

Medikal Fizik Derneği'nin Katkılarıyla

MedFiz@Online

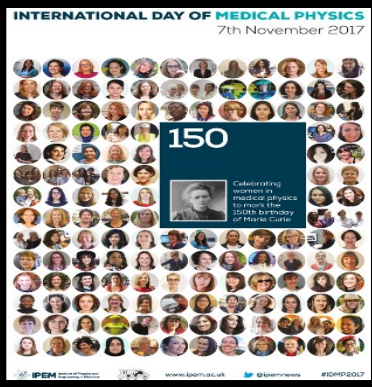
e-DERGİ

EKİM-KASIM 2019

medfizonline@gmail.com

www.medikalfizik.org

SAYI: 23



**17. ULUSAL
MEDİKAL FİZİK KONGRESİ**
18-19 Ekim 2019
The Marmara Taksim
www.medikalfizik2019.org



BU SAYININ ÖNE ÇIKAN KONULARI

- **MEDİKAL FİZİK DERNEĞİ VE KONGREDEN HABERLER**
- **AYIN BÖLÜMÜ: CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**
- **HDR BRAKİTERAPİ SİSTEMLERİNDE DEVREYE ALMA (COMMISSIONING)**
- **IR-192 KAYNAKLI HDR BRAKİTERAPİ SİSTEMLERİNİN FARKLI KALİBRASYON PROSEDÜRLERİ**
- **PROSTAT BRAKİTERAPİSİ-KLİNİK ETKİNLİĞİ VE GELECEK EĞİLİMLERİ**
- **ASTRO 2019'UN ARDINDAN**
- **AVRUPA NÜKLEER TIP REHBERİ (EUROPEAN NUCLEAR MEDICINE GUIDE)**



[instagram.com/medfizonline](https://www.instagram.com/medfizonline)

[facebook.com/MedFizOnline](https://www.facebook.com/MedFizOnline)



PROSTAT BRAKİTERAPİSİ

KLİNİK ETKİNLİK VE GELECEK EĞİLİMLERİ

Med. Fiz. Uzm Büşra Aslan

Prof. Dr. Merdan Fayda

Prostat kanserinin sistemik tedavisindeki gelişmeler ve hastalığın doğal seyrinin çoğu hasta- da uzun olması lokal bölgesel kontrolün önemini arttırmaktadır. Özellikle unfavourable orta ve yüksek riskli lokalize prostat kanserlerinde brakiterapinin hastaların tedavisine eklenmesi sağ kalım oranlarına yansıyan iyileşmelere yol açabilmektedir. ASCENDE- RT randomize çalışması (Morris et al. 2017) pelvise 46 Gy RT sonrası LDR brakiterapi (LDR-BT) boostu ile eksternal RT boostu ile 78 Gy'e çıkılmasını karşılaştırmış ve 6,5 yıllık medyan takip süresinde 5; 7; 9 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağ kalım oranlarını %89-%84; %86-%75; %83-%62 olmak üzere anlamlı şekilde brakiterapi boostu lehine olduğunu ortaya koymuştur. Toksikite profiline bakıldığında 5 yılda grad 3 GU kronik morbidite %8,6-%2,2 ($p=0,058$) olmak üzere sınırda LDR BT aleyhinedir. Eretil disfonksiyon ve gastrointestinal toksisite kollar arasında farksızdır (Rodda et al. 2017). Bir çalışmada da orta risk prostat kanserinde 86,4 Gy IMRT ile 50.4 Gy eksternal RT ardından braki- terapi boostu nonrandomize olarak karşılaştırılmış ve brakiterapi boostu üstün bulunmuştur (Spratt et al. 2014). Bu yazımızda brakiterapinin özellikle de maliyet ve etkinlik açısından ülkemizde kullanılma potansiyeli daha iyi olan yüksek doz hızlı (HDR-BT) brakiterapinin prostat kanseri tedavisindeki artan kullanımının geri planı, teknik özellikleri ve potansiyel kullanım alanlarından bahsetmeye çalışacağız.

Tarihsel Gelişim

Radyoaktivite 1896 yılında Henry Becquerel tarafından keşfedildikten kısa bir süre sonra malign hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Zeitlin et al. 1998). Radyum kullanılarak uygulanan ilk prostat bra- kiterapisi ise 1911 yılında rapor edilmiştir (Garzotto and Fair 2000, Lederman 1981). 1970 yılında Whitmo-

re I-125 kalıcı implantları kullanarak prostat kanserini tedavi etmiştir (Hilaris et al. 1974). 1980'lere gelindi- ğinde transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde düşük doz hızlı prostat brakiterapi (LDR-BT) uygulamaları rutin pratiğe girmeye başlamış ve 1990'ların sonuna doğru TRUS kullanılarak yapılan LDR-BT standart bir teknik haline gelmiştir (Ragde et al. 1997, Heysek 2007, Zaorsky et al. 2017).

1980'lerin sonunda bilgisayarlı tomografi yardımı ile yapılan dozimetrik değerlendirmeler LDR-BT'de he- saplanan dozların planlanan dozlardan daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu sorunun üstesinden gel- mek için yüksek enerjili Ir-192 kaynağı kullanılarak HDR-BT uygulamaları hız kazanmaya başladı. HDR- BT'de hedef ve riskli organ dozlarında bir dereceye kadar optimizasyon mümkün olurken kaynak pozis- yon doğruluğu LDR-BT'ye göre daha kesindir (Mate et al. 1998). HDR-BT, 1980'lerde ve 1990'larda İsveç, Al- manya, Japonya, İngiltere ve ABD'de ERT ile boost olarak kullanılmaya başlandı (Stromberg et al. 1995, Kovacs et al. 1999).

1990'lı yıllara kadar, HDR-BT boost, dünya çapında birçok çalışmada değerlendirildi (Zaorsky et al. 2017). Japonya Osaka'da HDR-BT monoterapisi ile ilgili bir çalışma başlatılmıştır. 2000'den beri birçok HDR-BT monoterapi çalışması yayınlanmıştır (Yoshioka et al. 2000, Yoshioka et al. 2016, Yoshioka et al. 2017).

Endikasyonlar

Brakiterapi tek başına, eksternal radyoterapiye boost olarak ve eksternal sonrası yinelemelerde kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir.

Özellikle Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) prostat kanserini 5 gruba ayırmıştır (NCCN, 2019). Risk grup- larına göre önerilebilecek tedavi yöntemleri ve primer tedavide kullanımı Tablo 1'de belirtilmektedir.

