

Prostat kanserinde radyasyon temelli tedavi sonrası olası sorunlar ve çözümler

Possible problems and solutions after radiation therapy for prostate cancer

Dr. Serdar Özkök

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Erken evre prostat kanserinin küratif tedavisi radikal radyoterapi ya da cerrahi iken lokal ileri prostat kanserinin tedavisi hormonoterapi ve radyoterapidir. ERT'nin oluşturduğu yan etkiler genel olarak gastrointestinal (Gİ), genitoüriner (GÜ) ve seksüel yan etkiler olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. Son yıllarda modern radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler ciddi yan etki oranlarında belirgin azalmaya neden olmuştur. Günümüzde kullanılan IMRT, IGRT gibi modern RT teknikleri ile ciddi erken ve geç yan etki oranları %1'e gerilemekte, derece 1 ve 2 yan etki oranları daha da azalmaktadır. Yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmalarda modern radyoterapi teknikleriyle yüksek doz uygulanırsa bile yaşam kalitesinde geç dönemde değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç: Yüksek doz modern radyoterapi ile prostat kanserinde yan etki artmaksızın tedavi başarısı artmaktadır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, radyoterapi, yan etki

İletişim (✉): serdarozkok@yahoo.com

ABSTRACT

Curative treatment of early-stage prostate cancer is either radical radiotherapy, or surgery, whereas the treatment of locally advanced prostate cancer is hormone therapy and radiotherapy. Side effects of external radiotherapy can be divided into three main groups as gastrointestinal (GI), genitourinary (GU), and sexual side effects.

During recent years a significant reduction in the rate of serious side effects has been achieved due to the development of modern radiotherapy techniques. With the use of these techniques such as IMRT, and IGRT the rate of serious early or late morbidity has decreased to 1%, and the rate of Grade 1 and 2 morbidity has decreased even more. Quality of life studies have revealed that even high doses can be given safely with modern radiotherapy techniques without any late changes in the quality of life.

Conclusion: With the use of high-dose modern radiotherapy techniques treatment success of prostate cancer has increased without increase in morbidity.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, side effects

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavi (hormonoterapi ve kemoterapi) şeklinde olup erken evre prostat kanserinde radikal prostatektomi (RP) ve/veya eksternal radyoterapi (ERT) ve/veya brakiterapi (BT), lokal ileri kanserlerde hormonoterapi (HT) ve ERT, uzak metastazi olan hastalara sistemik tedavi ve radyasyon gerektiren semptom olduğunda (örneğin kemik metastazına bağlı ağrı, beyin metastazi) ERT uygulanır (1, 2).

ERT'nin, cerrahiye göre avantajları vardır. Cerrahi ile ilgili kanama, transfüzyon etkisi ile oluşan yan etkiler, anestezi riskleri (myokardial infarktüs, pulmoner emboli vb.) gibi yan etkiler gözlenmez. Günümüzde teknolojik gelişmelere paralel olarak üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), "Intensity Modulated Radiotherapy" (IMRT), "Image-Guided Radiotherapy" (IGRT) ve stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi modern radyoterapi teknikleri kullanılarak az yan etki ile daha etkin tümör kontrolü sağlanabilmektedir. ERT ile çok düşük oranda üriner inkontinans ve striktür görülür, ayrıca erektil disfonksiyon (ED) olsa bile kısa sürede geriye döner (3). Kombine HT

lokal ileri hastalıkta sağkalımı arttırmakla birlikte erektil disfonksiyon riskini de artırır (4, 5). ERT'nin başlıca dezavantajları tedavi süresinin 8-9 hafta gibi uzun sürmesi, olguların %50'sinde tedavi sırasında geçici mesane ve barsak şikayetlerinin ortaya çıkması, düşük oranda proktit ve ED'a yol açması şeklindedir (3-5).

