

# Radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler mesane koruyucu yaklaşımı arttırdı mı?

Dr. Serdar Özkök

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

**K**asa invaziv mesane kanserinde standart tedavi sistektomidir. Üriner diversiyon tekniklerindeki gelişmeler, değişik organlardan yeni mesane yapılması olguların yaşam kalitesini yükseltse bile orijinal mesanelerinin yerini alamamaktadır. Maksimum TUR, radyoterapi (RT) ve kemoterapiyi (KT) içeren çok yönlü tedavi uygulamaları ile mesane kanseri tedavisinde sistektomi ile benzer sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu tedavi modellerinde sistektomi, tedaviye yanıt alınamayan ya da lokal yinelemesi olan olgulara uygulanmaktadır. Son yirmi yıl içinde organ koruyucu çok yönlü tedaviler tek merkez ya da çok merkezli prospektif çalışmalarda 1000 olgunun üzerinde yapılmış, 5 yıllık genel sağkalım oranları %50-60 olarak bildirilmiş ve yaşayan hastaların  $\frac{3}{4}$ 'ünde mesanelerinin korunduğu gösterilmiştir(1-9).

## Mesane koruyucu tedavi hangi hastalara uygulanmalıdır?

Mesane koruyucu tedavi tümör çapının küçük olduğu (< 5cm), erken evre tümürlü, görünür ve mikroskobik tam TUR'un yapıldığı, üretral obstrüksiyonun olmadığı, pelvik lenf nodu metastazının olmadığı olgulara önerilir (1). Yapılan çalışmaların değerlendirmesinde tam TUR yapılmasının sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (10). Tam tümör yanıtı elde edilen olgularda yeni tümör gelişimini etkileyen en önemli prognostik faktörler başlangıçta yaygın karsinoma insitu odaklarının olması ve multifokal hastalık olarak bildirilmiştir (11).

Ürolog ve radyasyon onkoloğundan oluşan tedavi ekibinin birlikte uyum içinde ve disiplinlerinin gerektirdiği müdahaleleri eksiksiz yapması çok yönlü tedavinin başarılı olmasını sağlar. TUR işlemi tam olarak yapılmalı ve yeterli olup olmadığının belirlenmesi amacıyla rezeksiyon alanının çevresinden multipl biyopsiler alınmalıdır. TUR'un kalitesi genel sağkalım için en önemli prognostik faktördür. Rödell (10) 415 olgunun değerlendirildiği çalışmasında tam rezeksiyon (R0), mikroskobik kalıntı (R1), makroskobik kalıntı (R2) olan olgularda 10 yıllık sağkalım oranlarını sırası ile %50, %33ve %18 olarak bildirmiştir(p=0.003).

Maksimum TUR'dan sonra radyo-kemoterapiye (RKT) başlanması, RKT'den 6 hafta sonra re-TUR ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi, klinik, radyolojik ve patolojik kontrollerin tam yanıt elde edilen olgularda ilk 2 yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir yapılması önerilir. Tedavi sonrası kalıntı tümör olması yada tam yanıt elde edildikten sonra nüks gelişmesi halinde, tümör yüzeyel ise intravezikal tedavi, kasa invaziv ise kurtarıcı sistektomi yapılması uygundur.

Radyoterapi ya da RKT uygulanacak olguları 3 grupta değerlendirmek uygundur (1).

1. Grup: İyi performanslı, mesanede sınırlı tümörü bulunan ve uzak metastazı olmayan olguları içerir. Bu gruptaki olgulara çok yönlü tedavi (TUR + RKT) küratif amaçla yapılır ve RKT uygulanan olgularda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları radikal sistektomi yapılan serilerle benzer olup uzun süreli mesane koruma oranları en az %80'dir (1,2,12).

2. Grup: Bu gruptaki hastalar mesanede sınırlı hastalığı olan genel anestezi ya da operasyon yapılması riskli ek hastalığı olanları içerir. Bu hastalar genellikle radyasyon onkoloğu tarafından görülmekte ve izlenmekte, genel performanslarının iyi olmaması nedeniyle tam doz radyo-kemoterapi uygulanamamakta bu nedenle elde edilen yanıt ve sağkalım oranları daha düşük olmaktadır.

