




# Prostat Kanserinde Normal Doku Komplikasyon Olasılığının Hesaplanması ve Geç Yan Etkiler

## Calculation of Normal Tissue Complication Probability in Prostate Cancer and Late Side Effects

 Beyhan Ceylaner Bıçakçı<sup>1</sup>,  Hidayet Fazilet Öner Dinçbaş<sup>2</sup>,  Songül Karaçam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Lokalize prostat kanserinde farklı planlarda normal doku komplikasyon olasılığının hesaplanması ve yan etki değerlendirmesi

**Yöntem:** Farklı konformal planları yapılan 16 olguda normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) değerlendirilmiştir. Hedef hacimler ve riskli organların NTCP değerleri Lyman-Kutcher-Burman (LKB) modeliyle hesaplanmış, rektum, mesane ve femur başı için 4 alan ve 6 alan sanal planlarda karşılaştırma yapılmıştır. Tedavileri 6 alan ile yapılan olguların mesane, rektuma ait akut ve geç komplikasyonları ile ortalama dozlar, volüm yüzdesi (V%), NTCP değerleri korele edilmiştir. Korelasyon işleminde paired-t test, Wilcoxon ve Spearmen testleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Dört ve 6 alan planlamalarda ortalama organ riskini gösteren V% değerleri (p=0.0001) ve NTCP femur başı için anlamlıdır (p=0.008). Genitoüriner sistem akut komplikasyonlarıyla NTCP ilişkisi istatistiksel anlamlıdır (p=0.019). Mesane ortalama dozu (p=0.015) ve izomerkezdeki dozun >50'sini alan V%'de anlamlılık izlenmiştir (rs=0.5446, p=0.029). Femur başı, izomerkezdeki dozun >50 doz alan volüm yüzdeleri arasında 6 alan lehine anlamlılık saptanmıştır (paired-t test p=0.0001). Femur başının, 4 alan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.009). Geç yan etkiler ve NTCP arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir.

**Sonuç:** Alan sayısının artmasının yararı, daha yüksek terapötik dozlarla tümör kontrolünün artması ve normal dokuda koruma sağlamasıdır. NTCP modelleriyle günlük alan değişiklikleri ve riskli organ pozisyon değişikliklerinin hesap edilemeyeceği akıld tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, konformal radyoterapi, NTCP

### ABSTRACT

**Aim:** Calculation of normal tissue complication probability (NTCP) and side-effect evaluation in localized prostate cancer in different plans

**Method:** NTCP were evaluated in 16 cases with different conformal plans. Target volumes and NTCP values of OAR were calculated with the Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model, and comparisons were made in virtual plans with 4-fields and 6 fields for the rectum, bladder and femoral head. The cases were treated with 6-fields; acute-late complications for bladder, rectum and late complications for femoral head were correlated with mean doses, percentage of volume (V%), NTCP values. Paired-t test, Wilcoxon and Spearmen tests were used in the correlation.

**Results:** The mean organ risk V% values and femoral head NTCP were significant for 4 and 6-fields plans (p=0.008). The relationship between acute genitourinary system complications and NTCP was statistically significant (p=0.019). Significance was observed in the mean bladder dose (p=0.015) and the (V%) that received >50% of the dose in the isocentre (rs=0.5446, p=0.029). For the femoral head, the percentage of volume that received more than 50% dose at the isocenter was found to be significant in favor of 6-fields (paired-t test p=0.0001). Complication probabilities of the femoral head were found to be significantly higher in 4-field plans (p=0.009). There was no statistically significance between late effects and NTCP.

**Conclusion:** By increasing the number of fields, normal tissues are better protected and tumor control is provided with higher doses. It should be kept in mind that daily area changes and risky organ position changes cannot be calculated with NTCP models.

**Key words:** Prostate cancer, conformal radiotherapy, NTCP

### Makale Tarihleri/Article Dates:

**Geliş Tarihi/Recived:** 21 Şubat 2022

**Kabul Tarihi/Accepted:** 03 Haziran 2022

**Yayın Tarihi/Published Online:**

12 Ağustos 2022

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Beyhan Ceylaner Bıçakçı,

Dr Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi,

Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

**e mail:** beyhanceylaner@yahoo.com

**Açıklama/Disclosure:** Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Bıçakçı Ceylaner B, Öner Dinçbaş HF, Karaçam S. Prostat Kanserinde Normal Doku Komplikasyon Olasılığının Hesaplanması ve Geç Yan Etkiler. Mev Med Sci. 2022;2(2): 51-59

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

## GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir. Prostat tümörlerinin %95'i adenokarsinomdur (1, 2). Yurdumuzda 2020 GLOBOCAN verilerine göre 19,444 yeni prostat kanseri tanımlanmıştır. Prostat kanserli olgular, tüm kanser vakalarının %8.3 ünü oluşturmaktadır ve görülme sıklığı 42.5/100000 olarak tespit edilmiştir (3). Histolojik diferansiyasyon derecesini gösteren Gleason skoru en önemli prognostik faktörlerdendir (4-6). Yaş, prostat kanserinde en önemli risk faktörüdür ve ilerleyen yaşla birlikte prostat kanseri görülme sıklığı da artmaktadır. Prostat kanseri 50 yaş ve üzerinde %15-30 oranında görülmekte olup 80 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %75'inde latent hastalık kanıtları otopsielerde bildirilmiştir. Hastalığın tanısı, asemptomatik seyir nedeniyle tanı tarama tetkiklerinde PSA seviyesinde artış ile konulmaktadır (1, 7, 8). Genellikle lokal ilerleyen bir hastalık olup, hastalığın ancak ileri döneminde sistemik yayılım gözlenmektedir. Aile öyküsü olan ve genç olgular dışında yaşam süreleri genellikle uzundur (1,9). Tedavilere bağlı komplikasyonlar, olguların uzun yaşam süreleri nedeniyle daha önemli hale gelmiştir. Radyoterapi, lokalize prostat kanseri tedavisinde ana tedavi modalitelerindedir (10). Radyoterapide, son yıllardaki teknik gelişmeler sayesinde daha düşük komplikasyon oranları ve daha yüksek tümör kontrolü hedefi sağlanabilmektedir. Radyoterapi, eksternal teknikler [konvansiyonel radyoterapi, konformal radyoterapi, IMRT (intensity modulated radiation therapy)] yada interstisyel uygulamalarla yapılabilir.