ERT'nin oluşturduğu yan etkiler genel olarak gastrointestinal (Gİ), genitoüriner (GÜ) ve seksüel yan etkiler olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. Tedavi tamamlandıktan sonraki ilk 90 günde ortaya çıkan yan etkiler akut (erken) yan etki, daha sonra ortaya çıkan yan etkiler kronik (geç) yan etki olarak tanımlanır. Yan etkilerin görülme sıklığı ve ciddiyetini çeşitli faktörler etkiler. Bunlar hastanın medikal durumu (diabetes mellitus (DM), kronik barsak hastalığı vb), RT planlamasında prostat lokalizasyonunun doğru belirlenmesi, uygulanan RT teknikleri (konvansiyonel RT, 3BKRT, IMRT, IGRT, SBRT), prostata uygun dozun verilmesi, ışınlanan normal yapıların aldığı RT dozu (uygun doz volüm histogramları) ve ışınlanan volümün büyüklüğüdür (6-10). Bu faktörler göz önüne alındığında doğru bir tedavi planlaması ve uygulamasıyla bu yan etkilerin azaltılabileceği aşikardır.

Radyoterapinin gastrointestinal sisteme etkisi

Rektal yan etkileri arttıran etkenler inflamatuvar barsak hastalığı, abdomene cerrahi uygulanması, ışınlanan rektum volümünün büyüklüğü, uygulanan RT tekniği, RT sırasında erken yan etkilerin gelişmesi, uygulanan RT dozunun yüksekliği ve tedavi alanının büyüklüğü olarak bildirilmektedir. Akut barsak yan etkisi RT'nin ilk birkaç haftasında başlayabilir. Rektum veya pelvik lenf nodlarının tedavi alanına dahil edilmesi ve RT sahasına giren ince barsakların etkilenmesi ile akut enterit şeklinde görülür. Semptomların ciddiyeti ışınlanan barsak volümüne bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle diyarenin medikal tedavisi ve lokal kortikosteroid preparatları ile kontrol altına alınabilmektedir. Bu bulgular tedaviden sonraki ilk ay içinde normale dönmektedir. Bununla birlikte hastaların çok az bir kısmında diyare, perianal ağrı, mukuslu diyare, hematokezya gibi ciddi uzun süreli barsak komplikasyonları, nadiren anorektal striktür, obstrüksiyon, ülserasyon ve perforasyon gözlenebilir. Geç yan etkilerin başlama süresi medyan 12-18 aydır. Ciddi yan etkilerin tedavisinde argon lazer ve hiperbarik oksijen (HBO) uygulamaları önerilir (11-13).

“European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) grubunun 22863 numaralı randomize çalışmasında iki boyutlu tedavi yapılan 377 olguda (olguların %90'ını T3-4 olgular oluşturmakta) geç dönem yan etki oranları derece 1, 2, 3 proktit için sırası ile %8,2, %0, %0; kronik diyare için %3,7, %0, %0; ince barsak obstrüksiyonu için %9,5, %0,2, %0,2 olup toplam derece 2 ve üzeri yan etki oranları %22,8 olarak bildirilmiştir (14). Lawton, iki büyük çalışmada ciddi barsak sekel oranını %3 olarak bildirmiş, bununla birlikte diare ve proktitin olguların 1/2'sinde ilk yıl, 3/4'ünde ise ilk iki yılda düzeldiğini tespit etmiştir (15, 16). Son çalışmalarda daha yüksek dozlarda 3BKRT (78-81 Gy) ile olguların %90'ında ya hiç morbidite gözlenmemiş ya da minimal uzun süreli morbidite saptanmış, ciddi yan etki sadece %1 olguda gözlenmiştir (15). Rektumun 70 Gy alan volümünün kısıtlanması ve IMRT kullanımı ile uzun süreli komplikasyon riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir (6, 10).

IMRT gibi ileri teknoloji tekniklerinin kullanımı ile daha yüksek dozlara çıkılarak daha iyi biyokimyasal kontrol sağlanır (17). ERT uygulanan olgularda derece 2 ve üzeri akut rektal yan etki oranları IMRT ile %61'den %45'e (p=0,05), geç yan etki oranları %13'den %0,5'e (p=0,0001) düşmüştür

(6,18). Aynı çalışmacılar üç yıllık derece 2 geç yan etki oranlarını daha sonra tekrar bildirmişler, 3BKRT ile %14 olan yan etki oranlarının IMRT ile %2'ye düştüğünü tespit etmişlerdir (p=0,0001) (6,18). Aynı merkezin uzun dönem takip ettiği olguların değerlendirilmesinde medyan geç derece 2 ve derece 3 yan etki görülme süreleri GI sistem için sırası ile 24,5 ve 17 ay olarak verilmektedir (19).