3. Grup: Bu gruptaki olgular başlangıçta uzak metastazı olan, yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla radyasyon onkoloğuna yönlendiren olguları içerir. Bu olgularda tedavi amacı palyatif olup, lokal progresyona bağlı ağrı ve kanama yakınmalarını azaltmak amacıyla RT uygulanmaktadır.

## Radyoterapi sonuçları

RT uygulamalarında standart fraksiyonasyon ile (1.8-2 Gy/fx), pelvik lenf nodlarına 45-50 Gy, mesaneye 55-70 Gy total doz önerilir. Retrospektif çalışmalarda lokal kontrol oranlarının55-60 Gy üzeri uygulamalarda daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (13-16), dozla ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (17-18). Farklı fraksiyon dozlarını karşılaştıran randomize faz III çalışma bulunmamaktadır. Farklı fraksiyon şema ve dozlarının uygulandığı 15 RT serisinin meta analizinde, doz ile bir ilişki olduğu her 10 Gy'lik doz artışının lokal kontrol oranlarında 1.44-1.47'lik artış sağladığı gösterilmiştir (19).

Farklı RT şemalarında elde edilen iyi sonuçlar, fraksiyon şemalarındaki değişikliklerden daha çok total doz ile ilişkili olmaktadır. Özellikle KT ile kombine uygulamalarda fraksiyon dozunun yükseltilmesi

*“Tek başına RT mesane koruyucu yaklaşımlarda yeterli etkiyi sağlayamamakta, 50-60 Gy'lik dozlarla birçok hastada tam yanıt elde edilememekte ve kurtarıcı sistektomiye ihtiyaç duyulmaktadır.”*

ve total tedavi zamanının kısaltılmasından kaçınılmalıdır. "Image – Guided Radiotherapy" (IGRT), "Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) gibi yeni tedavi teknikleri ile doz artımı sağlanarak tümör yanıtında artma ve uzun süreli lokal kontrol sağlanabileceği aşıkardır (20-21).

## Radyo-kemoterapi sonuçları

Tek başına RT mesane koruyucu yaklaşımlarda yeterli etkiyi sağlayamamakta, 50-60 Gy'lik dozlarla birçok hastada tam yanıt elde edilememekte ve kurtarıcı sistektomiye ihtiyaç duyulmaktadır. Sadece RT uygulamalarında 5 yıllık sağkalım oranları T2 hastalıkta %38-59, T3-T4 hastalıkta %14-39 olup radikal sistektomi serilerine göre düşüktür (11,12,22-24). Bu nedenle birçok prospektif çok yönlü tedavi uygulamaları geliştirilmiştir (2). RT'le eş zamanlı KT uygulanarak tam yanıt oranlarını arttırmak ve lokal kontrol oranlarını yükseltmek ilk hedef olmaktadır. Kas invaziv hastaların %50 sinde uzak metastaz gelişme olasılığı mevcut olup "occult" metastazları önlemek amacıyla KT tedavi programına eklenir.

Mesane kanseri tedavisinde sadece RT'ye karşılık RT ile eş zamanlı "cisplatin" uygulamasını karşılaştıran tek prospektif randomize çalışma "National Cancer Institute of Canada" tarafından uygulanmıştır. Hasta sayısı az olmakla birlikte (99 olgu) pelvik kontrol oranları eşzamanlı KT uygulanan olgularda daha iyidir (%67 vs %47, p<0.05)(25)

"Erlangen University Hospital" da 1982 ile 2006 yılları arasında toplam 478 T1-4 mesane kanserli olgular 4 gruba ayrılmış, birinci gruba sadece RT, ikinci gruba, "carboplatin", üçüncü gruba eşzamanlı "cisplatin", dördüncü gruba eşzamanlı "cisplatin ve 5-FU" uygulanmıştır. Tam remisyon oranları (sırası ile %61, %66, %82 ve %88), 5 yıllık sağkalım oranları (sırası ile %40, %45, %62, %74) ve mesane korunarak 5 yıllık sağkalım oranları (sırası ile %37, %40, %47, %61) "cisplatin-5FU" uygulamalarında daha iyidir (10,26).

Alternatif KT ajanları olarak "capacitabine", "paclitaksel" ve "gemcitabine" uygulanmaktadır (27-29).