Prostat kanserinde lokal kontrol oranları doza bağlı olarak artmakta ancak çevre organlarla yakın komşuluk nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar doz artışını sınırlamaktadır. Özellikle mesane, rektum ve femur başları temel doz sınırlayıcı organlardır. Rektal kanama, sistit ve avasküler nekroz, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilecek yan etkilerdir (11-14).

Güvenli doz artışı, modern tedavi planlama sistemleri tarafından sağlanan doz-volüm bilgilerine dayalı olarak hacim etkisinin doğru modellenmesini gerektirir. Konvansiyonel radyoterapi tekniği ile güvenli doz artışı yeterince sağlanamamış, üç boyutlu (3D) konformal radyoterapi (CRT) teknikleri ile tümör ve çevre organ volümleri arasındaki ilişki daha detaylı görülmeye başlanmıştır. 3D-konformal tedavi planları yapıldıktan sonra elde edilen doz ve volüm ilişkisini gösteren histogramlar ile, bu ilişki matematiksel olarak da kontrol edilebilir hale gelmiştir. Çok sayıda çalışma, rektal doz-volüm histogramlarından (DVH'ler) türetilen parametreler ile toksisite arasında önemli bir korelasyon olduğuna dair kanıtlar ortaya koymuştur (11,15-17). Ancak, sadece birkaç yayın normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) modelleri açısından rektal komplikasyon riskini nicelleştirmiştir (18-22). Günümüzde bu histogramlarla

tümör kontrol olasılığı (TCP) ve normal dokularda komplikasyon gelişme olasılıkları, organ tolerans dozları göz önünde tutularak tahmin edilebilir. Bu olasılıkları daha da standardize edebilmek ve skorlayabilmek için yine doz-volüm histogramları kullanılarak geç komplikasyon olasılığını hesaplamak üzere çeşitli formüller geliştirilmiştir.

Bu çalışmada 3D-CRT radyoterapi tekniği ile farklı sanal tedavi planları yapılan 16 lokalize prostat kanserli olgunun komplikasyon olasılıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. 4 ve 6 alan kullanılarak oluşturulan planlarda rektum, mesane ve femur başı için kümülatif DVH verileri kullanılarak NTCP değerleri, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri farklı alanlar için hesaplanmış ve karşılaştırmaları yapılmıştır. Ayrıca tedavileri 6 alan plan ile yapılan olgularda NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% sonuçları ile akut ve geç yan etki ilişkisi değerlendirilmiştir.

## YÖNTEM

### *Hasta özellikleri*

Bu çalışmada, radyoterapi uygulanmış lokalize prostat kanseri tanısı alan 16 olguya ait bilgiler kullanılmıştır. Olgulara ait mesane ve rektum için akut ve geç komplikasyon değerlendirmesinde (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer) RTOG/EORTC'nin komplikasyon skalaları) kullanılmıştır (14). Hasta özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

### *Simülasyon, Tedavi planı ve Tedavi uygulaması*

Olguların simülasyon ve tedavileri benzer koşullar sağlanarak yapılmıştır. Simülasyon aşamasında, olgular düz zeminde, dizaltı bacak fiksatorü ile yatırılarak ve tedavi volümü tarama aralığı üst sınır L4-L5 vertebra, alt sınır iskiüm altı referans alınarak 3 mm kesit aralıklarıyla planlama tomografisi çekilmiştir. ISIS 3D planlama sisteminde konturlamada hedef volümler ve kritik yapılar; prostat, vesikülaseminalis, rektum, femur başları ve mesane volümleri belirlenmiştir. Planlama işlemi öncesi Roach formülü) kullanılarak, vesiküla seminalis ve pelvik lenf nodu tutulum riski, ayrıca ekstraprostatik ekstansiyon olasılığı hesaplanmış ve tedavi volümleri belirlenmiştir (23). Tüm olguların planlaması sırasında (Planning Target Volume) PTV'ye penumbra etkisi nedeniyle 0.5-0.7 cm blok marjı verilmiştir. 6 alan tedavi planlamaları genellikle 45°, 90°, 135°, 225°, 270°, 315° dereceleri kullanılarak yapılmış olup birkaç olguda ±5° farklı açılar kullanılmıştır. Tüm olgularda 6 alan kullanılarak tedavi planlamaları oluşturulmuş ve tedavileri bu planlamalar ile yapılmıştır. Ayrıca, 6 alan planlamalar ile karşılaştırmak üzere tüm olgulara 0°, 90°, 270°, 360° dereceleri kullanılarak 4 alan sanal planlamalar yapılmıştır. Planlama tamamlandıktan sonra simülasyon doğruluğunu sağlamak için set-up işlemine geçilmiştir. Rektuma kontrast madde

**Tablo 1.** Hasta özellikleri

Olgular	Yaş	Evre	PSA	Gleason skoru	Hormon tedavisi	VS tutulumu	Ekstrakapsül tutulumu	Lenfatik tutulum	Tedavi alanı	Tedavi dozu
1	74	T2	8.23	6	-	-	-	-	P	6660
2	76	T1	8.08	6	-	-	-	-	P	7020
3	65	T1	2.40	6	-	-	-	-	P	7020
4	64	T1	12.00	7	+	-	-	-	P	6840
5	73	T2	6.68	6	-	-	-	-	P	6840
6	50	T2	4.33	9	+	-	+	-	VS+P	7020
7	72	T2	17.00	6	-	-	-	-	VS+P	7020
8	76	T2	6.87	6	-	-	-	-	VS+P	7200
9	71	T2	8.60	5	+	-	-	-	P	7200
10	65	T1	11.30	-	+	-	-	-	P	7200
11	69	T2	3.58	6	+	-	-	-	P	7020
12	66	T2	2.75	-	-	-	-	-	P	7200
13	64	T2	7.12	6	+	-	-	-	P	7020
14	61	T2	3.04	6	+	-	-	-	P	7020
15	60	T3	13.00	6	+	+	+	-	VS+P	6840
16	70	T3	-	6	+	-	-	-	VS+P	7020
Medyan	67.5		7.12	6						7020

P=Prostat, VS = vesikülaseminalis

verilmiş; mesane boynunu görmek için hastaya takılan sonda balonu kontrastla şişirilerek sondanın prostat üzerine oturması sağlanmıştır. Planlama koşullarının uygunluğu BEV (beam eye view) lar ile; set-up doğruluğu port filmler çekilerek kontrol edilmiştir. 11 olguda yalnızca prostat; 5 olguda ise vesiküla seminalis+prostat ışınlanmış olup daha sonra prostata ek doz verilmiştir.