Rektal volüm konturlaması için “Radiation Therapy and Oncology Group”un (RTOG) belirlediği atlasların kullanılması önerilmekte, doz volüm kısıtlamaları için değişik merkezlerin belirlediği sınırlamalar önem kazanmaktadır (20). Rektal yan etkiyi belirleyen prognostik faktörler için rektumun aldığı toplam doz yanı sıra rektal duvarın 1/2'sinin aldığı doz ve 50 Gy alan rektal volüm (V50) değerinin önemli olduğu bildirilmektedir (21).

Radyoterapinin genitoüriner sisteme etkisi

ERT sırasında birçok olguda değişik derecelerde üriner yan etki gözlenir. Sistit, hemorajik sistit, obstrüksiyon bulguları, postoperatif RT uygulananlarda inkontinans, brakiterapi uygulananlarda üretra darlığı örnek olarak verilebilir. Tedavi öncesi üriner şikayetlerin olması (IPSS skoru), neoadjuvan HT, TUR hikayesinin olması, DM varlığı, tüm pelvise RT uygulanması, mesane dozunun 80 Gy'i aşması halinde üriner yan etkilerin arttığı bildirilmektedir. Sistit, mesane detrusor kasının irritabilitesi veya ürotelyumun inflamasyonu ile meydana gelir, sık idrara çıkma ve dizüri ile karakterizedir. BPH nedeniyle mevcut olan üriner retansiyon prostatik ödem ile şiddetlenebilir, idrar yapmada tutukluluk, akım gücünün azalması veya idrarı tam boşaltamama olabilir. Bu semptomlar adrenerjik blokerleri ile azaltılabilir ve genellikle tedavi tamamlandıktan 2-3 hafta içinde biter. Akut yan etkilerin tedavisinde öncelikli olarak konservatif yaklaşılmalıdır (oral, IV hidrasyon, gerekirse kan transfüzyonu, kateterizasyon gibi). Kronik üriner komplikasyonlar yaygın gözlenmez, ancak mesane boynu kontraktürü ve mesane kapasitesinin azalması görülebilir. Mesane boynu kontraktürü veya üretral striktür, üriner retansiyona, submukozal mesane ve/veya üretral telenjektazi ise hematüriye yol açabilir. Daha ciddi yan etki olması halinde intravezikal formalin uygulanması, sistoskopi eşliğinde fulgurasyon, HBO, kontrol edilemeyen hematüri-lerde selektif embolizasyon, iliyak arter bağlanması, perkutan nefrostomi, kutanöz üreterostomi, sistektomi veya üriner diversiyon

uygulanabilir. Bu ciddi yan etkiler eski tedavi yöntemlerinin özellikle Kobalt 60 teleterapi cihazlarının kullanıldığı dönemlerde gözlenmiş olup modern RT uygulamalarından sonra ciddi geç yan etki ile karşılaşma olasılığı çok azalmakta, cerrahi müdahale gerektirecek yan etkiler ise gözlenmemektedir (11-13).

Lawton 70 Gy RT uygulamalarında yaklaşık %8 olguda orta derecede ve ciddi üriner yan etki bildirmiştir (15). Bununla birlikte bu komplikasyonların yarısından fazlası üretral striktür olup ayaktan dilatasyonla tedavi edilebilmekte ve semptom başladıktan sonra ilk yıl içinde düzelmektedir. Ancak bazı çalışmacılar bu bulguların 79,2-81 Gy gibi yüksek doz RT uygulamalarında bile görülmediğini bildirmiştir (6, 8). Üriner inkontinans yaygın görülmemektedir. Lee'nin serisinde üriner inkontinans oranı %1,3 olarak bildirilmiş, TUR-P yapılanlarda, yapılmayanlara göre daha yüksek oranda gözlendiğini saptanmıştır (%2'ye karşı %0,2) (22).