Tablo 1: Risk gruplarına göre önerilebilecek tedavi yöntemleri

Risk	Klinik ve patolojik durum		Tedavi yöntemi
Çok düşük riskli hastalık	T1c ve Grade grup 1 ve PSA < 10ng/mL ve PSA yoğunluğu < 0,15ng/mL/g		Aralıklı prostat biyopsilerini içeren aktif takip/Monoterapi (cerrahi ya da radyoterapi)
Düşük riskli hastalık	T1-T2a ve Grade grup 1 ve PSA < 10ng/mL		Monoterapi
Orta riskli hastalık	Yüksek veya çok yüksek risk kategorisine girmeyip aşağıdaki-lerden en az bir risk faktörüne (RF) sahip hastalık: T2b-T2c Grade grup 2 veya 3 PSA 10-20ng/ml	Favorable orta risk	1 RF ve Grade grup 1/2 ve biyopsi korlarının < %50'si pozitif
		Unfavorable orta risk	2 veya 3 RF ve/veya Grade grup 3 ve/veya biyopsi korlarının > %50 pozitif
Yüksek riskli hastalık	T3a veya Grade grup 4 veya 5 veya PSA > 20 ng/ML		+/- kemoterapi + Hormonoterapi + ERT + braki boost
Çok yüksek riskli hastalık	T3b- T4 veya İlk Gleason skor 5 veya		+/- kemoterapi + Hormonoterapi + ERT + braki boost

Kontrendikasyonlar

Merkezler arası farklılıklar olabilmekle beraber aşağıdaki durumların varlığı genel olarak prostat brakiterapi için kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

- Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) 18'den büyük olması, üroflow orta akım değerlerinin < 10 ml/sn olması ya da rezidüel idrar hacminin > 100 cc olması
- Mesaneye 1 cm'den fazla çıkan medyan lob varlığı
- Rektumun olmaması
- Prostat hacminin > 50-60 cc olması ya da < 30 olması (bazı merkezler için göreceli)
- Daha önce pelvik rt

- Aktif inflamatuvar barsak hastalığı
- Geçirilmiş transüretal rezeksiyona bağlı üretra-da pozisyon anomalisi (bazı merkezler post TUR 6 ay sonra üretra pozisyonu uygunsa yapılabilir olduğunu kabul etmekte)

LDR-BT'nin Teknik Yönleri

Amerika Brakiterapi Derneği (ABS) tarafından kesin olarak önerilen bir radyonüklid bulunmadığından dolayı LDR-BT uygulamaları genellikle I-125 veya Pd-103 radyoizotopları ile yapılır. Fakat bazı merkezler Cs-131 de kullanmaktadır (Davis et al. 2012). Bu 3 izotopun yarı ömürleri I-125 (59,4 gün), Pd-103 (17 gün) ve Cs-131 (10 gün) şeklindedir. I-125 uzun yarı ömrü sayesinde diğerlerine göre daha az toksisiteyi 2-5 ay gibi uzun bir dönemde oluşturmaktadır. (Zaorsky et al. 2017).

LDR-BT uygulamalarında implantasyondan önce tedavi hacmini hesaplamak ve kaç tane radyoaktif seed sipariş edileceğine karar vermek için bilgisayarlı tomografi veya TRUS tabanlı bir ön planlama çalışması yapılır (Polo et al. 2010). TRUS ile yapılan ön planlama gerçek tedaviden birkaç hafta önce gerçekleştirilir ve bu aşamada CTV'ye reçete edilen dozu vermek için gereken sayıda seed sipariş edilip 3B yerleştirilmesi ve doz hesaplaması bilgisayar yardımı ile modellenir. Bununla birlikte yapılan ön planlamada görüntü kalitesinden dolayı prostat parenkiminin yoğunluğunu kapsülden ayırmak ve bazı pelvik taban kaslarının ayırt edilmesi zor olabilir. Ayrıca seedler bilgisayar tarafından belirlenen konumlara tam olarak bırakılamayabilir. Bu sebeplerden dolayı ön planlama ile uygulama sırasında elde edilen doz dağılımları aynı olmayabilir (Zaorsky et al. 2017).

LDR-BT Dozları

ABS tarafından LDR-BT için önerilen doz şeması:

- I-125 Monoterapi -140-160Gy
I-125 Boost – 108-160Gy
- Pd-103 Monoterapi 140-160Gy
Pd-103 Boost 90-100Gy
- Cs-131 Monoterapi 100-115Gy
Cs-131 Boost 70-80Gy

LDR-BT Monoterapi Sonuçları

Seattle'da 1995-2005 yılları arasında 463 düşük veya orta riskli prostat kanseri hastalarına LDR-BT uygulaması yapılmıştır. Prostate posterior hariç tüm boyutlarda 5 mm'lik marj verilerek brakiterapi PTV hacmi tanımlanmış ve seminal vezikülün proksimal 1.0 cm'si hedef hacme dahil edilmiştir. Reçete edilen doz Pd-103 ile 125 Gy, I-125 ile 145 Gy olarak tanımlanmıştır. 12 yıllık takip sonucunda sırasıyla bPFS (biyokimyasal progresyonsuz sağ kalım), CSS (prostat kanserine bağlı sağ kalım), OS (genel sağ kalım) %97,1, %99,7 ve

%75,4 olarak gözlemlenmiştir (A.V. et al. 2010).

Bir başka çalışmada 367 hastaya TRUS yöntemi ile kalıcı I-125 radyoaktif kaynağı kullanılarak LDR-BT monoterapi yapılmıştır. Tedavi tüm prostata uygulanmıştır. Hastaların %96'sının D90'ının 140 Gy alması sağlanmıştır. ASTRO tanımlarına göre favorable orta riskli ve orta riskli hastalar için 5 yıllık PSA nüksüz sağ kalım sonuçları %96 ve %90 olarak gözlemlenirken, favorable orta riskli ve orta riskli hastalar için 5 yıllık nadir +2 PSA sonuçları %96 ve %88 olarak gözlemlenmiştir. Grade 2 ve Grade 3 için akut GI toksisite değerleri sırasıyla %3 ve %1, GU toksisite değerleri %23 ve %38 olurken kronik toksisite nadir olarak görülmüştür. Grade 2 ve Grade 3 için kronik GI toksisite değerleri sırasıyla %7 ve %1, GU için %32 ve %19 olarak gözlemlenmiştir.

Bu sonuçlar favorable orta riskli ve orta riskli hastalar için LDR-BT monoterapi uygulamasının biyokimyasal kontrol oranlarının çok iyi olduğunu göstermiştir (Zelevsky et al. 2007).

LDR-BT Boost Sonuçları

ASCENDE-RT çalışmasının sonuçları giriş bölümünde bildirilmiştir. Bir çalışmada 31 orta riskli prostat kanserli hastaya ERT ve LDR-BT boost uygulaması yapılmıştır. ERT ile hastalara reçetelendirilen doz 45 Gy/25 fr şeklinde olurken BT ile I-125 kaynağı kullanılarak 108 Gy doz verilmiştir. ERT için tanımlanan CTV hacmi prostat ve seminal vezikül olmuştur. CTV'ye posterior hariç her yönden 5 mm marj verilmiştir. CTV'ye 7 mm marj verilerek PTV hacmi oluşturulmuştur. 25 hastaya ERT'den 2-4 hafta sonra brakiterapi uygulaması yapılırken kalan 6 hastaya ise ERT'den önce BT uygulanmıştır.