Mesane koruyucu yaklaşımların primer hedefi uzun sağkalım süreleri elde etmektir. Ancak mesane koruyucu tedaviyi sistektomi serileri ile karşılaştıran prospektif randomize çalışma yoktur. Radikal sistektomi serilerinde 5 yıllık sağkalım oranları yüzeyel tümörlerde %63-74, kas invaziv tümörlerde %26-63'dür (19,21,30-34,45). Sağkalım oranları karşılaştırılırken sistektomi serilerinde daha ayrıntılı evreleme olan patolojik evrelemenin yapıldığı, mesane koruyucu serilerde ise klinik evreleme yapıldığını unutmamamız gerekir.

## Çok yönlü tedavinin yan etkileri ve yaşam kalitesi

RT'ye bağlı akut yan etkiler geçici sistit ve enterit olup medikal tedavi ile kontrol altına alınır. Erlangen'den bildirilen en geniş seride olguların sadece %2'sine mesane kontraksiyonu nedeniyle sistektomi yapılmış, %10 olguda değişik derecelerde inkontinans ya da üriner semptomlarda artış, %1.5 olguda cerrahi gerektiren geç gastrointestinal yan etki bildirilmiştir (10). "Radiation Therapy and Oncology Group"un (RTOG) 4 prospektif çalışmasına katılan olguların geç dönem komplikasyonlarının değerlendirilmesinde çalışmada derece 3 ve üzeri genitouriner yan etki oranı %5,7, Gastrointestinal yan etki oranı %1.9 olarak bildirilmiş, tedavi ile ilişkili geç dönem derece 4 yan etki ve ölüm bildirilmemiş, hiçbir olguya yan etki nedeniyle sistektomi yapılmamıştır (35).

İsveç Karolinska Enstitüsünden yapılan çalışmada radikal radyoterapi alan 71 olgu, sistektomi olan 251 olgu, sağlıklı popülasyondan 310 olguya eş zamanlı aynı yaşam kalitesi ilgili sorular sorulmuş, RT yapılan olguların %75'inde üriner sistem ile ilgili yakınmanın olmadığı gözlenmiş, erkeklerde seküel fonksiyonların radyoterapi grubunda daha iyi olduğu, gastrointestinal semptomla ilgili şikayetlerin ve görülme oranlarının her iki grupta da benzer olduğu gözlenmiştir (36).

Boston grubunun yaptığı çalışmada uzun süreli sağkalımı olan 32 olguda fonksiyonel ürodinamik çalışma ve yaşam kalitesi anketi soruları değerlendirilmiş, olguların büyük çoğunluğunda mesane fonksiyonunun korunduğu (24 olgu) gösterilmiştir (37) Mesane koruyucu tedavide uygulanan RKT'ye bağlı akut ve geç yan etki oranları son derece düşüktür.

Mesane kanserinde organ koruyucu yaklaşım seçilmiş hastalarda radikal sistektomiye iyi bir alternatiftir. Olgulara multidisipliner olarak yaklaşıp tam TUR, eşzamanlı KT-RT ve uygun ise adjuvan KT yapılmalıdır.

## Radyoterapi teknikleri

**Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT):** Görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler (bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) kanser hastalarındaki anatomiyi üç boyutlu olarak değerlendirmeye olanak sağlamıştır. Hasta anatomisinin üç boyutlu görüntülenmesi ile kanserli doku ve sağlam doku arasındaki ilişki net olarak tanımlanmaktadır. Teknolojik gelişmelere paralel olarak lineer akseleratör üreticileri bilgisayar kontrollü, çok yapraklı kolimatörlerin yardımıyla doz dağılımını şekillendire-

*"3BKRT planlanmasının doğru bir şekilde planlanması için temel şartlardan birisi medikal görüntüleme yöntemlerinin kaliteli olması, tümörü ve çevredeki kritik organların görüntülerinin keskin hatlarla belirlenmesidir."*

bilmiş, hatta ışının yoğunluğu ayarlayabilmiştir. 3BKRT tekniği ile hedef dışı organlara düşük doz, hedef dokuya istenen yüksek doz verilebilmektedir. Normal dokularda hasar oluşturmaksızın hedef volümlere daha yüksek dozlarda RT verilmesi tedavi sonuçlarını da iyileştirmiştir (38,39).

Radyoterapi kompleks bir tedavi yöntemi olup tedavinin başarısı için planlama aşamasından tedavinin son gününe kadar titiz bir şekilde uygulanmalıdır.