İki boyutlu RT uygulamasının yapıldığı EORTC 22863 çalışmasında derece 2, 3, ve 4 yan etki sistit için %4,7, %0,5 ve %0; hematüri için %4,7, %0 ve %0; üriner striktür için %4,7, %1,3 ve %1; üriner inkontinans için %4,7, %0,5 ve %0 şeklinde bildirilmiş olup Kobalt 60 ile tedavi edilen toplam 15 olgunun 2'sinde derece 4 GÜ yan etki gözlenmiştir (12).

“Memorial Sloan-Kettering Cancer Center” (MSKCC)'in 3BKRT veya IMRT ile 66-81 Gy uygulanan 1571 olgulu hasta grubunda (medyan takip süresi 10 yıl), derece 2 veya üzeri akut GÜ yan etki 81 Gy'de %20, daha düşük dozlarda %12 olarak bildirilmiştir. TUR-P sonrası 64,8-81 Gy ERT uygulanan 120 olgunun değerlendirilmesinde üretral striktür %4, derece 2 geç üriner yan etki %9 oranında gelişmiş, derece 4 yan etki hiç gözlenmemiştir. Derece I stres inkontinansı oranı %18 olarak bildirilmiş, derece 2 akut GÜ semptom gözlenenlerde %7, derece 1 gözlenen ya da hiç gözlenmeyenlerde %0 olduğu saptanmıştır (p=0,05) (5, 23).

Zelevsky 1996-2002 yılları arasında 81 Gy (olguların %90'i) ve 86,4 Gy IMRT uyguladıkları 772 lokalize prostat kanserli (medyan takip süresi 24 ay) olguda akut derece 2 GÜ yan etki oranını %28, derece 3 yan etki oranını %0,1 (üriner retansiyon) olarak bildirmiştir (17). Geç derece 2 ve 3 GÜ yan etki oranı sırasıyla %9 ve %0,5'tir. Aynı grubun 10 yıllık medyan takip süresine ulaşan olguların değerlendirildiği çalışmasında derece 2 ve 3 geç GÜ yan etki oranları sırasıyla %11 ve %5, medyan gelişme süreleri ise 31 ve 42

ay olarak bildirilmiştir. IMRT uygulananlarda 2 boyutlu ve 3BKRT uygulanan olgulara göre akut ve geç GÜ yan etkilerin belirlenmesi azaldığı, derece 3 üzeri yan etki gözlenmediği görülmektedir (19).

Radyoterapinin seksüel yan etkileri

RT sonrası seksüel fonksiyonun değerlendirilmesi güçtür. Erektile disfonksiyonun (ED) tanımındaki farklılıklar, kökeni ve varlığını tanımlamadaki güçlükler değerlendirmeyi güçleştirir. Bazı olgularda ED, eşlik eden kronik hastalığa (DM, arterioskleroz vb) ve/veya kronik hastalık için kullandığı ilaçlara bağlı olabilir. RT'nin oluşturduğu ED'un primer nedeni penil korporal yapıdaki vasküler sistemdeki bozulmaya bağlanmakta, korpus spongiosumun aldığı RT dozlarının ED ile ilişkili olduğu, bu nedenle riski azaltmak amacıyla bu yapıdaki RT dozlarının mümkün olduğunca düşürülmesi gerektiği, bulbus penisin medyan RT dozunun 52,5 Gy ve D90 > 50 Gy'i aşmaması önerilmektedir (24-26).

Retrospektif çalışmalarda RT'nin cerrahiye göre ED'ü daha az etkilediği gösterilmiştir. Robinson %20-86 arasında erektil fonksiyon oranları bildirmiştir (27). Son yapılan meta analizde bir yıllık erektil fonksiyon koruyuculuğu yalnız brakiterapi ile %76, ERT ve brakiterapi ile %60, yalnız ERT ile %55, sinir koruyucu prostatektomi sonrası %34, standart prostatektomi sonrası %25'tir. İki yılın üzerinde takip bildirilen çalışmalar göz önüne alındığında bu oranların sadece brakiterapi yapılan olgular çıkarıldığında %60, %52, %25, ve %25 olduğu gözlenmiştir. Cerrahi yaklaşımlarla RT teknikleri arasında ED gelişiminde belirgin fark olduğu görülmektedir (28).