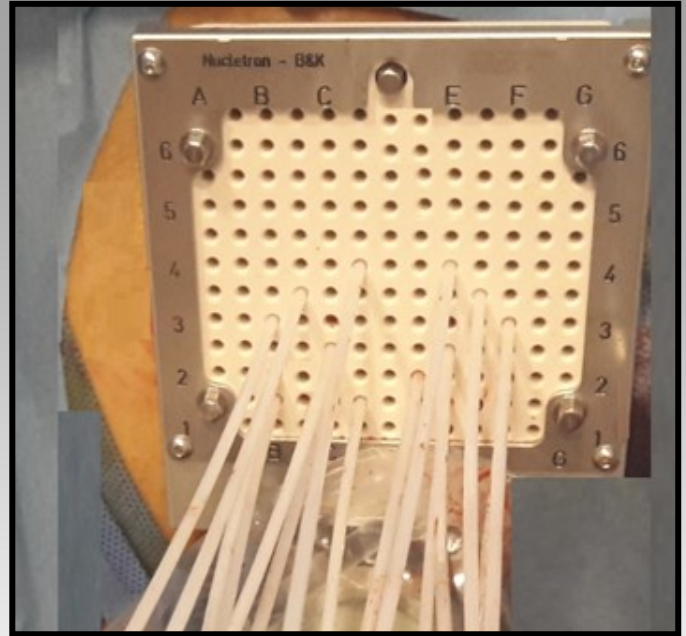
5 yıllık takipte bPFS, lokal nüksüz sağ kalım ve metastazsız sağ kalım (MFS) oranları sırasıyla %87,1, %95,5 ve %96,3 olmuştur. 5 yıllık takipte prostat kanser spesifik sağ kalım (CSS) ve OS oranları sırasıyla %100 ve %92 olmuştur. 4 hastada biyokimyasal nüks meydana gelmiştir. Bu 4 hastadan 2 hastada seminal vezikülde de nüksler gözlemlenmiştir. Bir hastada ise oli-

gometastazlar görülmüştür.

Kronik yan etki grad 1,2,3 GU toksisitesi %54,8-%6,5-%6,5 kronik yan etki grade 1,2 GI toksisitesi %19,4-%6,5 olarak gözlemlenirken Grade 3'de herhangi bir toksisite gözlemlenmemiştir (Chao, Joon, et al. 2019).

HDR-BT'nin Teknik Yönleri

HDR-BT, sonradan yüklemeli radyasyon kaynağı ile doku içine yerleştirilmiş kateter boyunca hareket edebilen yüksek aktiviteli Ir-192 kaynağının hesaplanan zaman kadar belirlenen konumda durarak ışınlanması ve geri çekilmesi ile yapılır. Ir-192 kaynağı prostata yerleştirilen kateterlerin içinden hareket ettiği için tedavi sırasında herhangi bir hedeften kayma söz konusu olamaz (bkz. Şekil 1) (Kovacs et al. 2005, Yoshioka et al. 2009). Ayrıca tedavi ekibi radyasyona maruz kalmaz ve LDR-BT'den farklı olarak kaynak hazırlığı yapılmaz (Pisansky et al. 2008). HDR-BT, fraksiyonasyona, α/β oranına ve biyolojik olarak eşdeğer doza (BED) bağlı olarak terapötik oranı genişleterek prostat kanseri hücre ölümünü artırma ve radyasyonla ilişkili toksisiteyi en aza indirme potansiyeline sahiptir (Fowler, Chappell, and Ritter 2001, Zaorsky, Studenski, et al. 2013, Zaorsky, Harrison, et al. 2013). Her dwell pozisyonunda farklı dwell time kullanılabilirdiğinden ERT'den daha iyi doz dağılımı sağlanabilir (Yoshioka et al. 2005, Sumida et al. 2006). Tedavi 1-4 gün boyunca birkaç fraksiyonda tamamlanabilmesi hastalar için konforludur. Bir HDR-BT prosedürü sırasında, doktor kateterleri implante eder ve fizikçi bir tedavi planı hazırlar. Daha sonra, doktor planı gözden geçirir ve eğer gerek olur ise fizikçi planda değişiklik yapabilir. Plan optimize edildikten sonra, doktor planı onaylar ve tedaviye başlanır (bkz. Şekil 2) (Zaorsky, Harrison, et al. 2013) (Zaorsky, Den, et al. 2013) (Zaorsky, Doyle, Hurwitz, et al. 2014) (Van de Werf et al. 2009) (Zaorsky et al. 2017).



Şekil 1: HDR prostat perineal template ve 6F kateterler

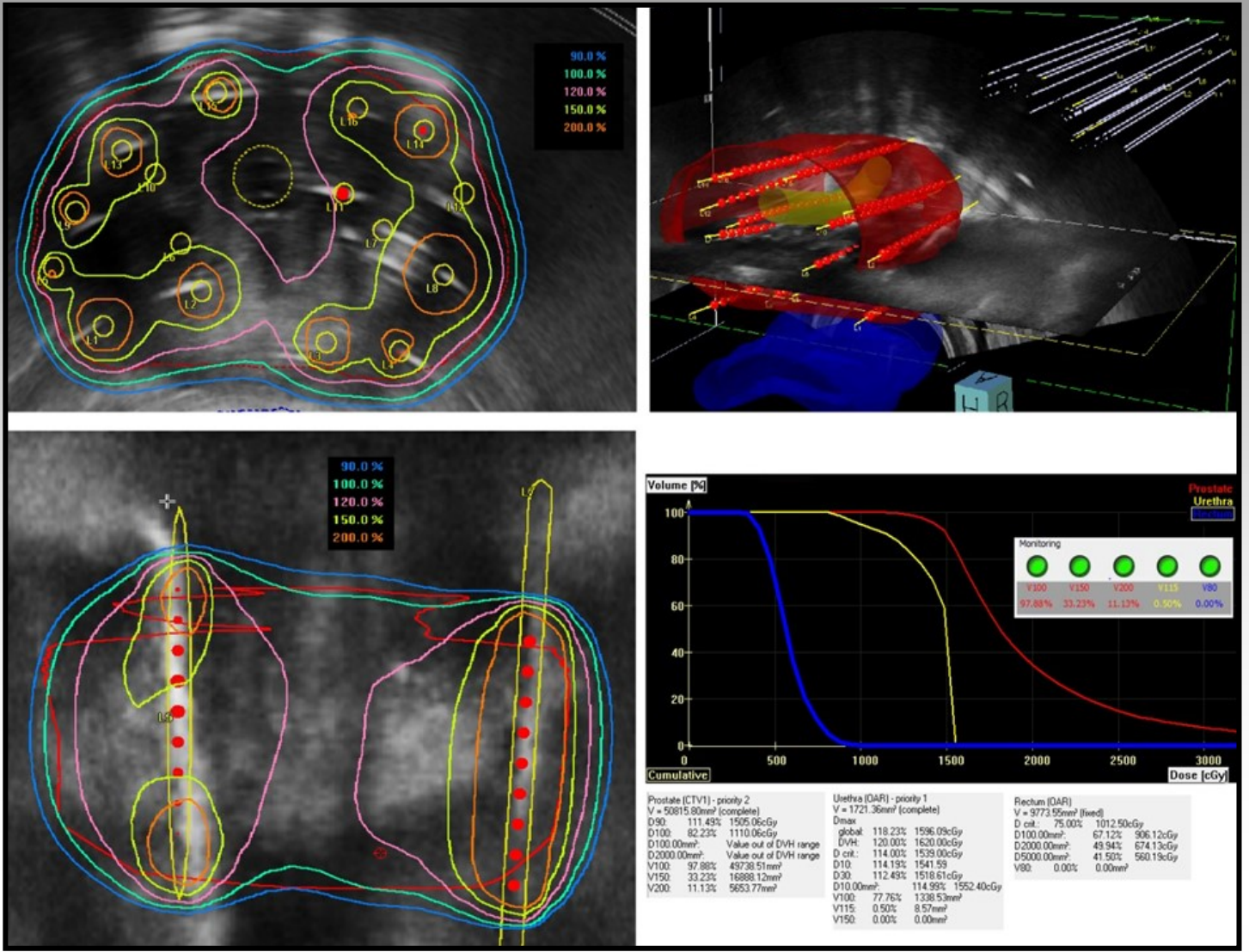
ERT sonrasında HDR-BT boost dozları farklılıklar göstermektedir. ABS tarafından önerilen bir doz şeması yoktur fakat GEC/ESTRO'ya göre çeşitli seçenekler mevcuttur:

