kabul edilen dozlardan anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir.^[29,30]

Kliniğimizde de 2009 yılından itibaren prostat kanserli olgularda kV-CBCT cihazları ile görüntü kılavuzluğunda yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanmaktadır. Çalışmamızda, kV-CBCT rehberliğinde uygulanan ortanca 76 Gy IMRT ile ciddi erken yan etki düzeyi çok düşüktür. Literatür ile uyumlu olarak erken GÜ yan etkiler, Gİ yan etkilere göre daha fazla gözlemlendi. Grad 2 GÜ yan etki üç ol-

guda (%3) tespit edilirken, grad 2 Gİ ve grad 3-4 Gİ ve GÜ yan etki hiçbir olgumuzda görülmedi. Ayrıca, pelvis bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda herhangi grad 2 hematolojik yan etkiye rastlanmadı. Yaş, komorbidite ve hormonoterapi ile yan etki arasında ilişki gösterilemedi. Yan etki oranlarımızın düşük olmasının sebeplerinden birisinin de olgularımızın %47.5'inin daha hızlı tedavi imkanı sağlayan VMAT ile tedavie alınması olabilir.

Tedavi sırasında mesane doluluğundaki günlük farklılık mesaneye verilen esas dozun hesaplanmasını zorlaştırdığından dolayı; mesane hazırlık protokolüyle planlama ile nispeten uyumlu mesane volümü ile hastalarımızın tedaviye alınması sağlanmıştır.^[31] Ayrıca, çalışmalarda, radyoterapi planlama öncesi ve radyoterapi boyunca lif ve laktoz kısıtlı yiyeceklerden oluşan diyet ile Gİ yan etkilerin azaltılabildiği gösterilmiştir.^[32] Pettersson ve ark. yayınladıkları, prostat kanseri radyoterapisinde diyetle ilgili ilk ileriye yönelik çalışma olan yazılarında, tedavi sırasında beslenme protokolü ile barsak semptomlarının azalması yönünde eğilim olduğunu gözlemişlerdir^[33]. Bizim çalışmamızdaki hastaların da tedavi boyunca gaz yapıcı yiyecek ve laktozlu ürünlerden uzak kalması, bol sıvı alması ve gerektiğinde simethicone gibi antifatulan kullanılması sağlanmıştır. Tedavi öncesi ve sırasında tek bir eğitimli teknisyen bu hazırlığı takip etmiştir. Ayrıca, her hastaya tedavi sürecinde günlük kV-CBCT çekilip, on-line olarak değerlendirme yapılmış ve gerekli masa kaydırmaları yapıldıktan sonra olgular tedaviye alınmıştır. Rektum doluluğu nedeniyle prostatın itilmesine veya deformasyonuna neden olmuş ve planlama tomografisi ile tam eşleştirilememesi durumunda hasta kaldırılarak bağırsağın boşaltması için tuvalete yönlendirilmiştir. Daha sonra hasta aynı gün içinde tekrar KV-CBCT çekilerek tedaviye alınmıştır. Uygulanan radyoterapi tekniğinin etkisi yanı sıra tedavi süresince bağırsak ve mesane hazırlık protokolünün ve online kV-CBCT değerlendirmesinin ciddi bir şekilde uygulanmasının yan etki oranlarının düşüklüğünde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Fakat, bu uygulamalar ciddi bir iş gücü ve zaman gerektirdiğinden yoğun merkezlerde ve rutin pratikte bu kuralları uygulamak oldukça güçtür.

Sonuçta, çalışmamızda kV-CBCT IGRT rehberliğinde IMRT/VMAT tekniği ile ortanca 76 Gy sonrasında erken yan etkilerde artışa neden olmadan hastalarımızın tedavisi mümkün olmuştur. Ayrıca, pelvik radyoterapi yapılan olgularda da ışınlanan hacim büyüklüğüne bağlı olarak artması beklenen yan etki gözlenmemiştir. Bu teknik ve mesane ve rektum hazırlık protokolü sayesinde ciddi erken yan etkiler gözlenmemekte, erken yan etki oranları ise son derece azalarak yüksek doz radyoterapi güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir.