#### **Radyoterapi uygulama kriterleri**

**Prostat ışınlaması:** Organa sınırlı Evre T1c hastalıkta, (prostat spesifik antijen) PSA ≤10 ng/mL ve Gleason skoru ≤7 olan olgularda (clinical target volume) CTV1'i prostat volümü oluşturur. Prostat+0.8/1 cm emniyet sınırı ile PTV1 oluşturulur ve PTV1+0.5 cm blok marjı ile ışınlanan volüm belirlenir. Bu volüme medyan 50.4 Gy (45–59.4 Gy) doz uygulandıktan sonra ek doz uygulamasına geçilmiştir. Ek doz uygulaması sırasında (CTV2)= prostat + 0.5/0.7 cm = PTV2 ve PTV2 + 0.5 cm blok marjı ile tedavi volümü belirlenmiş ve bu volüme 66.6 – 72 Gy ek doz uygulaması yapılmıştır.

**Prostat + vesiküla seminalis ışınlaması:** Organa sınırlı Evre T1c hastalıkta, PSA >10 ve ≤30 ng/mL yada Gleason skoru ≤7, Evre T2 hastalık, seçilmiş bazı Evre T3 olgularda ve Roach formülüne göre vesiküla seminalis tutulum riski %15'den büyük olan olgularda CTV1'i prostat + vesiküla seminalis oluşturur. CTV1+0.8/1 cm emniyet sınırı ile PTV1 oluşturulur ve PTV1+0.5 cm blok marjı ile ışınlanan volüm belirlenir. Bu volüme 48.6–54 Gy doz uygulandıktan sonra ek doz uygulamasına geçilmiştir. Ek doz uygulaması sırasında [(CTV2) = prostat] + 0.5/0.7 cm =PTV2 ve PTV2+0.5 cm blok marjı ile tedavi volümü belirlenmiş ve bu volüme 68.4 – 72 Gy ek doz uygulaması yapılmıştır.

#### **Doz - volüm histogramları**

Her hastanın 4 alan kutu tekniği ve 6 alan ile sanal planları yapılmış her bir tedavi tekniği için kümülatif doz-volüm histogramları (DVH) elde edilmiştir. DVH ile tümör volümünün yeterince doz alıp almadığı (PTV) ve çevre organlarda (rektum, mesane ve femur başları) meydana gelebilecek toksisite değerlendirmesi yapılmıştır. Kümülatif DVH'lar üzerinde risk altında kalan organlardan (OAR-organ at risk) rektum ve mesane için izomerkezdeki dozun >%50 ve >%80'ini alan volüm yüzdelerine; femur başı için izomerkezdeki dozun >%50 ve >%70'ini alan volüm yüzdelerine bakılmıştır. Risk altındaki tüm organlar için ve prostat volümü için ortalama dozlar ve ortalama doz aralıkları gözden geçirilmiştir.

#### **Radyobiolojik model**

Hastaların rektum, mesane, sol femur başına ait DVH'ları ayrı ayrı alınmış, daha sonra LKB (LymanKutcher Burman) modeli kullanılarak normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) değerleri hesaplanmıştır. Hesaplama sırasında doz-volüm histogramı kullanılarak yapılan işlem basamakları aşağıdaki gibidir:

1- DVH eşit yükseklikten oluşan basamaklara bölünerek ve DVHs elde edilmiştir. Her bir basamak altında kalan volüm hesaplanarak efektif volüm değeri saptanmıştır (formül 1\*, 2\*).

$$1^* (\Delta V_{\text{eff}}) = \Delta V_i (D_i/D_{\text{max}})^{1/n}$$

$$2^* V_{\text{eff}} = \Delta V_{\text{max}} + \Delta V_1 (D_1/D_{\text{max}})^{1/n} + \Delta V_2 (D_2/D_{\text{max}})^{1/n} + \dots$$

2- Bulunan efektif volüm maximum dozu alan volümü

tanımlar.  $D_{max}$  noktasından yukarı doğru çizilen dikmeye karşılık gelen volüm değeridir.

3- Hastaya ait  $TD_{50}(V)$  değeri, literatürde belirtilen, rektum için  $TD_{50}$ , n, m değerleri ( $TD_{50}=80Gy$ ,  $n=0.12$ ,  $m=0.15$ ); mesane için  $TD_{50}$ , n, m değerleri ( $TD_{50}=80Gy$ ,  $n=0.5$ ,  $m=0.11$ ) ve femur başı için  $TD_{50}$ , n, m değerleri ( $TD_{50}=65Gy$ ,  $n=0.25$ ,  $m=0.12$ ) kullanılarak hastaya ait  $TD_{50}(V)$  değeri ve  $\sigma(V)$ , t değerleri hesaplanmıştır. (formül 3, 4, 5).

$$3^* TD_{50}(V) = TD_{50}(1) / V^n \quad TD_{50}(1) = TD_{50}(V) * V^{-n}$$

$$4^* \sigma(V) = m * TD_{50}(V)$$

$$5^* t = (D - TD_{50}(V)) / m * TD_{50}(V) \quad t = (D - TD_{50}(V)) / \sigma(V)$$

4-Bulunan t değeri ile tedavi planlama sisteminde NTCP hesaplanmıştır(formül 6).

$$6^* NTCP = 1 / \sqrt{2 \pi} \int_0^t \exp(-t^2 / 2) dt$$

Elde edilen NTCP değerleri ile geç dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında fikir yürütülebileceği öngörülmektedir.