- 15Gy/3fr
- 11Gy-22Gy/2fr
- 12Gy-15Gy/1fr

GEC/ESTRO'ya göre HDT-BT monoterapi tedavisi için doz seçenekleri:

- 34Gy/4fr
- 36-38Gy/4fr
- 31.5Gy/3fr
- 26Gy/2fr

ERT ve HDR-BT Boost kombine yapan üç tedavi yöntemi tanımlanmıştır (Zaorsky, Den, et al. 2013) (Zaorsky, Doyle, Yamoah, et al. 2014). Bu yöntemden ilki hasta önce ERT almaya başladıysa HDR-BT uygulaması 1-6 hafta sonra yapılmaktadır. Bu yöntemin avantajı GTV hacminde dozu arttırmaktadır, dezavantajı ise ERT alan hastanın ödemi olacağından dolayı HDR-BT uygulaması sırasında implantasyon yapmak zorlaşacaktır ve toksisite artacaktır. Bu yöntemle teavi



Şekil 2: Prostat HDR doz dağılımı ve DVH

Kanada, Amerika, Avusturalya, Avrupa, Japonya'da uygulanmaktadır (Zaorsky et al. 2017).

İkinci olarak, önce HDR-BT uygulaması yapılan hastaya 1-3 hafta sonra ERT verilir. Bu yöntem, HDR-BT'nin suboptimal implant dozimetrisini telafi etmek için kullanılabilir; ayrıca, preimplant radyasyona bağlı ödem ve tipik olarak ERT'yi takip eden genitoüriner semptomlar en aza indirgenir (Hurwitz 2008). Bu yöntemin dezavantajı, radyoterapinin pelvik lenf nodlarına uygulanmasının gecikmesidir. Bu yöntem İngiltere, Amerika, Avusturalya, Çin, Brezilya, Kanada'da uygulanmaktadır (Zaorsky et al. 2017).

Son olarak, ERT HDR-BT ile iç içe geçebilir. Bu teknik, diğer yaklaşımların bazı avantaj ve dezavantajlarını birleştirir. ERT, HDR-BT'nin verilmediği günlerde verilir, böylece tedavi süresi uzamasını ve bölünmüş bir

radyoterapi seyrinde mevcut olabilecek olası hızlandırılmış repopülasyonu en aza indirir. Amerika, Avrupa ve Japonya da bazı merkezlerde kullanılır (Zaorsky et al. 2017).

HDR-BT Monoterapi Sonuçları

Michigan William Beaumont Hospital, HDR-BT monoterapi sonuçlarını 2001 yılında yayınlamıştır. Buna göre düşük-orta riskli prostat kanseri olan hastalara prostatın en geniş sınırına marj vermeden 38 Gy/ 4 fr 1 implantta 2 tedavi (tedaviler arasında en az 6 saat, iki implant arası 1 hafta) şeklinde HDR-BT uygulanmıştır. Otuz hastada 4 aylık takip sonucu sırasıyla genitoüriner toksisite grad 1-2 %60-%1 ve gastrointestinal toksisite grad 1-2 %43-%7 olarak bulunmuştur (Martinez et al. 2001).

Osaka üniversitesi hastanesinde yapılan bir çalışmada

15 düşük risk, 29 orta risk, 68 hasta yüksek riskli olarak sınıflandırılmış ve bu 112 hastaya 54Gy/9fr 5 günde hastalara HDR-BT monoterapisi yapılmıştır. CTV hacmi, bütün prostat olarak tanımlanmıştır. Posterior hariç yer yönden 5mm marj verilmiştir. 5 yıllık lokal kontrol, OS, DFS ve PSA başarısızlık oranı sırayla %97, %96, %87 ve %83 olarak gözlemlenmiştir. 5 yıllık PSA başarısızlık oranı düşük, orta ve yüksek riskte sırasıyla %85, %93 ve %79 olmuştur. Sırasıyla grad 1 ve 2 için %52, %19 akut %23-%12 kronik toksisite gözlemlenmiştir (Yoshioka et al. 2011).

HDR-BT Boost Sonuçları

Brakiterapi uygulaması için ilk 24 hasta 18Gy/3fr, kalan 71 hastaya ise 16Gy/2fr şeklinde bir doz şeması tanımlanmıştır. Tek implantasyon ile yapılan uygulamada fraksiyonlar arasında en az 6 saat olması gerekmektedir. ERT için CTV hacmi, prostat ve seminal veziküller olarak tanımlanmıştır. CTV olarak prostat hacmine her yönden posterior hariç 7mm marj verilmiş ve CTV'ye 5mm marj verilerek PTV hacmi oluşturulmuştur. ERT'de hastalara 50,4Gy/28fr doz tanımlanmıştır. 5 yıllık bPFS, LRFS ve MFS oranı sırasıyla %92, %100 ve %92 olarak gözlemlenmiş. 6 hastada kemik ve lenf nodlarında nüks gözlemlenmiştir. Bu çalışmada akut grad 1 ve grad 2 GU toksisitesi %91,6-%1,1 grad 3'de herhangi bir toksisite gözlemlenmemiştir. Kronik Grade 1,2,3 GU toksisitesi %44, %6,3, %5,3 olmuştur. Bu çalışmada akut grad 1,2 GU toksisitesi %25,3, %1,1 grad 3'de herhangi bir toksisite gözlemlenmemiştir. Kronik grad 1,2,3 GU toksisitesi %44, %6,3, %5,3 olmuştur. Kronik grad 1 GU toksisitesi %5,3 olarak gözlemlenirken grad 2,3 de herhangi bir kronik GU toksisitesi gözlemlenmemiştir. (Chao, Bolton, et al. 2019)

HDR-BT ile LDR-BT Karşılaştırılması

Grills ve ark. LDR veya HDR monoterapisi ile tedavi edilen erken evre prostat kanseri olan 149 hastanın toksisite sonuçları karşılaştırmıştır. LDR ile karşılaştırıldığında, HDR brakiterapi akut grad 1- grad 3) üriner aciliyet/sıklık (%92-%54), dizüri (%67-%36), rektal ağrı (%20-%6), akut grad 3 GU toksisite değerleri sırasıyla

(%25-%10) olarak gözlemlenmiştir. (Grills et al. 2004). HDR-BT uygulanan hastalarda uzun süreli idrar sıklığı ve aciliyet azaldığı gözlemlenmiştir. Son olarak, HDR-BT grubunda cinsel fonksiyon daha iyi korunmuş, 3 yıllık bir erektil disfonksiyon, HDR-BT için %16, LDR-BT için %45 olmuştur (Vargas et al. 2005).

Grills ve ark. yaptığı çalışmada 3 yıllık biyokimyasal kontrol oranları HDR-BT monoterapisi kullanılarak %98 ve Pd-103 kullanılarak uygulanan LDR-BT %97 oranında aynı olduğu gözlemlenmiştir.