Tedavinin ilk basamağında hastaya pozisyonun verilmesi ve immobilize edilmesi gereklidir. Hastanın planlama BT'sinin çekildiği pozisyonda tedaviye alınması çok önemlidir.

Çekilen BT görüntülerinin planlama sistemine aktarılmasından sonra planlamadaki görüntüler üzerinde hedef volüm ve riskli organlar belirlenir. Görüntünün kaliteli olması hedef volümün daha ayrıntılı ve doğrulukla belirlenmesini sağlarken, yeni tedavi planlama sistemlerinde PET-BT yada MRG ile çekilen görüntüler birleştirilebilmekte, böylece hedef volümün daha doğru bir şekilde konturlanması sağlanmaktadır.

Konturlamadan sonra uygulanacak dozun tanımlanması, ışın açılarının, saha şekillerinin, doz ağırlıklarının ayarlanması ve dozun hesaplanması medikal fizik uzmanı eşliğinde yapılmaktadır. Oluşan planlar değerlendirilerek (Doz volüm Histogramları) uygun olanı değerlendirilir. Planlanan tedavinin doğrulanması amacıyla tedavi odasında doğrulama filmleri alınarak tedavi başlar. Aralıklı olarak doğrulama filmlerinin alınması tedavinin kalitesini yükseltir.

Modern RT volüm tanımlamaları şu şekildedir (40,41).

**GTV (gross tumor volume):** Görülebilir, palpe edilebilir ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir hastalığı tanımlar (Mesane tümörünü içerir).

**CTV (clinical target volume):** GTV ve subklinik hastalık bölgelerini içerir (tümör, mesane, bölgesel lenfatikleri içerir).



**Şekil 1.** Tümore %20 eşzamanlı boost planlanarak yapılan 7 alan IMRT planı örneği (39)

**PTV (planning target volume):** Geometrik bir kavramdır, CTV'yi içermelidir. Doku yapısı, CTV boyut ve şekli, hasta pozisyonu (tedavi/tedaviler arası) ışın demeti pozisyonu ve enerji türüne göre saptanır.

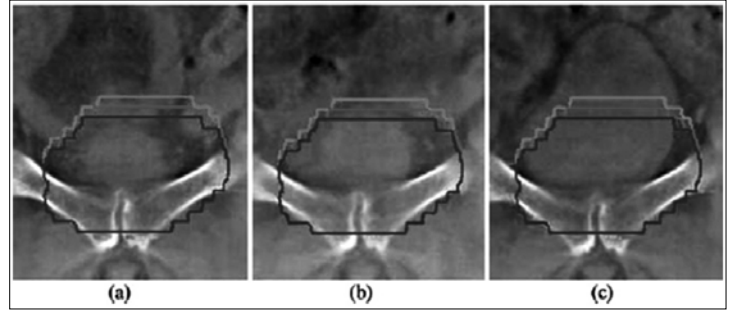
**IM-ITV (Internal margin- Internal target volume):** Saptanan hedef volüm planlama aşamasında, fizyolojik nedenlerle daha geniş sınırlarla alınır. Solunum, yutkunma, mesane veya rektumun boş veya dolu olması, kalp atımı, barsak hareketleri, tedavi süresince tümör boyutu değişiklikleri gibi nedenlerle hedefte yer değişiklikleri olabilir (IM), bu nedenle tedavi volümü bu hareketlenmeler göz önünde bulundurularak hedef volümden daha geniş seçilir (ITV). Mesane için ITV geniş verilmelidir (1.5-3 cm).

**SM (Set-up margin):** Hasta pozisyonu, aygıtların mekanik ve dozimetrik farklılıkları, set-up hataları, insan faktörüne bağlı olarak değişir. Her departman, her alan, her immobilizasyon yöntemine göre ayrı ayrı ölçülmelidir. Üç boyutlu olarak tasarlanmalı ve planlanmalıdır.

Bunlara göre  $PTV = CTV + SM + IM$ 'dir (2).

Elde edilen PTV'e göre bilgisayarlı planlama sistemiyle en uygun gantri açıları, alan boyutları ve alan sayısı saptanarak uygun bölgeler kişiye özgü kurşun bloklar ya da çok yapraklı kolimatörle korunur. Hedef bölge %95'lik izodoz ile çepeçevre sarılarak konformal doz dağılımı sağlanır (40,41).