#### Yan etki değerlendirilmesi

Olguların tedavilerinde 6 alan planlar kullanılmış, kümülatif DVH'larından faydalanılarak rektum ve mesaneye ait akut ve geç; femur başı geç komplikasyonlar, ortalama dozlar, V% ve NTCP sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

#### İstatistik Yöntem

4 alan ve 6 alan sanal planlarda olgulara ait rektum, mesane, sol femur başı NTCP sonuçlarının karşılaştırılmasında; bu organlara ait ortalama doz değerlerinin karşılaştırılmasında eşli t test (paired t test) ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Yine bu organlara ait rektum ve mesane için izomerkezdeki

dozun >%50, >%80'ini, sol femur başı için izomerkezdeki dozun >%50, >%70'ininden fazla doz alan volüm yüzdeleri (V%) aynı istatistik yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Eşli t test (paired t test) ile yapılan karşılaştırmaların standart sapması büyük olduğundan istatistiksel doğruluğu artırmak için tüm değerlendirmelere Wilcoxon testi ile karşılaştırmalar eklenmiştir.

Olgular 6 alan planlar ile tedavi edildiği için NTCP ve komplikasyon ilişkisinin değerlendirmesi sadece bu plan verileri ile yapılmış olup rektum ve mesaneye ait akut ve geç; femur başı geç dönem komplikasyonları ile NTCP değerleri, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasındaki ilişki paired t test, Wilcoxon testi ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

#### BULGULAR

Olguların medyan takip süresi 70.5 ay'dır (30-146 ay). Hastaların medyan yaşı 67.5' yıldır (50-76 yıl). Olgulara ait PSA değerleri medyan 7.12 ng/mL (2.4-17 ng/mL) olarak saptanmış olup başvuru anında bir olguya ait PSA değeri bilinmemektedir. Gleason skoru onbir olguda 6, üç olguda sırasıyla 5, 7 ve 9 olarak bulunmuştur, iki olgunun gleason skoru bilinmemektedir. Olguların 9'una (%56.3) hormonoterapi uygulanmıştır. Başvuru sırasında prostata sınırlı lokal ileri hastalık varlığında, Evre > T2a, PSA >10 yada Gleason skoru  $\geq 7$  saptanan olgularda tedavi öncesi 3 ay olmak üzere en az 6 aya tamamlanan

(Luteinizing hormone releasing hormone) LH-RH analogu ve antiandrojenik etkili hormonoterapi rejimleri uygulanmıştır. Olguların tümüne konformal radyoterapi uygulanmış, 15 MV foton ışınları ile lineer akseleratörde ışınlama yapılmıştır. Medyan doz 7020 cGy (6660 - 7200cGy)'dir. Tümör bölgesine 1.8-2 Gy fraksiyonlarla 1 olguda (%6.2) 6660 cGy, 4 olguda (%25) 6840 cGy, 8 olguda

**Tablo 2.** Olguların Ortalama Doz ve Ortalama Organ Riskini Gösteren DVH Değerleri

Organ	Teknik	Ortalama doz-aralık (Gy)	>50% doz alan volüm yüzdesi $\pm$ SD	>80% doz alan volüm yüzdesi $\pm$ SD
Prostat	4 alan	73.1 (67.1-78.1)		
	6 alan	72.1 (67.7-76.3)		
Rektum	4 alan	42.7 (30.9-59.2)	65.3 $\pm$ 14.7	32.9 $\pm$ 13.8
	6 alan	41.6 (29.1-53.9)	61.5 $\pm$ 15.1	31.9 $\pm$ 8.7
Mesane	4 alan	39.4 (11.7-53.1)	57 $\pm$ 22.1	25.8 $\pm$ 12.4
	6 alan	36.1 (10.4-55.8)	49 $\pm$ 23.4	25.5 $\pm$ 14.7
Femur başı	4 alan	32.9 (21.6-40.5)	**60.5 $\pm$ 14.1	1.4 $\pm$ 5*
	6 alan	25.1 (16.8-34.7)	**19.1 $\pm$ 19.3	0.8 $\pm$ 1.8*

\*Femur başı için >%70 doz alan volüm yüzdesine bakılmıştır.

\*\* eşli (paired) t test  $p=0.0001$  ve Wilcoxon testi uygulanmıştır.  $P=0.0004$

**Tablo 3.** Olgulara ait NTCP sonuçları

Olgular	Rektum 1		Mesane 2		Femur Başı3	
	6 alan	4 alan	6 alan	4 alan	6 alan	4 alan
1	2.74	1.80	5.770000	1.200000	3.10	10.60
2	3.29	3.01	0.0000901	0.0005790	18.00	19.20
3	2.80	2.49	0.0118000	0.1340000	27.00	30.90
4	1.89	1.40	0.0001100	0.0041000	5.80	7.49
5	2.10	1.66	0.0024500	0.0244000	16.00	18.90
6	3.20	3.50	0.0003200	0.0013000	1.80	25.50
7	3.60	4.36	0.5000000	2.7000000	0.83	33.70
8	4.40	6.30	0.0072000	0.0340000	1.70	18.00
9	5.80	6.10	3.5000000	3.4000000	7.50	31.00
10	3.20	2.70	2.0000000	4.3000000	22.00	22.00
11	3.10	3.20	2.2000000	7.1000000	5.70	4.70
12	3.28	4.80	0.9200000	3.4000000	1.20	11.00
13	2.80	2.30	0.0000053	0.0000087	13.00	11.00
14	3.20	3.60	0.0000180	0.0001400	43.00	37.00
15	1.80	1.10	4.8000000	0.0650000	1.90	17.00
16	5.05	4.85	0.2900000	0.9200000	9.85	12.00
mean	3.27±1.07	3.32±1.59	1.25±1.89	1.46±2.13	11.2±11.7	19.4±9.9
P*	NS		NS		0.008	

1Rektum için belirtilen NTCP değeri 10-2 ile çarpılır.

2Mesane için belirtilen NTCP değeri 10-4 ile çarpılır.

3Femur Başı için belirtilen NTCP değeri 10-2 ile çarpılır.

\*Wilcoxon testi, Pairedt test (p=0.009)

(%50) 7020 cGy ve 3 olguda (%18.8) ise 7200 cGy radyoterapi uygulanmıştır. Olgulara ait ortalama organ dozları ve ortalama organ riskini gösteren DVH değerleri Tablo 2' de; ortalama organ riskini gösteren DVH değerleri figür 4'de; normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) Tablo 3 ve şekil 1-3' de gösterilmiştir.