Elbette LDR-BT, HDR-BT'ye göre daha uzun süredir uygulanmakta olan bir tedavi şeklidir. Ancak HDR-BT'nin optimizasyon avantajları, uzun süreli sonuçları, toksisite profili ve yan etkileri değerlendirildiğinde maliyet problemleri ve personel radyasyon maruziyeti olamaması gibi sebeplerden aynen jinekolojik brakiterapide olduğu gibi yerini HDR-BT'ye bırakacağı görünmektedir.

Radyobioloji

Fraksiyonasyon, normal doku hasarının onarımı, kanser hücrelerinde döngünün radyosensitif fazlarında verilmesinde (G2-M) ve reoksijenasyon gibi çeşitli teorik radyobiyolojik avantajlara sahiptir ve fraksiyonasyon radyoterapinin etkisini arttırmaktadır. Verilen toplam radyasyon dozu arttıkça, tedavi edilen hacim içindeki hayatta kalan hücrelerin sayısı azalır (Fertil and Malaise 1985). Bununla birlikte, arttırılmış toplam dozun faydası, çevredeki normal dokuda artan toksisite ile dengelenir. α/β oranı, radyasyonun farklı dokulardaki cevabını tanımlamak için kullanılır. α/β oranının cilt, mukoza ve çoğu malign tümörde dahil erken cevap veren dokularda ≥ 10 Gy olduğu düşünülürken bağ dokusu ve geç cevap veren hücrelerde 3-5 Gy olduğu düşünülmektedir. Klinik radyobiyolojik çalışmalar, prostat kanserinin diğer birçok maligniteye kıyasla düşük bir α/β oranına ($\sim 1,5$) sahip olduğunu göstermektedir (Miralbell et al. 2012).

BED formülünün basitleştirilmiş bir formu genellikle farklı fraksiyonları ilişkilendirmek için kullanılır. $BED = (nd[1+d/(\alpha/\beta)])$. Tümör için α/β oranı, prostat kanseri

rinde varsayıldığı gibi, çevre dokulardan daha düşükse, fraksiyon başına dozu arttırmak, BED'i tümör için normal dokulardan daha fazla arttırır; yani, BED1,5 BED10'dan daha fazla artar (Zaorsky, Harrison, et al. 2013).

Radyobiolojik modeller, geleneksel fraksiyonasyonda kullanan fraksiyon başına 1,8-2,0 Gy radyoterapiden oluşacak DNA hasarı nedeniyle hücre ölümünü yaklaşık olarak hesaplar. Fakat bu modeller >8 Gy gibi dozlardaki hücre ölümlerini hesaba katmazlar. Bu sebepten hipofraksiyone yaklaşımlarda ki yüksek BED HDR-BT, ERT ile kıyaslandığında teorik olarak daha fazla fayda sağlar (Park et al. 2008)(Kwilas et al. 2012) (Meng et al. 2016)(Wang et al. 2016). LDR-BT'nin BED'i için benzer tahminler, I-125 prostat implantlarının, implant sonrası dozimetriye dayanarak reçete edilen 140-180 Gy dozun D90'a vermesi gerektiğini göstermektedir. Dozlar <140 Gy olduğunda biyokimyasal başarısızlık oranların artmasına neden olurken >180 Gy dozları ise uzun vadeli üriner semptomlarda bir artışa neden olur (Stock et al. 2002) (Stock et al. 1998)

Radyoterapi Sonrası Lokal Nükslerde Cerrahi, HIFU, Brakiterapi, Radyocerrahi Ya Da Kriyoterapi

RT sonrası lokal kurtarma için radikal prostatektomi, HIFU, kriyoterapi, stereotaktik radyoterapi ve brakiterapi tedavi seçenekleri mevcuttur.

Kurtarma cerrahi tedavisi için uygun adaylarda PSA ölçümleri <10 ng / mL, ve Gleason skorun <8 ve ERT öncesi klinik evre T1c veya T2 olmalıdır. (Touma, Izawa, and Chin 2005, Nguyen et al. 2007). Bu hastalarda kurtarma radikal prostatektomi RP için ERT sonrası fibroz, doku kaybı ve radyasyona bağlı zayıf yara iyileşmesine yol açan vasküler hasar nedeniyle teknik olarak zorlayıcı olduğundan, deneyimli cerrahlara ihtiyaç vardır (Golbari and Katz 2017). Farklı kurtarma prosedürleri arasında, kurtarma RP'si hastaların önemli bir bölümünde ≥ 10 yıllık takip kanser kontrolü sonuçlarına sahiptir (Bianco et al. 2005, Ward et al. 2005, Amling et al. 1999) Birkaç öncü merkezdeki verilere dayanarak, tek başına kurtarma RP sonrası 10 yıllık

bDFS oranı ve 10 yıllık kansere özgü sağ kalım oranları sırasıyla % 30-43 (Bianco et al. 2005, Amling et al. 1999) ve %70-77 (Bianco et al. 2005, Ward et al. 2005) olarak bildirilmiştir. Cerrahi kurtarma tedavisi için hastaların uygun olduğu konusunda özen gösterilmelidir. Yaş, komorbid durumlar, yaşam beklentisi ve kurtarma öncesi prognostik parametreler değerlendirilmeli ve bildirilen cerrahi komplikasyon oranları RP öncesi diğer kurtarma yöntemleriyle karşılaştırılmalıdır (Golbari and Katz 2017).

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU) teknolojisi de bu grup hastada minimal invaziv kanser tedavisi için kullanılabilir (Golbari and Katz 2017). HIFU, bir akustik mercek, kase şeklinde bir dönüştürücü kullanarak artan enerji hedeflemesine izin veren ultrasonun fiziksel özelliklerine dayanmaktadır. Yeterli doku nekrozu, ≥ 60 °C sıcaklıklara kısa süre maruz kaldığında ortaya çıkabilir, bu nedenle bu sıcaklık minimum hedef sıcaklık olarak kabul edilir (Zacharakis et al. 2008) (Zaorsky, Studenski, et al. 2013)(Golbari and Katz 2017)(Chalasan et al. 2009). HIFU ilk olarak 1990'lı yıllarda prostat tedavisi için kullanılmıştır (Golbari and Katz 2017)

Kriyoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi ve kemoterapi gibi geleneksel yaklaşımlara alternatif olarak aşırı düşük sıcaklık ile malign dokuyu ortadan kaldırmak için yenilikçi bir cerrahi işlemdir.

Sıvı azot (-196 ° C), argon (-187 ° C), azot oksit (- 89,5 ° C) ve karbon dioksit (-78,5 °) gibi kriyojenik sıvılarla birleştirilerek uygulanır. Kriyoablasyon, bir veya daha fazla kriyoprobların soğutulmuş ucunu dondurulacak dokular üzerine koyarak iyi veya kötü huylu dokuları kurutarak yapılır (Hossain et al. 2018). Soğutma sıvısı doğrudan işlem görmüş dokuya taşınmaz, ancak tam olarak komşu bölgeye yayılır. Kriyoterapi tedavisi sonrası hastaliksız sağ kalımla ilgili uzun vadeli veriler henüz mevcut değildir ve çoğu hastada kriyoterapi PSA'yı hızlı bir şekilde düşürdüğü halde, bu vakalarda eşlik eden androjen yoksunluğu sonuçları yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Kurtarma kriyoablasyonunun komplikasyonları sık ve önemlidir; üretral eğim, hasta-

ların %15 ile %50'sinde, idrar kaçırmaya %10 ile %95'inde görülür (Waxman et al. 1997).