3BKRT planlanmasının doğru bir şekilde planlanması için temel şartlardan birisi medikal görüntüleme yöntemlerinin kaliteli olması, tümörü ve çevredeki kritik organların görüntülerinin keskin hatlarla belirlenmesidir. Kontrastlı MRG ile mesane tümörünün net sınırları belirlenebilmekte, TUR sonrası gelişen skatrisyel doku ile tümör ayırımı yapılabilmektedir. PET BT ile FDG tutan tümör hücreleri gösterilebilmekte ayrıca lenf nodlarında ya da uzak organlarda yayılım olup



**Şekil 2.** Üç farklı fraksiyon sırasında çekilmiş olan tedavi verifikasyon görüntüleri. CTV'e superiorından 5, 10, 15 mm sınırla PTV oluşturulmuş ve a görüntüsünde mesanenin tümünün tedavi sahasında kaldığı gözlenirken, c görüntüsünde mesanenin saha dışında olduğu gözlenmektedir (55).

olmadığı belirlenebilmektedir (41). Mesane tümöründe organ yapısı ve geometrik düzensizlikler nedeniyle PTV sınırlarının geniş verilmesi gerekir (1,5-3 cm), tedavi sırasında mesanenin emniyetli olarak tedavi edilebilmesi için 2,5 cm lik sınır verilmelidir. Verilecek sınırların genişliği ile ışınlanacak alanlarda büyük hacim farklılıkları olmaktadır. Örneğin mesane CTV sinin 100 cm<sup>3</sup> olduğunu kabul edersek, 1,5 cm lik sınır verildiğinde PTV 400 cm<sup>3</sup>, 3 cm'lik sınır verildiğinde PTV 1000 cm<sup>3</sup> e çıkmaktadır ki bu da ışınlanan volümün artışı demektir (39,42). Mesanenin tedavi sırasındaki hareketi önemlidir. Hastanın mesanenin boş veya dolu olarak tedavi planlanmasının yapılması, tedavi öncesi sıvı alımının kısıtlanması, planlamanın yapıldığı şekilde tedaviye alınması önemlidir.

### Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy)(IMRT)

Klasik 3BKRT'nin ileri bir formudur. Ana ışın demeti, hedef bölgede farklı yoğunluklar oluşturacak şekilde ayarlanmış daha küçük demetçiklere veya segmentlere bölünür. Hedef volümdeki doz dağılımını daha konformal bir hale getiren ve normal dokulara daha çok koruma sağlayan bu tedavi yaklaşımında her bir radyasyon alanındaki demet yoğunluğu en uygun biçimde ayarlanmaktadır. Bu şekilde oluşan doz dağılımının konvansiyonel tedavilere üstünlüğü kritik organların daha iyi korunması ve hedef volümde daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir(42-45). Bununla birlikte farklı hedef volümlere farklı dozlar uygulanabilmektedir (Şekil 1). Üç boyutlu konformal RT "forward" planlama olup ışın parametreleri (açı, ağırlık, vs) doktor ve fizik mühendisi tarafından ayarlanır ve doz dağılımı incelenir. IMRT'de ise "inverse" planlama kullanılır. Bu planlamada dozimetrik ve klinik hedefler planlama sistemine önceden

yüklenir ve sistem istenen hedeflere en uygun olan doz dağılımına ulaşan planlamayı sunar. "Inverse" tedavi planlaması, hedeflenen doz dağılımı ve klinik amaç göz önünde tutularak yapılır ve cihaz parametreleri planlama sistemi tarafından belirlenir. Ancak birçok demet konfigürasyonu yardımı gerekebilir (demet sayısı, oryantasyonu ve alan büyüklüğü) (46). IMRT klasik lineer akseleratör, tomoterapi, ve "Cyberknife" gibi özel ticari araçlarla uygulanmaktadır.

Mesane kanseri tedavisinde günümüzde IMRT sık kullanılan modern yöntemlerden biri olmaktadır. Sondergaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mesane tümörüne 60 Gy, pelvik lenf nodlarına eş zamanlı 48 Gy RT uygulamalarında, 3BKRT uygulamalarına göre daha homojen doz dağılımı sağlandığı, çevre kritik organların (rektum, ince barsak ve femur başları) belirgin daha az doz aldığı, bunun da kliniğe daha az yan etki olarak yansdığı gösterilmiştir (45).

### Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (Image-Guided Radiotherapy) (IGRT)

Ayrı bir konformal RT tekniği olmayıp esasen konformal RT tekniklerinin daha hassas uygulanmasına yardımcı olan bir sistemdir. Amacı "set-up" doğruluğunu sağlayarak set-up sınırının minimize edilmesidir. Lineer akseleratör cihazlarına kilovoltaj yada megavoltaj üniteleri monte edilerek tedavi öncesinde 2 boyutlu ve/veya BT görüntüleri elde edilir. Organ hareketleri ve hasta görüntüleri tedavi planlama sisteminden alınan referans görüntüler ile karşılaştırılarak değerlendirilir, olası "set-up" hataları saptanır, düzeltilir ve en uygun "set-up" elde edilir (47-52) (Şekil 2).

IGRT, tedavi planının doğrulama görünülmesinin BT kesitleri ile alınmasıdır. Sadece bu yöntemin kullanılması ile normal dokulardaki dozlar düşmez. Işınlanacak he-

*“Adaptif RT geniş bir kavram olup yaklaşımlardan biri tedavi sırasında alınan görüntülerde hasta “set-up” ve organ hareketlerini gözleyerek tedavi planını değiştirmek, diğeri ise tümör ve/veya normal dokulardaki değişikliklere göre tedavi planını değiştirmektir (47,53).”*

def volümün küçültülmesi sağlanmalı, özellikle CTV küçültülmelidir. IGRT ile GTV daha küçük belirlenerek lokal ışınlamalarla daha yüksek dozlara çıkma imkanı olabilmektedir. Sınırların 20 mm den 10 mm'ye küçültülmesi yan etki oranlarını azaltacağı, normal dokularda oluşabilecek komplikasyon (NTCP) oranlarını %6'dan %2'lere geriletebileceği gösterilmiştir (50,52).

### Adaptif radyoterapi

Geleneksel radyoterapi planlaması hastanın bir defa anatomik kesitlerinin alındığı ve tek planlama ile haftalar boyunca tedavinin yapıldığı statik bir süreçtir. IGRT yaklaşımlarıyla bu statik işlem dinamik bir hale gelmiş, tedavi süresince ve tedavi sırasındaki değişiklikleri izleme olanağı olmuştur. Tedavi süresince hastanın kilo kaybına ya da tümör yanıtına göre tekrar planlanma gerekebilir. Adaptif RT geniş bir kavram olup yaklaşımlardan biri tedavi sırasında alınan görüntülerde hasta “set-up” ve or-

gan hareketlerini gözleyerek tedavi planını değiştirmek, diğeri ise tümör ve/veya normal dokulardaki değişikliklere göre tedavi planını değiştirmektir (47,53). Bu yöntemde hastaya özgü günlük planlar yapılabilen, tedavi öncesi çekilen doğrulama BT görüntüsü ve planlama görüntüsü ile tedavi makinesinde eş zamanlı karşılaştırma yapılabilen, hedef organda ya da kritik organlardaki doz dağılımları uygun görülürse tedaviye devam edilmekte, uygun görülmezse planlama tekrar yapılmakta ve tedavi uygulanabilmektedir. Adaptif RT ile mesane gibi organ hareketinin çok olduğu tümörlerin daha doğru tedavi imkanı olabilmekte, literatürde bu yönde çalışmalar artmaktadır (54).

Geleneksel yöntemlerle RT planlaması yapılırken tüm mesaneye 15-20 mm sınır verilmektedir. Son çalışmalarda bu sınırlar kullanıldığında olguların %65'inin yetersiz doz aldığı gösterilmiştir (21). Burridge ve arkadaşları adaptif RT uygulaması ile 15 mm'lik sınırın emniyetli bir şekilde 10 mm'ye düşürebileceğini bunun da ışınlanan ince barsak volümlerinde belirgin azalma sağladığını göstermişlerdir (54).