Seksüel fonksiyonların RT sonrası progresif olarak kötüleştiğine inanılmaktadır. Ancak Silgin ve arkadaşları tedavi öncesi seksüel fonksiyonları bilinen (tedavi öncesi %74 olgu potent) medyan yaşı 69 (50-82) olan, medyan 73,8 Gy ERT uygulanan 143 olguya seksüel skor, erektil fonksiyon, ejakulasyon fonksiyonu ve genel memnuniyeti içeren prospektif 11 soruluk anket çalışması yapmışlar, medyan 4,3 yıllık takip sonucunda, tüm olgularda seksüel fonksiyonun ilk 24 ayda maksimum azaldığını, daha sonraki sürelerde azalma olmadığını gözlemlemişlerdir (29). Aynı grubun, 1996-1998 yılları arasında 81 Gy IMRT uyguladıkları (medyan takip süresi 99 ay) olgularda, seksüel fonksiyonu olan hastaların (105 olgu)

değerlendirilmesinde RT sonrası 10 yıllık dönemde ED oranı %44 olarak bildirilirken neoadjuvan HT alan ve almayanlarda sırası ile %54 ve %35 olarak gözlenmiş ve çok değişkenli analizde HT alımının ED'ü etkileyen prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (19).

Radyoterapinin yaşam kalitesine etkisi

Yan etki oranları bizlere tedavinin etkisi ile ilgili bilgi verse de yeterli olmamakta, kişinin fiziksel, psikolojik ve sosyal yaşamı hakkında bilgi veren yaşam kalitesini bildiren testlerin kullanılması önerilmektedir. Bu testler genellikle seksüel, üriner ve barsak disfonksiyonlarını belirlemeye yönelik olmaktadır (30-32). Lokalize prostat kanserinde ERT uygulamalarının sonuçlarını veren yaşam kalitesi çalışmaları bildirilmiştir (3,33-36). Ancak bu çalışmaların çoğu tedavi sonrası değerlendirme şeklinde olup yaşam kalitesine değişik tedavilerin etkisini karşılaştırmakta güçlükler yaşanmaktadır (3,35). Son yıllarda "UCLA-PCI", "EORTC-QLQ PR-25" "EORTC-QLQ C30", "EPIC" gibi yaşam kalitesi anketleri geliştirilmiştir. Genel yaşam kalitesi anketi olan "EORTC-QLQ C30" kendini iyi hissetme, fiziksel fonksiyonların iyi olması, emosyonel ve sosyal durumu, prostat kanserine özgül yaşam kalitesi anketi olan "EORTC-QLQ PR-25" ise hastalığa ve tedavilere bağlı, nüks anksiyetesi, sıcağın basması, mesane ve barsak irritabilitesi, seksüel disfonksiyonla ilişkili soruları içermektedir.

Wei "Expanded Prostate Cancer Index Composite"de genel yaşam, GÜ ve kansere spesifik sorular geliştirmiş, ERT, BT, RP ve kontrol grubu ile bulguları karşılaştırmıştır (32, 35). ERT ile tedavi edilen gruplar arasında genel, kanserle ilişkili, prostat kanseri ile ilişkili yaşam kalitesi sonuçlarının RP grubuna göre daha iyi olduğu, kontrol grubunun sonuçlarının diğer yaklaşımlarla tedavi edilene göre daha iyi olduğu gözlenmiş, bu bulgular önemli olmakla birlikte tedavi öncesi bilgi olmaması, tedavi formunun daha sağlıklı kişilere verilmiş olması nedeniyle eleştiri konusu olmuştur. Talcott hastaları tedaviden sonraki iki yıl içinde birkaç kez değerlendirmiş ve ERT'nin üriner kontrolü etkilemediğini, orta derecede geçici üriner obstrüksiyon ve irritatif mesane bulguları olduğunu, seksüel fonksiyonları etkilemediğini ve sonuçların başlangıçta hormonal tedavi almayan hastalarla benzer olduğunu bildirmiştir (36).