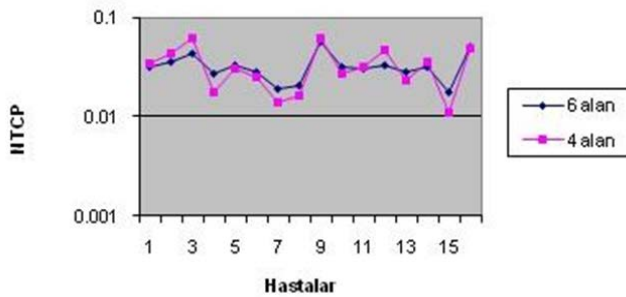
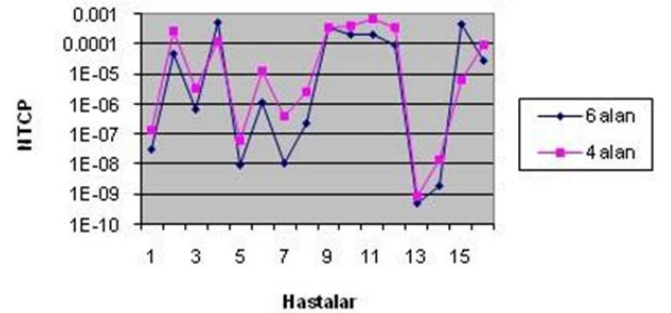
Sanal planlardan elde edilen sonuçlara göre; 4 alan planlama yapılan olguların, 6 alan planlama yapılan olgulara göre geç dönemde beklenen rektum ve mesaneye ait komplikasyon olasılıkları arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, 4 alan NTCP değerleri tüm organlar için 6 alan NTCP değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Femur başı için 4 ve 6 alan planlar arasında anlamlı

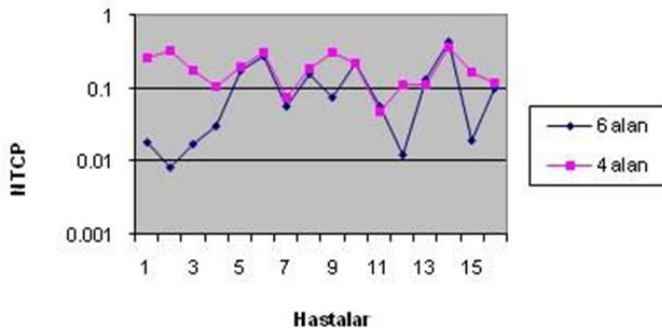
fark saptanmış olup; 4 alan planlarda ve yüklemeleri lateral (90°-270°) alanlardan arttırılmış 6 alan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.009).

Femur başı için 4 alan ve 6 alan planlamalar karşılaştırıldığında izomerkezdeki dozun > %50'sinden fazla doz alan volüm yüzdeleri arasında 6 alan lehine anlamlı fark saptanmıştır (paired t test p=0.0001, Wilcoxon testi p=0.0004).

Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait akut dönem komplikasyonları NTCP değerleri ile karşılaştırdığımızda yalnızca genitoüriner sisteme ait aynı yönde ve orta düzeyde bir istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (p=0.019). Aynı anlamlılık mesane ortalama doz değerlerinde (p=0.015) ve

**Rektum 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları****Şekil 1.** Rektuma ait 4 ve 6 alan NTCP sonuçları.**Mesane 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları****Şekil 2.** Mesaneye ait 4 ve 6 alan NTCP sonuçları.

Femur başı 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları



Şekil 3. Femur başına ait 4 ve 6 alan NTCP sonuçları.

izomerkezdeki dozun >%50'sini alan volüm yüzdesinde (V%) de izlenmiştir ( $r_s=0.5446$ ,  $p=0.029$ ,  $n=16$ ). Olgu sayısı az olduğu için gradlara göre değerlendirme istatistiksel olarak yapılamamıştır. Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait geç dönem komplikasyonlar ile NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Femur başı için geç toksisite değerlendirmesinde NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Geç dönem takiplerde 3 olguda kalça ağrısı ve/veya baston ile yürüme ihtiyacı olduğu tespit edilmiş, bu olgularda planlama, NTCP sonucu ve geç yan etki arasında ilişki gösterilememiştir. Olgularda görülen akut ve geç komplikasyonlara ait dağılım Tablo4'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Prostat kanserinde, lokal kontrol oranlarının radyoterapi ile doz artışına bağlı olarak arttığı bilinmekte ancak çevre organlarla yakın komşuluk nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar açısından doz sınırlaması gerekmektedir. Radyoterapideki teknik gelişmelere paralel olarak maksimum tümör kontrolü hedefi daha az komplikasyon oranları ile sağlanabilir olmuştur (24). Konformal radyoterapi tekniklerinin kullanımıyla üç boyutlu olarak görülebilen tümör ve çevre organ volümlerinde, tedavi planı ile elde edilen organlara ait doz ve volüm ilişkisini gösteren histogramlar klinisyenlere doz dağılımlarını ayrıntılı inceleme olanağı sağlamıştır. Bir çok araştırmacı elde edilen bu doz ve volüm parametreleri ile risk altında kalan çevre organlardaki normal doku hasarı arasında ilişki kurarak çeşitli modeller geliştirmişlerdir (10,18,25-27). Bu modeller fiziksel ve matematiksel parametrelerden faydalanılarak kesin olmayan organ tolerans tahminlerine dayandırılmaktadır. Her hastaya özgü radyosensitivite ve organ fonksiyonlarındaki farklılık

**Tablo 4.** 6 Alan Konformal Radyoterapi Uygulanan Olgularda Akut Ve Geç Toksikite Sonuçları

RTOG Grad	Akut toksisite*		Geç toksisite**		
	GİS	GÜS	GİS	GÜS	FB***
	n	n	n	n	n
0	-	-	12	9	13
1	7	7	3	5	3
2	8	8	1	2	-
3	1	1	-	-	-
4	-	-	-	-	-

GİS(gastrointestinal sistem), GÜS (genitoüriner sistem), FB(femur başı)

\*RTOG Akut Radyasyon MorbiditesiSkorlama Kriterleri kullanılmıştır.