Eksternal RT sonrası prostat içi yinelemelerde kurtarma brakiterapisinin ilk raporları 1990'lara dayanmaktadır. Grado ark. 5 yıllık bRFS oranını %33 ve %53 olarak rapor etmiştir (Touma et al. 2005, Grado et al. 1999).

Bir meta analizde (64 çalışma, 5585 hasta) eksternal RT sonrası prostat içi yinelemede brakiterapi, stereotaktik RT ve HIFU çalışmaları değerlendirilmiştir (Ingrosso et al. 2019). Biyokimyasal kontrol oranları en düşük HIFU'da iken (%58, %95 güven aralığı [GA] %47-68) en yüksek brakiterapi (%69, %95 güven aralığı [GA] %62-76), eksternal RT'de (%69, %95 güven aralığı [GA] %53-83) ve Kriyo da (%60, %95 güven aralığı [GA] %47-72) olarak bulunmuştur. En düşük inkontinans prevalansı brakiterapide (%3) iken en yüksek HIFU'da (%28) bulunmuştur. Brakiterapi düşük yan etki oranları ile stereotaksi ile karşılaştırıldığında ümit vadetmektedir (Ingrosso et al. 2019).

Sonuç

Brakiterapi, gerek unfavorable-orta ve yüksek riskli hastalarda eksternal radyoterapiye boost olarak gerekse düşük ve favorable-orta riskte tek başına kontrendikasyonların olmadığı hastalarda uygulanabilecek iyi bir tedavi seçeneğidir. Özellikle RT sonrası nükslerde düşük toksisite ve yüksek etkinlik profili sayesinde de önemi giderek artmaktadır. Elbette prostat kanseri gibi uzun seyirli bir hastalıkta etkili tedavilerin fazla etkiye yol açmaması da gerekmektedir. Brakiterapinin yan etkilerinin azaltılmasında pek çok merkez, artan tecrübe ile yan etkileri azaltabildiğini bildirmektedir. Yine multiparametrik prostat MR, Ga-68 PSMA PET-CT gibi görüntüleme yöntemlerinin brakiterapi planlama sistemlerine entegrasyonu tedavi güvenilirlik ve etkinliğini arttıracaktır.

Hatırlanması gerekenler

- Lokalize prostat kanserlerinde özellikle unfavorable orta ve yüksek risk gruplarında brakite-

rapinin radyoterapiye eklenmesi sağ kalım oranlarına yansıyan iyileşmelere yol açabilmektedir.

- Prostat brakiterapisi yukarıda belirtilen her hasta için uygun değildir (endikasyonlar-kontrendikasyon).
- Daha uzun yıllardır kullanımda olan LDR-BT son yıllarda yerini maliyet ve optimizasyon avantajları sebebi ile HDR-BT'ye bırakmaya başlamıştır.
- Brakiterapi sonrası grade 3 GU toksisite %3-8 arasında olup merkezlerin tecrübesi ile toksisite oranları azalmaktadır.
- Eksternal sonrası prostat kanseri lokal nükslerinde brakiterapi diğer yöntemlere (cerrahi, kriyoterapi, HIFU) göre daha az toksik ve etkili bir yöntemdir.

Kaynakça

- A.V., Taira, Merrick G.S., Galbreath R.W., Wallner K.E., and Butler W.M. 2010. "Natural History of Clinically Staged Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Treated With Monotherapeutic Permanent Interstitial Brachytherapy." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
- Amling, Christopher L., Seth E. Lerner, Sandra K. Martin, Jeffrey M. Slezak, Michael L. Blute, and Horst Zincke. 1999. "Deoxyribonucleic Acid Ploidy and Serum Prostate Specific Antigen Predict Outcome Following Salvage Prostatectomy for Radiation Refractory Prostate Cancer." *Journal of Urology*.
- Bianco, Fernando J., Peter T. Scardino, Andrew J. Stephenson, Christopher J. DiBlasio, Paul A. Fearn, and James A. Eastham. 2005. "Long-Term Oncologic Results of Salvage Radical Prostatectomy for Locally Recurrent Prostate Cancer after Radiotherapy." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.

- Chalasani, V., C. H. Martinez, D. Lim, and J. Chin. 2009. "Salvage HIFU for Recurrent Prostate Cancer after Radiotherapy." *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*.
- Chao, Michael, Damien Bolton, Daryl Lim Joon, Yee Chan, Nathan Lawrentschuk, Huong Ho, Sandra Spencer, Jason Wasiak, Mario Guerrieri, Darren Ow, Andrew Troy, Trung Pham, Shomik Sengupta, Alwin Tan, Kevin McMillan, George Koufogiannis, Farshad Foroudi, Michael Ng, and Vincent Khoo. 2019. "High Dose Rate Brachytherapy Boost for Prostate Cancer: Biochemical Control and the Impact of Transurethral Resection of the Prostate and Hydrogel Spacer Insertion on Toxicity Outcomes." *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*.
- Chao, Michael, Daryl Lim Joon, Vincent Khoo, Sandra Spencer, Huong Ho, Mario Guerrieri, Farshad Foroudi, and Damien Bolton. 2019. "Combined Low Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiation Therapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer." *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*.
- Davis, Brian J., Eric M. Horwitz, W. Robert Lee, Juanita M. Crook, Richard G. Stock, Gregory S. Merrick, Wayne M. Butler, Peter D. Grimm, Nelson N. Stone, Louis Potters, Anthony L. Zietman, and Michael J. Zelefsky. 2012. "American Brachytherapy Society Consensus Guidelines for Transrectal Ultrasound-Guided Permanent Prostate Brachytherapy." *Brachytherapy*.
- Fertil, B. and E. P. Malaise. 1985. "Intrinsic Radiosensitivity of Human Cell Lines Is Correlated with Radioresponsiveness of Human Tumors: Analysis of 101 Published Survival Curves." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.
- Fowler, J., R. Chappell, and M. Ritter. 2001. "Is Alpha/Beta for Prostate Tumors Really Low?" *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.
- Garzotto, Mark and William R. Fair. 2000. "Historical Perspective on Prostate Brachytherapy." *Journal of Endourology*.
- Golbari, Nicole M. and Aaron E. Katz. 2017. "Salvage Therapy Options for Local Prostate Cancer Recurrence After Primary Radiotherapy: A Literature Review." *Current Urology Reports*.
- Grado, Gordon L., Joseph M. Collins, J. Scott Kriegerhauser, Carrie S. Balch, Mary M. Grado, Gregory P. Swanson, Thayne R. Larson, Mahlon M. Wilkes, and Roberta J. Navickis. 1999. "Salvage Brachytherapy for Localized Prostate Cancer after Radiotherapy Failure." *Urology*.
- Grills, Inga S., Alvaro A. Martinez, Mitchell Hollander, Raywin Huang, Kenneth Goldman, Peter Y. Chen, and Gary S. Gustafson. 2004. "High Dose Rate Brachytherapy as Prostate Cancer Monotherapy Reduces Toxicity Compared to Low Dose Rate Palladium Seeds." *Journal of Urology*.
- Hilaris, B. S., W. F. Whitmore, M. A. Batata, and H. Grabstald. 1974. "Radiation Therapy and Pelvic Node Dissection in the Management of Cancer of the Prostate." *AMER.J.ROENTGENOL*.
- Hossain, S. M. Chapa., Xin Zhang, Zeeshan Haider, Peng Hu, and Gang Zhao. 2018. "Optimization of Prostatic Cryosurgery with Multi-Cryoprobe Based on Refrigerant Flow." *Journal of Thermal Biology*.
- Hurwitz, Mark D. 2008. "Technology Insight: Combined External-Beam Radiation Therapy and Brachytherapy in the Management of Prostate Cancer." *Nature Clinical Practice Oncology*.
- Ingrosso, Gianluca, Carlotta Becherini, Andrea Lancia, Saverio Caini, Piet Ost, Giulio Francolini, Morten Høyer, Marta Bottero, Alberto Bossi, Thomas Zilli, Daniele Scartoni, Lorenzo Livi, Riccardo Santoni, Irene Giacomelli, and Beatrice