Marchand ve arkadaşları 76 Gy IMRT uyguladıkları lokalize prostat kanserli olgularda

"EORTC QLQ-C30" ve "EORTC-QLQ-PR25" anketini tedavi öncesi, tedaviden sonra 2., 6. ve 18. aylarda yapmışlardır. Tedavi sonrası üriner ve barsak yan etkileri sırası ile %38 ve %13 (derece 2), %2 ve %0 (derece 3); 18. ayda %15 ve %11 (derece 2) ve %0 (derece 3) olarak bildirmişlerdir (37). İkinci ayda yapılan yaşam kalitesi anketlerinde yorgunluk, üriner semptomlar, dispne, emosyonel, sosyal, kognitif ve fiziksel fonksiyonlarda belirgin kötüleşme gözlenirken, 6. ayda sadece yorgunluk ve üriner semptomlar düzelmemiş, 18. ayda ise dispne ve hormonal tedaviye bağlı değişiklikler dışında tüm yaşam kalitesi testleri düzelmiştir. Bu sonuçlar yüksek doz RT'nin (IMRT, IGRT gibi) doğru bir şekilde uygulandığında yaşam kalitesinde sadece geçici bir bozulma meydana getireceğini göstermektedir.

Lips ve arkadaşları, 70 Gy 3BKRT, 76 Gy IMRT uygulanan olgularda "EORTC QLQ-C30" ve "EORTC QLQ-PR25" (RT öncesi, 1. ay ve 6 ay) anketlerini yapmışlar, 10 puanlık değişiklikleri klinik olarak anlamlı etmişlerdir. Konformal grupta, IMRT'ye göre ağır, rol fonksiyon ve üriner semptomlarda geçici bozulma gözlenmiş, 76 Gy IMRT uygulamasında, 3BKRT'ye göre 1. ayda yaşam kalitesi değişikliklerinin daha iyi olduğu, bunun 6. ayda da devam ettiği gösterilmiştir. Her iki grupta seksüel aktivitede azalma olduğu ve 6. ayda bu azalmanın devam ettiği gözlenmiştir. Bu çalışmada da yüksek doz IMRT ile yaşam kalitesinde bozukluk yapmadan daha yüksek dozlara çıkılabileceği doğrulanmıştır (38).

Postop eksternal radyoterapinin yan etkileri

Prostatektomi sonrası ERT ile bildirilen yan etki oranları değişiktir. Planlamada bilgisayarlı tomografi kesitlerinin kullanıldığı 3BKRT ve daha gelişmiş formu olan IMRT ile daha az tedavi ile ilişkili morbidite bildirilmektedir(39). Yan etki insidansını etkileyen faktörler planlama ve tedavi teknikleri, görüntüleme ve lokalizasyon teknikleri, uygulanan doz, kullanılan tedavi alanları, uygulanan cerrahi tekniğidir. Bununla birlikte postoperatif RT ile düşük oranda da olsa morbidite gözlenebilir, üriner inkontinans ERT ile kötüleşebilir (40,41), hafif-orta derecede proktopati veya kronik sistit altı hastanın birinde görülebilir. Genellikle yayınlarda ERT uygulanması ile mesane boynu ve üretral striktür gelişimi arasında ilişki gözlenmemekte, olguların %2-5'inde sistit ve %5-9'unda proktopati gelişmekte, bu yan etkilerin çoğunluğu hafif derecede olmaktadır.

ve spontan olarak düzelmektedir (40, 42). Sinir koruyucu prostatektomi sonrası yapılan RT'nin olgulardaki ED'u etkilemediği bildirilmektedir (43,44).

Modern RT tekniklerinin (3BKRT) kullanıldığı randomize postoperatif adjuvan RT çalışmasında derece 4 GÜ yan etki gözlenmezken, 1 olguda derece 3 GÜ yan etki gözlenmiştir. RT kolunda 3 olguda (%2) derece 2 GÜ yan etki gözlenirken 2 olguda (%1,4) derece 2 Gİ yan etki gözlenmiştir. Kümülatif derece 1 GÜ ve Gİ yan etki RT kolunda %21,9, izlem kolunda %37,7'dir. RT kolunda 1 olguda, gözlem kolunda 2 olguda üretral striktür gözlenmiştir (45).