\*\* RTOG/EORTC Geç Radyasyon MorbiditesiSkorlama Kriterleri kullanılmıştır.

\*\*\*NCI CTC V5Toksikite skalası kullanılmıştır.

hesaba katılmamıştır. Doz-volüm histogramları, tek bir noktadaki doz ve volüm ilişkisine ait bilgiyi gösterir. Doz ve volüm ilişkisini gösteren noktasal sonuçların toplamıyla oluşan kümülatif DVH ile de organa ait morbidite arasında ilişki değerlendirilebilir. Geç dönemde NTCP hakkında daha tedavi planı aşamasındayken yaklaşık bilgi sahibi olunabileceği öngörülmektedir. Birçok çalışmada normal doku komplikasyon olasılığı öngörmede farklı NTCP modellerine göre, örneğin rektal kanama için, LKB (27-29) modeli veya (least absolute shrinkage and selection operator) LASSO modeli (10,30) ile değerlendirmeler yapılmış ve olasılıklar rapor edilmiştir.

NTCP hesabı ile hedeflenen, oluşturulan kümülatif DVH ile organa ait morbidite arasındaki ilişkiyi sayısal olarak standardize etmeye çalışmaktır. NTCP'nin avantajı, planların karşılaştırmasında kullanılan tüm noktasal DVH sonuçlarını hesaba katmasıyken; dezavantajı ise, klinik olarak geçerliliği kesin gösterilememiş deneysel bir biyolojik model olmasıdır.

Bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle konformal radyoterapi uygulanan, 4 alan ve 6 alan kullanılarak tedavi planlamaları yapılmış olguların komplikasyon oluşma riskini gösteren kümülatif doz volüm histogramlarından faydalanılarak olgulara ait normal doku komplikasyon olasılıkları hesaplanmış, farklı alanlar ile tedavi edilen olguların NTCP sonuçları karşılaştırılmıştır.

### Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde

4 alan planlanan olguların, 6 alan planlaması yapılan olgulara göre geç dönemde beklenen rektum ve mesaneye ait komplikasyon olasılıkları arasında anlamlı fark bulunmazken 4 alan NTCP değerleri tüm organlar için 6 alan NTCP değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Femur başı için ise 4 ve 6 alan planlamalar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Femur başında, 4 alan planlarda ve yüklemeleri lateral (90°-270°) alanlardan arttırılan 6 alan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.009$ ). Sonuçlarımızın literatürle yapılan karşılaştırmalarla uyumlu olduğu izlenmiştir (31-35).

Anthony J Neal ve ark. yaptığı 12 olguluk çalışmada 3, 4, 6 ve 8 alan planlamalar her olgu için yapılmış, 4 alan kullanılan olgularda femur başları yüksek doz alırken rektum dozunun azaldığı izlenmiştir. 6 alan ve 4 alan ışınlamalarda rektum ve mesane NTCP sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamış, yalnızca femur başlarının NTCP sonuçları arasında 4 alana karşılık tüm diğer planlamalarda anlamlı fark saptanmıştır. İzomerkezdeki dozun >%50 ve >%80'inden fazla doz alan femur başı volümünü azaltmak için 6 alan ve 8 alan kullanımının yararlı olduğunu göstermiştir. Böylelikle geç radyasyon morbiditesinin azaltıldığı varsayılır (31). Lennernas ve ark.'nın 7 olguyu değerlendirdiği çalışmada 4 farklı teknik kullanılmıştır. 4 alan kutu tekniği ve 4, 5, 6 alan ile konformal tedavi planları ve NTCP hesaplamaları yapılmıştır. 5 alan ve 6 alan planlamalar ile 4 alan planlamalar arasında rektum ve mesane için DVH değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamamıştır (31,32). Bizim verilerimizde de 4 alan ve 6 alan arasında mesane ve rektum için anlamlı fark saptanamazken, femur başı DVH ve NTCP sonuçlarında 6 alan lehine anlamlı fark saptanmıştır. Erken dönemde yapılan çalışmalardan, Ten Haken ve ark. mesane ve rektum korunmasında 6 alan tekniğinin 4 alan tekniğine göre daha iyi olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmada femur başlarına ait değerlendirme yapılmamıştır (31-33). Bizim sonuçlarımızda mesane ve rektum korunmasında 6 alan tekniği ve 4 alan tekniği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır fakat NTCP ve DVH'a ait verilerde 6 alana ait planlama sonuçları daha düşük tespit edilmiştir.

Leeve ark., T3 prostat kanseri tanılı 20 olguda foton ve proton ile tedavi tekniklerini karşılaştırmıştır. Foton ve proton tedavi planlarını; foton ile ışınlama için 3 alan (0, 105, 255°) ve 6 alan (45, 90, 135, 225, 270, 315°) ve proton ile ışınlama için 2 alan (90, 270°) kullanarak yapmışlardır. Bu olgulara ait DVH, TCP ve NTCP sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada rektumun korunmasında 3 alan tekniği 6 alan tekniğine göre daha iyi; mesane korunmasında ise 6 alan tekniği daha iyi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 3 alan kullanılmamakla birlikte 4 alan ve 6 alan planlar arasında mesane ve rektum korunması açısından anlamlı fark gözlenmemiş; yinede bu organlara ait DVH ve NTCP sonuçları 6 alan kullanılan olgularda daha düşük izlenmiştir. 3 alan ve 6 alan planlarda femur başlarına ait NTCP değerleri, birbirine çok yakın olmakla birlikte 3 alan planlanan olgularda sağ ve sol femur başı için daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamızı desteklemektedir (31-34). Fiorino ve ark., 12 olguda prostat ve vesiküla seminalise ait DVH'dan faydalanarak 3, 4 ve 6 alan planlama tekniklerini karşılaştırmıştır. Yüklemleri lateral alanlardan yapılan 6 alan ve 4 alan planlamalarda femur başı dozlarında artış gözlenmiştir. Femur başları 3 alan oblik açılar kullanıldığında 4 alan ve 6 alana göre daha iyi şekilde korunmuştur. En iyi rektum koruması 4 alan ile, en iyi mesane

koruması 6 alan ile sağlanmıştır (31-35).