- Deti. 2019. "Nonsurgical Salvage Local Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *European Urology Oncology*.
- Kovacs, Galalae R., Loch T., Bertermann H., Kohr P., and Schneider R. 1999. "Prostate Preservation by Combined External Beam and HDR Brachytherapy in Nodal Negative Prostate Cancer." *Strahlentherapie Und Onkologie*.
 - Kovács, György, Richard Pötter, Tillmann Loch, Josef Hammer, Inger Karine Kolkman-Deurloo, Jean J. M. C. H. De La Rosette, and Hagen Bertermann. 2005. "GEC/ESTRO-EAU Recommendations on Temporary Brachytherapy Using Stepping Sources for Localised Prostate Cancer." *Radiotherapy and Oncology*.
 - Kwilas, Anna R., Renee N. Donahue, Michael B. Bernstein, and James W. Hodge. 2012. "In the Field: Exploiting the Untapped Potential of Immunogenic Modulation by Radiation in Combination with Immunotherapy for the Treatment of Cancer." *Frontiers in Oncology*,
 - Martinez, Alvaro A., Istvan Pataki, Gregory Edmundson, Evelyn Sebastian, Donald Brabbins, and Gary Gustafson. 2001. "Phase II Prospective Study of the Use of Conformal High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for the Treatment of Favorable Stage Prostate Cancer: A Feasibility Report." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
 - Mate, Timothy P., James E. Gottesman, John Hatton, Michael Gribble, and Lynn Van Hollebeke. 1998. "High Dose-Rate Afterloading ¹⁹²Iridium Prostate Brachytherapy: Feasibility Report." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
 - Meng, Mao Bin, Huan Huan Wang, Yao Li Cui, Zhi Qiang Wu, Yang Yang Shi, Nicholas G. Zaorsky, Lei Deng, Zhi Yong Yuan, You Lu, and Ping Wang. 2016. "Necroptosis in Tumorigenesis, Activation of Anti-Tumor Immunity, and Cancer Therapy." *Oncotarget*.
 - Miralbell, Raymond, Stephen A. Roberts, Eduardo Zubizarreta, and Jolyon H. Hendry. 2012. "Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced from Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
 - Morris, W. James, Scott Tyldesley, Sree Rodda, Ross Halperin, Howard Pai, Michael McKenzie, Graeme Duncan, Gerard Morton, Jeremy Hamm, and Nevin Murray. 2017. "Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost F." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
 - Nguyen, Paul L., Anthony V. D'Amico, Andrew K. Lee, and W. Warren Suh. 2007. "Patient Selection, Cancer Control, and Complications after Salvage Local Therapy for Postradiation Prostate-Specific Antigen Failure: A Systematic Review of the Literature." *Cancer*.
 - https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
 - Park, Clint, Lech Papiez, Shichuan Zhang, Michael Story, and Robert D. Timmerman. 2008. "Universal Survival Curve and Single Fraction Equivalent Dose: Useful Tools in Understanding Potency of Ablative Radiotherapy." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
 - Pisansky, Thomas M., Douglas G. Gold, Keith M. Furutani, O. Kenneth Macdonald, Robert H. McLaren, Lance A. Mynderse, Torrence M. Wil-

- son, James R. Hebl, and Richard Choo. 2008. "High-Dose-Rate Brachytherapy in the Curative Treatment of Patients with Localized Prostate Cancer." *Mayo Clinic Proceedings*.
- Polo, Alfredo, Carl Salembier, Jack Venselaar, and Peter Hoskin. 2010. "Review of Intraoperative Imaging and Planning Techniques in Permanent Seed Prostate Brachytherapy." *Radiotherapy and Oncology*.
 - Ragde, Haakon, John C. Blasko, Peter D. Grimm, Gerald M. Kenny, John E. Sylvester, David C. Hoak, Kent Landin, and William Cavanagh. 1997. "Interstitial Iodine-125 Radiation without Adjuvant Therapy in the Treatment of Clinically Localized Prostate Carcinoma." *Cancer*.
 - S. Rodda, S. Tyldesley, WJ. Morris, M. Keyes, R. Halperin, H. Pai, M. McKenzie, G. Duncan, G. Morton, J. Hamm, N. Murray. 2017. "ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
 - Spratt, Daniel E., Zachary S. Zumsteg, Pirus Ghadjar, Marisa A. Kollmeier, Xin Pei, Gilad Cohen, William Polkinghorn, Yoshiya Yamada, and Michael J. Zelefsky. 2014. "Comparison of High-Dose (86.4 Gy) IMRT vs Combined Brachytherapy plus IMRT for Intermediate-Risk Prostate Cancer." *BJU International*.
 - Stock, Richard G., Nelson N. Stone, Mehud Dahal, and Yeh Chi Lo. 2002. "What Is the Optimal Dose for 125I Prostate Implants? A Dose-Response Analysis of Biochemical Control, Posttreatment Prostate Biopsies, and Long-Term Urinary Symptoms." *Brachytherapy*.
 - Stock, Richard G., Nelson N. Stone, Andrea Ta-
bert, Christopher Iannuzzi, and J. Keith Dewyn-
gaert. 1998. "A Dose-Response Study for I-125
Prostate Implants." *International Journal of Ra-
diation Oncology Biology Physics*.
 - Stromberg, Jannifer, Alvaro Martinez, Jose Gon-
zalez, Gregory Edmundson, Neshan Ohanian,
Frank Vicini, Jay Hollander, Gary Gustafson, Wil-
liam Spencer, Di Yan, and Donald Brabbins.
1995. "Ultrasound-Guided High Dose Rate Con-
formal Brachytherapy Boost in Prostate Cancer:
Treatment Description and Preliminary Results
of a Phase I II Clinical Trial." *International Jour-
nal of Radiation Oncology, Biology, Physics*.
 - Sumida, I., Y. Takahashi, T. Nose, A. Ito, and T.
Yamashita. 2006. "SU-FF-T-347: Optimization of
Dose Distribution for HDR Brachytherapy of the
Prostate Using Attraction-Repulsion Model." in
Medical Physics.
 - Touma, Naji J., Jonathan I. Izawa, and Joseph L.
Chin. 2005. "Current Status of Local Salvage
Therapies Following Radiation Failure for Pros-
tate Cancer." *Journal of Urology*.
 - Vargas, Carlos, Michel Ghilezan, Mitchell Hollan-
der, Gary Gustafson, Howard Korman, Jose Gon-
zalez, and Alvaro Martinez. 2005. "A New Model
Using Number of Needles and Androgen Depriva-
tion to Predict Chronic Urinary Toxicity for
High or Low Dose Rate Prostate Brachytherapy."
Journal of Urology.
 - Wang, Huan Huan, Yao Li Cui, Nicholas G.
Zaorsky, Jie Lan, Lei Deng, Xian Liang Zeng, Zhi
Qiang Wu, Zhen Tao, Wen Hao Guo, Qing Xin
Wang, Lu Jun Zhao, Zhi Yong Yuan, You Lu, Ping
Wang, and Mao Bin Meng. 2016. "Mesenchymal
Stem Cells Generate Pericytes to Promote Tu-
mor Recurrence via Vasculogenesis after Stere-
otactic Body Radiation Therapy." *Cancer Letters*.
 - Ward, John F., Thomas J. Sebo, Michael L. Blute,
and Horst Zincke. 2005. "Salvage Surgery for

Radiorecurrent Prostate Cancer: Contemporary Outcomes." *Journal of Urology*.