Teşekkür

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi bilimsel araştırma fonu tarafından 2037 proje numaralı proje kapsamında alınan lineer hızlandırıcı (Rapid Arc), kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61-71.
2. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, 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;11(11):1066-73. [CrossRef](#)
3. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497-504. [CrossRef](#)
4. Hong TS, Ritter MA, Tomé WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92(10):1819-24.
5. Yeoh EE, Botten R, Russo A, McGowan R, Fraser R, Roos D, et al. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):915-24. [CrossRef](#)
6. De Langhe S, De Ruyck K, Ost P, Fonteyne V, Werbrouck J, De Meerleer G, et al. Acute radiation-induced nocturia in prostate cancer patients is associated with pretreatment symptoms, radical prostatectomy, and genetic markers in the TGFβ1 gene. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):393-9. [CrossRef](#)
7. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and uri-

- nary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1124-9. [CrossRef](#)
8. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, Augspurger ME, Grant WH 3rd, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(3):705-12. [CrossRef](#)
 9. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):103-13. [CrossRef](#)
 10. Liauw SL, Weichselbaum RR, Rash C, Correa D, Al-Hallaq HA, Pelizzari CA, et al. Biochemical control and toxicity after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(3):201-6. [CrossRef](#)
 11. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):330-7.
 12. De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, Villeirs G, Verbaeys A, Oosterlinck W, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):777-87. [CrossRef](#)
 13. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):932-8. [CrossRef](#)
 14. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):685-91.
 15. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, Carrie C, Villà S, Kitsios P, et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2825-34. [CrossRef](#)
 16. www.rtog.org/CoreILab/ContouringAtlases/ Male RTOG Normal Pelvis Atlas, Prostate Pelvic Lymph Nodes.
 17. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6. [CrossRef](#)
 18. Marchand V, Bourdin S, Charbonnel C, Rio E, Munos C, Campion L, et al. No impairment of quality of life 18 months after high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1053-9.
 19. Lips I, Dehnad H, Kruger AB, van Moorselaar J, van der Heide U, Battermann J, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced prostate cancer after 76 Gy intensity-modulated radiotherapy vs. 70 Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):656-61. [CrossRef](#)
 20. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1111-6. [CrossRef](#)
 21. Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, Gomellini S, Marzi S, Landoni V, et al. Analysis of toxicity in patients with high risk prostate cancer treated with intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated dose escalation to prostate area. *Radiother Oncol* 2007;84(2):148-55. [CrossRef](#)
 22. Chung HT, Xia P, Chan LW, Park-Somers E, Roach M 3rd. Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):53-60. [CrossRef](#)
 23. Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, Leibel SA, Fuks Z. Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):765-71. [CrossRef](#)
 24. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd. Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):654-62. [CrossRef](#)
 25. Jain S, Loblaw DA, Morton GC, Danjoux C, Szumacher E, Chu W, et al. The effect of radiation technique and bladder filling on the acute toxicity of pelvic radiotherapy for localized high risk prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;105(2):193-7. [CrossRef](#)
 26. Pinkawa M, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Holy R, Eble MJ. Prostate position variability and dose-volume histograms in radiotherapy for prostate cancer with full and empty bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):856-61. [CrossRef](#)
 27. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-

- IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):125-9.
28. İğdem Ş, Alço G, Ercan T, Akpınar H, Turkan S, Okkan S. Görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanan prostat kanserli olgularda dozimetri ve akut toksisite: İlk 100 olguda erken sonuçlar *Türk Onkoloji Dergisi* 2009;24(3):115-21.
29. Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA, Meeks SL, Willoughby TR, Wagner TH, et al. Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):876-82. [CrossRef](#)
30. Murthy V, Shukla P, Adurkar P, Master Z, Mahantshetty U, Shrivastava SK. Dose variation during hypofractionated image-guided radiotherapy for prostate cancer: planned versus delivered. *J Cancer Res Ther* 2011;7(2):162-7. [CrossRef](#)
31. Cheung MR, Tucker SL, Dong L, de Crevoisier R, Lee AK, Frank S, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1059-65. [CrossRef](#)
32. Liu L, Glicksman AS, Coachman N, Kuten A. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(1):65-71. [CrossRef](#)
33. Pettersson A, Johansson B, Persson C, Berglund A, Turesson I. Effects of a dietary intervention on acute gastrointestinal side effects and other aspects of health-related quality of life: a randomized controlled trial in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012;103(3):333-40. [CrossRef](#)