Literatürdeki Luxton G ve ark. yaptığı çalışmada üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanan ve prostat volümüne 73.8-75.7 Gy verilen olgularda ortalama rektum dozu 54.1Gy(49-59.3Gy), rektum için ortalama NTCP değeri ise,%3.2 olarak bulunmuştur (36). Bizim çalışmamızda prostat dozu 67.7-76.3Gy olup, ortalama rektum dozu 41.6Gy(29.1-53.9Gy) ve ortalama NTCP değeri ise %3.27 olarak bulunmuştur. Serimizde daha düşük doza rağmen NTCP değerinin Luxton G ve ark. serisi ile benzer olması tedavi edilen volüm boyutunun serimizde daha büyük olabileceğini düşündürmüştür.

Toksisite değerlendirmesinde; rektal toksisite nedeniyle prostat radyoterapisindeki en fazla klinik önemi olan ve doz sınırlayıcı organ rektumdur (10,37). Geç rektal komplikasyon olasılığının artan volümlerde ve dozlarda olduğu rapor edilmiştir (37,38). Geç dönemde radyasyon etkisiyle oluşan fibrosis ve iskemi nedeniyle özellikle barsak hareketleri ile artan ve azalan spazmlar, ülser oluşumu ve takiben rektal kanama görülebilir (39). Tahmini olarak 5 yılda %5 komplikasyona neden olacak doz (TD5/5) değeri 60 Gy civarında rapor edilmiştir (37). 60 Gy, 74 - 64 Gy verildiğinde bu dozun %80-90'ına karşılık gelen yaklaşık eşik doz değeridir. Rektum izomerkeze verilen dozun >%50 sini aldığıında bunun tolere edilebilir yüksek doz değerleri olduğu belirtilir. İzomerkezdeki dozun >%50, %80, %90'nı alan volümler V50,V80,V90 olarak tanımlanmıştır.

Literatürde benzer ilişkiyi gösteren farklı tanımlamalar da yapılmıştır. Örneğin; Boersma ve ark. yaptığı çalışmada rektum için, şiddetli rektal kanamaya neden olabilecek doz-volüm seviyelerini belirtmek için kullanılan V65, V70, V75 değerleri sırasıyla  $\geq 65, 70, 75$  Gy doz alan volüm yüzdelerini tanımlamaktadır. Bu çalışmada ciddi rektal kanamaya neden olabilecek V65, V70, V75 değerleri, rektum duvar volümünün % 40-50'sine  $\geq 65$  Gy, volümün % 30'una  $\geq 70$  Gy ve volümün % 5'ine  $\geq 75$  Gy uygulandığında ciddi rektal kanama gelişebileceği gösterilmiştir (11). Chun-ChiehHuang ve ark serisinde, V65 değerinin rektal komplikasyon için önemli bir prediktör olduğu sonucu vurgulanmıştır (10). Serimizde geç dönemde 1 olguda hafif rektal kanama görülmüştür. Bu olguda tedavi dozu 72 Gy olup rektum volümünün %36'sı  $\geq 65$  Gy, %18'i  $\geq 70$  Gy, %4'ü  $\geq 75$  Gy doz almıştır.

Genitoüriner toksisitede en sık görülen akut komplikasyonlar dizüri, noktüri ve pollakiüridir (12,13). En ciddi geç komplikasyonlardan olan üriner inkontinans ve üretral darlık oranları %1-2 seviyelerinde görülmektedir (13,40). MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) grubu çalışmasında grad3 hematüri oranları < % 0.5 ve grad 2 genitoüriner toksisite % 10 olarak saptanmıştır. Doz- cevap ilişkisi değerlendirildiğinde  $\geq 75.6$  Gy uygulanan olgularda grad 2 genitoüriner toksisite % 13 iken, <75.6 Gy uygulanan olgularda grad 2 genitoüriner toksisite oranı % 4 olarak

bulunmuştur(13). Literatürde, Marks ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mesane volümünün < %20'sine 65-75 Gy verildiğinde mesanede % 5-10 oranında komplikasyon geliştiği izlenmiştir (11). Serimizde geç dönemde grad2 genitoürinertoksiste oranı % 6 tespit edilmiştir. Grad 3 yan etki gözlenmemiştir.

Femur başları için fotonla ışınlama sonucu organ toleransını gösteren çok sınırlı data vardır (37,41). Hafif yada şiddetli ağrı yakınmasından avasküler nekroz ve fraktüre kadar gidebilecek geç komplikasyonlar görülebilir (14). Kullanılan dozlar 60-64 Gy ve tüm femur başı alan içindeyken 5 yılda %5 ciddi komplikasyon görülmesine neden olan dozun  $TD_{5/5} = 52$  Gy olduğu belirtilmektedir (37). Klinik deneyimler küçük fraksiyon dozlarıyla femur başlarının  $\geq 70$  Gy alabileceğini göstermektedir (42). Serimizde geç dönemde 2 olguda hafif ağrı ve güçsüzlük, 1 olguda bastonla yürüme ihtiyacı tespit edilmiştir. Radyoterapiye bağlı fraktür gözlenmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri; hasta ve örneklem sayısının düşük olması ve sadece konformal planlama tekniği ile kıyaslanmanın yapılmış olmasıdır. Ayrıca NTCP modelinin geç yan etki profilini yansıtmaması açısından yine az sayıda hastaya ait verilerin istatistiksel değerlendirmeye katkı sağlayamamasıdır.

Sonuç olarak, ideal plan hedefi için birden fazla faktör etkilidir. Kullanılan farklı planlama tekniklerinin birbirine üstünlüğü olduğu gibi istenmeyen etkileri de mevcuttur. Prostat ışınlanmasında alan sayısının artırılmasının ana yararı, istenen geometrik ve dozimetrik optimizasyonun çoklu alan kullanımıyla daha rahat sağlanmasıdır. Çoklu alan kullanımı, daha yüksek terapötik dozlara çıkmayı sağlayarak tümör kontrolünü artırma ve normal dokuları daha fazla koruma olanağı sağlamaktadır. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte komplikasyon öngörmede kullanılan modellemeler açısından, DVH ve NTCP hesaplamaları ile günlük alan değişikliklerinin ve günlük mesane ve rektum pozisyonu değişikliklerinin hesap edilemeyeceği akılda tutulmalıdır.