Alongi postoperatif adjuvan ya da PSA nüksü sonrası pelvik lenf nodu ve prostatik yatağa 3BKRT ve IMRT teknikleri ile RT uyguladıkları olgularda yan etkileri karşılaştırmışlar, IMRT'nin akut yan etkiyi belirgin azalttığını göstermişlerdir (46). 3BKRT ile IMRT yapılanların karşılaştırılmasında derece 2 ve üzeri GÜ yan etki oranları sırası ile %12,3'e karşı %6,6 (p=0,19), aşağı Gİ yan etki oranları %8,6'ya karşı %3,2 (p=0,14); üst Gİ yan etki oranları %22,2'ye karşı %6,6 (p=0,004) olarak verilmiştir 3BKRT uygulanan 81 olgunun 11'inde, IMRT uygulanan 91 olgunun 2'sinde üst Gİ yan etki nedeniyle tedaviye ara verilmiştir (p=0,006).

Radyoterapinin ikincil malignite gelişimine etkisi

Son yıllarda prostat bölgesine uygulanan ERT'nin mesane ve rektum lokalizasyonunda ikincil malignite gelişme riskini belirgin arttırdığı gözlenmektedir(3,4). Retrospektif olarak yapılan değerlendirmede 30 552 ve 55 263 olguya ya ERT yada RP yapılmış ve RT'nin rektal kanser gelişimini 1,7 kat arttırdığını göstermiştir(3). Başka bir analizde (4) sağlıklı popülasyona göre mesane kanser gelişimini 2,34 kat arttırmakta olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan SEER datalarının yeniden analizinde 100 000 den fazla olgunun değerlendirilmesinde radyasyonun malign tümör gelişimini %0,16 arttırdığı gösterilmiştir (5).

İkincil kanser yönünden RT suçlanmakta ve yeni yöntem IMRT ile ikincil malignitelerin daha yüksek oranda gözleneceği iddia eden çalışmacılar bulunmaktadır (47,48). 'Huang ve arkadaşları 1984-2005 yılları arasında "William Beaumont Hospital"da tedavi edilen 14 309 olguyu "eşleştirilmiş çift analiz yöntemi ile 2120 RP yapılan olgu ile aynı özelliklere sahip 2120 RT yapılan olguyu analiz etmişlerdir. Yaptıkları değerlendirmede 2BRT'nin ikincil kanser gelişim riskini arttırmakta olduğu özellikle mesane, lenfoproliferatif hastalık ve sarkom gruplarının da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu,

ancak 3B Konformal -/IMRT gibi yeni tekniklerin uygulanması ile cerrahi ile eşdeğer ikincil kanser gelişme riski olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma modern RT tekniklerinin ikincil kanser gelişimini etkilemediğini gösteren ilk çalışma olması yönünden önemlidir (49).

Sonuç

Prostat kanserinin küratif tedavisinde RT primer tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda radyoterapideki gelişmeler, doz cevap ilişkisine bağlı olarak daha az yan etki ile daha yüksek dozlara çıkmayı kolaylaştırmakta ve başarı şansını arttırmaktadır.

Her tedavi yönteminde olduğu gibi RT'de yan etki oluşturabilmektedir. Ancak günümüzde kullanılan IMRT, IGRT gibi modern RT teknikleri ile ciddi erken ve geç yan etkiler gözlenmemekte, derece 1 ve 2 yan etki oranları ise son derece azalmaktadır.