Mesane tümüne yüksek doz RT verilmesi mesane kapasitesine bozulmalara yol açabilir. Soliter mesane tümörlerinde kaliteli radyolojik yöntemlerle tümörün lokalizasyonunun doğru bir şekilde belirlenmesi halinde adaptif RT ile tümöre daha yüksek doz, mesaneye daha düşük doz uygulama imkanı olabilmektedir. Bu uygulamanın lokal kontrolü arttırırken, yan etki oranlarını düşüreceği kesindir. Pos ve arkadaşları 21 soliter mesane kanserli olguya adaptif RT uygulamışlar ve bu yöntemle mesanedeki tümörün lokalizasyonunun daha doğru bir şekilde belirlendiğini, tedavi hatalarının çok azaltılabildiğini ve tedavi volümlerinin küçülebileceğini göstermişlerdir (55).

### Sonuç

- 1- Mesane kanserinin tedavisinde ürolog ve radyasyon onkoloğunun birlikte, uyum içinde çalışmaları ve disiplinlerinin gerektirdiği görevleri eksiksiz yapmaları halinde çok yönlü tedavi ile mesane koruyucu yaklaşımlar daha başarılı olacaktır.
- 2- Radyoterapideki son gelişmelerin daha yüksek dozlara, az yan etki ile çıkma imkanı sağlaması mesane koruyucu yaklaşımları arttıracaktır. Ancak hedef dokuları, kritik organları konturlayanın, tedavinin planın yapıldığı şekilde gitmesini doğrulayanın cihaz olmadığı unutulmamalı, bu konuda deneyimli hekimlerle başarılı sonuçlar alınabileceği akılda olmalıdır.
- 3- Mesane koruyucu yaklaşımların başarıyla uygulanabilmesi ve yaygınlaşabilmesi için yeni yapılacak mesanenin kendi organın yerini alamayacağını anlaşılması ile olacaktır. Organın tamamının alınmasının kanseri tamamen yok edemeyeceği unutulmamalıdır. Yirmi yıl önce meme kanseri tedavisinde mastektomi standart tedavi iken günümüzde erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi sonrası RT +/- sistemik tedavi standart hale gelmiştir. Maksimum TUR'un onkolojik bir cerrahi girişim olduğuna inanılması, uygun olgularda modern RT tekniklerinin eklenmesi ile mesane kanserli olgularda kendi mesaneleri ile daha uzun yaşam süreleri elde edileceği kesindir.

### Kaynaklar

1. Ott OJ, Rödel C, Weiss C et al. Radiochemotherapy for bladder cancer. Clinical Oncology 2009; 21: 557-65.
2. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 5536-44.
3. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 1022-9.
4. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1993; 25: 783-90.

5. Tester W, Kaplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. J Clin Oncol 1996; 14:119-26.
6. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol 1998; 16: 3576- 83.

7. Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS et al. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. J Urol 1998; 160: 1673-7.
8. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: Phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. Oncologist 2000; 5: 471-6.

9. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003; 57: 665-72.
10. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al. Combined-modality treatment and selective organ presentation in invasive bladder cancer: Long term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-71.
11. Gospodarowich MK, Hawkins NV, Rawling GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of bladder, failur analysis. *J Urol* 1989; 142: 1448-53.
12. Weiss C, Sauer R, Rodel C. Radiochemotherapeutic options for bladder cancer. *Aktuelle Urol* 2008; 39: 123-29.
13. Greven KM, Solin LJ, Hanks GE, Et al. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. *Cancer* 1990; 65:908-912.
14. Moonen L, Voet H, Nijs R et al. Muscle invazive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 525-30.
15. Quality PM, Kerr GR, Duncan W et al. Prognostic indeces for bladder cancer: an analysis of patients with transtional cell carcinoma of the bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986; 7: 311-21.
16. Smaaland R, Akslen LA, Tonder B et al. Radical radiation treatment of invazive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. *Br J Urol* 1991; 67: 61-9.
17. Pollack A, Zagars K, Swanson DA. Muscle invazive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 267-77.
18. Shipley WU, Rose MA, Perrone TL, et al. Full-dose irradiation for patients with invazive bladder carcinoma: clinical and histological factors prognostic of improved survival. *J Urol* 1985; 134: 679-83.
19. Pos FJ, Hart G; Schneider C, et al.: Radical radiotherapy for invazive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1168-73.
20. Henry AM, Stratford J, McCarthy C et al. X-ray volume imaging in bladder radiotherapy verification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1174-8.
21. Pos FJ, Koedooder K, Hulshof MCCM, et al. Influence of bladder and rectal volume on spatial varibility of a bladder tumour during radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:835-41.
22. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995; 36: 183-8.
23. Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG, et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invazive (T2/T3) bladder cancer. *Br J Urol* 1988; 62: 342-6.
24. Memeghan H, Fisher R, Memeghan J et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invazive transtional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:247-54.
25. Coppin CM, Gospodarowich MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2901-7.
26. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1072-80.
27. Muller Ac, Diestelhorst A, Kuhn T, et al. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: paclitaxel as a radiosensitizer. *Strahlenther Oncol* 2007; 183: 177-83.
28. Patel B, Forman J, Fontana J et al. A single institution experience with concurrent capecatabine and radition therapy in weak and/or elderly patients with urothelial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1332-8.
29. Oh KS, Soto DE, Smith DC et al. Combined modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:511-17.
30. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invazive bladder cancer: long term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-75.
31. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001; 165: 1111-6.
32. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today- a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 176: 690-6.
33. Hautmann RE, Gschwend JE, Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486-92.
34. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006; 176: 2414-22.
35. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al., Late Pelvik Toxicity after bladder-sparin therapy in patients with invazive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 2009; 27:4055-61.
36. Henningssohn L, Wijkström H, Dickman PW et al. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2002;62(2):215-25.
37. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol.* 2003;170(5):1772-6.
38. Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Conformal radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 73: 387-398.
39. Meijer GJ, Rasch Cohen, Remiejer P, et al. Three-Dimensional analysisi of delineation errors, setup errors and organ motion during radiotherapy of bladder cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55: 1277-87.
40. ICRU, Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (suplement to ICRU report 50). Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements.1999.
41. Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Organ motion, setup variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 69: 291-304.
42. Wright P, Redpath AT, Hoyer M et al. The normal tissue sparing potential of adaptive strategies in radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncologica*, 2008, 1382-9.
43. Milosevic M, Gospodarowicz M, Jewett M, Bristow R, Haycocks T: Intensity-Modulated Radiation Therapy for lymph node metastases in bladder cancer; In *Clinical Target volumes in conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy*,(Eds) V. Gregoire, P. Scalliet, K.K.Ang. Chapter 8; 2004: 157-169.
44. Dong L, Mohan R: Intensity- Modulated Radiation Therapy Physics and Quality Assurance; In *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy* (Eds) C. Chao, S. Apisarnthanarax, G. Ozyigit. Chapter 1; 2005, 1-19.
45. Sondergaard J, Hoyer M, Petersen JB, et al. The normal tissue sparing obtained with simultaneous treatment of pelvik lymph nodes and bladder using intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncologica*, 2009;48:238-44.
46. Xing L, Wu Q, Yang Y, Boyer A: Physics of IMRT; In *Intensity Modulated Radiation Therapy A Clinical Perspective* (Eds) A. Mundt, J. Roeske, BC Decker. Chapter 2; 2005:20-52, 2005.
47. Mell LK, Pawlicki T, Jiang SB, Mundt AJ: Image-guided Radiation Therapy; In *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology fifth edition* (Eds) Halperin, EC, Perez, CA, Brady, LW.,Chapter 10;2008: 264-301.
48. Ercan T: Yoğunluk ayarlı radyoterapi'de setup belirsizlikleri ve kontrolü: In VII. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi Program, Bildiri ve Konuşma Özet Kitabı. Chapter 5;2008: 20-21.
49. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 2006;7: 848-58.
50. Schulze D, Liang J, Yan D, Zhang T. Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 90: 367-76.
51. Muren LP, Redpath AT, Lord H, McLaren D. Image-guided radiotherapy of bladder cancer: Bladder volume variation and its relation to margins. *Radiotherapy and Oncology* 2007;84: 307-13
52. Redpath AT, Muren LP. CT-guided intensity-modulated radiotherapy for bladder cancer: Isocentre shifts, margins and their impact on target dose. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 81:276-83.
53. Verellen D, Linthout N, Tournel K et al. Image guided radiation therapy (IGRT): In VIII. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi Program, Bildiri ve Konuşma Özet Kitabı. Chapter 24; 2008: 61.
54. Burrige N, Amer A, Marchant T et al. Online adaptive radiotherapy of the bladder: Small bowel irradiated-volume reduction. In *J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 66: 892-7.
55. Pos FJ, Hulshof M, Lebesque F et al. Adaptive radiotherapy for invazive bladder cancer: A feasibility study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 64: 862-8.