Günümüzde yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volümetrik yoğunluk ayarlı ark terapi (VMAT) teknikleri ile riskli organlar çok daha iyi korunabilmekte ve görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT) teknolojisindeki gelişmelerle daha emniyetli uygulamalar yapılabilmektedir.

**Etik Kurul:** Bu çalışmada lokal etik kuruldan 2021/514/216/23 numara ile onay alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Çıkar Çatışması:** Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

**Sorumlu Yazar:** Beyhan Ceylaner Bıçakçı, Dr Lütfi Kırdar Kartal

Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye  
e-mail: beyhanceylaner@yahoo.com

#### KAYNAKLAR

1. William K Oh, Hurwitz M, D'amico AV, et al. Neoplasm of The Prostate. Holland Frei Cancer Medicine 5th edition 2000;108:1559-95.
2. Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. CA: A cancer journal for clinicians 1989;39(6):376-93.
3. 2020 Türkiye Globocan verileri <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
4. C Chao K S, Perez C A, Brady L W. Principles and Practice of Radiation Oncology 2008; 42: 447-68
5. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, & Epstein J I. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology 2000;56(5):823-7.
6. Bostwick DG. Evaluating prostate needle biopsy: Therapeutic and prognostic importance. CA: A cancer journal for clinicians 1997; 47(5):297-319.
7. Wynder EL, Mabuchi K, & Whitmore WF, Jr. Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1971;28(2):344-60.
8. Karalezli İ, Prostat kanserinde sentromer h proteinin ekspresyonunun değerlendirilmesi. (Doktora Tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya. 2015
9. Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. Cancer (1997);80(9):1871-4.
10. Huang CC, Chao PJ, Guo SS, et al. Developing a multivariable normal tissue complication probability model to predict late rectal bleeding following intensity-modulated radiation therapy. Journal of Cancer (2019); 10(11):2588-93.
11. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 GY) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. International journal of radiation oncology, biology, physics (1998);41(1):83-92.
12. Roach M, Rosenthal S, Hunter D, et al. 100 Consecutive Patients Treated For Clinically Localized Prostate Cancer By Six Field Conformal Radiotherapy: Acute Toxicity And Lessons Learned The Ucsf/Davis Experience. Radiology 1993;189:183-7.
13. Zelefsky M, Perez C, Richard V, et al. Prostate Cancer. Principles And Practical Of Radiation Oncology, Fourth Edition 2004; 58:1692-762.
14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). International journal of radiation oncology, biology, physics 1995;31(5):1341-6.
15. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. International journal of radiation oncology, biology, physics 2001;49(3):685-98.
16. 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. International journal of radiation oncology, biology, physics 2005;62(5):1297-308.
17. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics 2006;64(4):1151-61.
18. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. International journal of radiation oncology, biology, physics 1991;21(1):123-35.
- 19) Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: Results from an Italian multi-



- centricstudy (AIROPROS0101). *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2004;73(1):21–32.
20. Tucker SL, Cheung R, Dong L, et al. Dose-volume response analyses of late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 59(2): 353–65.
  21. Zapatero A, García-Vicente F, Modolell I, et al. Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: Dose-volume effect. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 59(5): 1343–51. 22.
  22. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, et al. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66(1):11–9.
  23. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *International journal of radiati ononcology, biology, physics*1994; 28(1):33–7.
  24. Tang G, Earl MA, Luan S, et al. Comparing radiation treatments using intensity-modulated beams, multiple arcs, and single arcs. *International journal of radiation oncology, biology, physics*2010; 76(5):1554–62.
  25. Lyman JT, &Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1987;13(1):103–9.
  26. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1989;16(6):1623–30.
  27. Erratumto: Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 123-9. ; *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2019; 104(5): 1185.
  28. Trojková D, Judas L, Trojek T. Optimizing the parameters of the Lyman–Kutcher–Burman, Källman, and Logit + EUD models for the rectum – a comparison between normal tissue complication probability and clinical data. *Radiat Phys Chem* 2014;104: 279–82.
  29. Gulliford SL, Partridge M, Sydes MR, et al. Parameters for the Lyman Kutcher Burman (LKB) model of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) for specific rectal complications observed in clinical practise. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2012;102(3): 347–51.
  30. Lee TF, Liou MH, Huang YJ, et al. LASSO NTCP predictors for the incidence of xerostomia in patients with head and neck squamous cell carcinoma and nasopharyngealcarcinoma. *Scientificreports* 2014;4: 6217.
  31. Neal AJ, Oldham M, Dearnaley DP. Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissue complication probabilities. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1995;37(1):29–34.
  32. Lennernäs B, Rikner G, Letocha H, et al. External beam radiotherapy of localized prostatic adenocarcinoma. Evaluation of conformal therapy, field number and target margins. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 1995;34(7):953–8.
  33. Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ, et al. Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1989;16(1):193–200.
  34. Lee M, Wynne C, Webb S, et al. A comparison of proton andmegavoltage X-ray treatment planning fo rprostate cancer. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiologyand Oncology* 1994;33(3):239–53.
  35. Fiorino C, Reni M, Cattaneo GM, et al. Comparing 3-, 4- and 6-fields techniques for conformal irradiation of prostate and seminal vesicles using dose-volume histograms. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1997;44(3):251–7.
  36. Luxton G, Hancock SL, Boyer AL. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;59(1):267–84.
  37. Khoo VS, Bedford JL, Webb S, et al. Class solutions for conformal external beam prostate radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*2003; 55(4):1109–20.
  38. Benk VA, Adams JA, Shipley WU, et al. Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*1993; 26(3): 551–7.
  39. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1995;31(5):1213–36.
  40. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL et al. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48(1): 95–9.
  41. Chuba PJ, Sharma R, Yudelev M, et al. Hip stiffness following mixed conformal neutron and photon radiotherapy: A dose-volume relationship. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1996; 35(4): 693–9.
  42. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1991;21(1):109–22.