Yan etki oranları düşük olsa bile hastalara geç GÜ ve Gİ sistem yan etkiler hakkında bilgilendirme yapılmalı, görülme süresinin tedavi bittikten 2 yıl sonrasında da olabileceği ve az oranda da olsa erektil fonksiyonun da RT ile etkilenebileceği anlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Beyzadeoğlu M, Ebruli C. Genitoüriner sistem kanserleri. In: Beyzadeoğlu M, Ebruli C: Temel Radyasyon Onkolojisi. Ankara Gülhane Askeri Tıp Basımevi; 2008, 333-428
2. Seeman WS, Carlton CE, Scardino PT, Hammer J et al. Staging of Prostatic Carcinoma, Radiotherapy for Localised Prostatic Cancer. In: Bruggmasher G, Summerkamp H, Mould RF: Brachytherapy of Prostatic Cancer; 1990, 13-116
3. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al.. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst 2004; 15;96(18):1358-67.
4. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al.. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 18;292(7):821-7.
5. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al.. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 2008; 20;358(12):1250-61.
6. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 2001;166:876-81.
7. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al.. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999;353:267-72.
8. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, et al.. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1036-46.
9. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al.. Preliminary evaluation of lowgrade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:192-8.
10. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-1105.
11. Kuban DA, Potters L, Lawton CA, Pisansky TM. Prostate Cancer. In: Clinical Radiation Oncology, 2nd edition; Gunderson LL, Tepper JE: Philadelphia: Elsevier; 2007: 1165-1236.
12. Zelefsky MJ, Valicenti RK, Hunt M, Perez CA. Low-Risk Prostate Cancer. In: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition; Halperin EC, Perez CA, Brady LW: Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins: 2008: 1439-1482.
13. Pisansky TM. External Beam Radiotherapy as Curative Treatment of Prostate Cancer. Mayo Clin Proc 2005;80(7):883-98.
14. Ataman F, Zurlo A, Artignan X: Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. Eur J Cancer 2004;40(11):1674-81.
15. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al.. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:935-9.
16. Pilepich MV. Radiation Therapy Oncology Group studies in carcinoma of the prostate. NCI Monogr 1988;7:61-5.
17. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M 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; 1;53(5):1111-6.
18. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother Oncol 2000; 55(3):241-9.
19. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 2011; 1;117(7):1429-37.
20. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I et al.. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.2009; 1;74(2):383-7.

21. Vargas C, Martinez A, Kestin LL et al.. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 1;62(5):1297-308.
22. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hanks GE. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;48:95-9.
23. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007; 1;110(7):1417-28.
24. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:129-33.
25. Roach M, 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;60:1351-6.
26. Wernicke AG, Valicenti R, Dieva K et al. Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1357-63.
27. Robinson JW, Dufour MS, Fung TS. Erectile functioning of men treated for prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79: 538-44.
28. 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 1;70(1): 67-74.
29. Siglin J, Kubicek GJ, Leib B, Valicenti RK. Time of decline in sexual function after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):31-5.
30. Altwein J, Ekman P, Barry M, et al.. How is quality of life in prostate cancer patients influenced by modern treatment? the Wallenberg Symposium. *Urology* 1997;49(4A, suppl):66-76.
31. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol* 1996;14:2258-65.
32. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:557-66.
33. Clark JA, Inui TS, Silliman RA, et al.. Patients' perceptions of quality of life after treatment for early prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3777-84.
34. Little DJ, Kuban DA, Levy LB, Zagars GK, Pollack A. Quality-of-life questionnaire results 2 and 3 years after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-escalation study. *Urology* 2003;62:707-13.
35. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:899-905.
36. Talcott JA, Manola J, Clark JA, et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:3979-86.
37. Marchand V, Bourdin S, Charbonnel C 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; 15;77(4):1053-9.
38. Lips I, Dehnad H, Kruger AB 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.
39. Teh BS, Mai WY, Augspurger ME, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) following prostatectomy: more favorable acute genitourinary toxicity profile compared to primary IMRT for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:465-72.
40. Schild SE, Wong WW, Grado GL, et al. The result of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:535-41.
41. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:164-6.
42. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:845-50.
43. Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR, et al.. Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary continence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve sparing prostatectomy. *J Urol*.1996;155:616-9.
44. Bastasch MD, Teh BS, Mai WY, et al. Post-nerve-sparing prostatectomy, dose-escalated intensity-modulated radiotherapy: effect on erectile function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:101-6.
45. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. Phase III Postoperative Adjuvant Radiotherapy After Radical Prostatectomy Compared With Radical Prostatectomy Alone in pT3 Prostate Cancer With Postoperative Undetectable Prostate-Specific Antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009; 20;27(18):2924-30.
46. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, et al.. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009;93(2):207-12.
47. Ruben JD, Davis S, Evans C, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Apr 1;70(5):1530-6.
48. Schneider U, Lomax A, Besserer J, et al.. The impact of dose escalation on secondary cancer risk after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 1;68(3):892-7.
49. Huang J, Kestin LL, Ye H, et al.. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Jan;98(1):81-6.