- Waxman, Steve, Amy K. Stevens, Richard A. Walsh, Scott H. Mackenzie, and E. David Crawford. 1997. "Management of Asymptomatic Rising PSA after Prostatectomy or Radiation Therapy." *ONCOLOGY*.
- Van de Werf, Evelyn, Yolande Lievens, Jan Verstraete, Kris Pauwels, and Walter Van den Bogert. 2009. "Time and Motion Study of Radiotherapy Delivery: Economic Burden of Increased Quality Assurance and IMRT." *Radiotherapy and Oncology*.
- Yoshioka, Y., T. Nose, K. Yoshida, T. Inoue, and H. Yamazaki. 2000. "High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy as a Monotherapy for Localized Prostate Cancer: Treatment." *International Journal of Radiation Oncology*.
- Yoshioka, Yasuo, Koji Konishi, Iori Sumida, Yutaka Takahashi, Fumiaki Isohashi, Toshiyuki Ogata, Masahiko Koizumi, Hideya Yamazaki, Norio Nonomura, Akihiko Okuyama, and Takehiro Inoue. 2011. "Monotherapeutic High-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer: Five-Year Results of an Extreme Hypofractionation Regimen with 54 GY in Nine Fractions." *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
- Yoshioka, Yasuo, Tadayuki Kotsuma, Akira Komiyama, Shinji Kariya, Koji Konishi, Norio Nonomura, Kazuhiko Ogawa, Eiichi Tanaka, Kensaku Nishimura, Yasuyoshi Fujiuchi, Hiroshi Kitamura, Takuji Yamagami, Ichiro Yamasaki, Kazuo Nishimura, Teruki Teshima, Katsumasa Nakamura, and Jun Itami. 2017. "Nationwide, Multicenter, Retrospective Study on High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer." in *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*.
- Yoshioka, Yasuo, Tetsuo Nishimura, Minoru Kamata, Hideyuki Harada, Kenta Kanazawa, Hiroshi Fuji, and Shigeyuki Murayama. 2005. "Evaluation of Anatomy-Based Dwell Position and Inverse Optimization in High-Dose-Rate Brachytherapy of Prostate Cancer: A Dosimetric Comparison to a Conventional Cylindrical Dwell Position, Geometric Optimization, and Dose-Point Optimization." *Radiotherapy and Oncology*.
- Yoshioka, Yasuo, Osamu Suzuki, Kana Kobayashi, Teruki Teshima, Yuji Yamada, Tadayuki Kotsuma, Masahiko Koizumi, Kazufumi Kagawa, Masashi Chatani, Shigetoshi Shimamoto, Eiichi Tanaka, Hideya Yamazaki, and Takehiro Inoue. 2009. "External-Beam Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer in Osaka, Japan, 1995-2006: Trends, Outcome, and Risk Stratification." *Strahlentherapie Und Onkologie*.
- Zacharakis, Evangelos, Hashim U. Ahmed, Ayesha Ishaq, Rebecca Scott, Rowland Illing, Alex Freeman, Clare Allen, and Mark Emberton. 2008. "The Feasibility and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound as Salvage Therapy for Recurrent Prostate Cancer Following External Beam Radiotherapy." *BJU International*.
- Zaorsky, Nicholas G., Brian J. Davis, Paul L. Nguyen, Timothy N. Showalter, Peter J. Hoskin, Yasuo Yoshioka, Gerard C. Morton, and Eric M. Horwitz. 2017. "The Evolution of Brachytherapy for Prostate Cancer." *Nature Reviews Urology*.
- Zaorsky, Nicholas G., Robert B. Den, Laura A. Doyle, Adam P. Dicker, and Mark D. Hurwitz. 2013. "Combining Theoretical Potential and Advanced Technology in High-Dose Rate Brachytherapy Boost Therapy for Prostate Cancer." *Expert Review of Medical Devices*.
- Zaorsky, Nicholas G., Laura A. Doyle, Mark D. Hurwitz, Adam P. Dicker, and Robert B. Den. 2014. "Do Theoretical Potential and Advanced Technology Justify the Use of High-Dose Rate

Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer?" Expert Review of Anticancer Therapy.

- Zaorsky, Nicholas G., Laura A. Doyle, Kosj Ya-moah, Jocelyn A. Andrel, Edouard J. Trabulsi, Mark D. Hurwitz, Adam P. Dicker, and Robert B. Den. 2014. "High Dose Rate Brachytherapy Boost for Prostate Cancer: A Systematic Review." Cancer Treatment Reviews.
- Zaorsky, Nicholas G., Amy S. Harrison, Edouard J. Trabulsi, Leonard G. Gomella, Timothy N. Showalter, Mark D. Hurwitz, Adam P. Dicker, and Robert B. Den. 2013. "Evolution of Advanced Technologies in Prostate Cancer Radiotherapy." Nature Reviews Urology.
- Zaorsky, Nicholas G., Matthew T. Studenski, Adam P. Dicker, Leonard Gomella, and Robert B. Den. 2013. "Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer: Is the Technology Ready to Be the Standard of Care?" Cancer Treatment Reviews.
- Zeitlin, Scott I., Joel Sherman, Adley Raboy, Gil Lederman, and Peter Albert. 1998. "High Dose Combination Radiotherapy for the Treatment of Localized Prostate Cancer." Journal of Urology.
- Zelefsky, Michael J., Yoshiya Yamada, Gil'ad N. Cohen, Alison Shippy, Heather Chan, David Fridman, and Marco Zaider. 2007. "Five-Year Outcome of Intraoperative Conformal Permanent I-125 Interstitial Implantation for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer." International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.



Prof. Dr. Merdan Fayda

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 1999 Lisans ve 2004 Radyasyon Onkolojisi Uzmanlığı mezunudur. 2004-2005 arası GATA'da Uzman Doktor, 2006-2009 arasında Kocaeli Üniversitesi'nde Yard. Doç. Dr., 2010-2011 arasında North Carolina Üniversitesi'nde Misafir Doktor ve 2012-2015 arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde Doç. Dr. olarak çalıştı. 2015 yılından beri Liv Hospital bünyesinde Ulus ve Radiation Medicine Center merkezlerinde görev almakta ve İstinye Üniversitesi'nde Prof. Dr. olarak çalışmaktadır.



Med. Fiz. Uzm. Büşra Aslan

Lisans eğitimini 2014 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fizik Bölümünden mezun olarak tamamladı. 2015 yılında Acıbadem Üniversitesi'nde Sağlık Fiziği yüksek lisans programına başladı. 2018 yılında yüksek lisans programını bitirerek Medikal Fizik unvanını aldı. 2019 Mayıs ayı itibari ile Liv Hospital Ulus Hastanesi'nde Medikal Fizik Uzmanı olarak görev yapmaktadır.