

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAT KANSERİ TANISI İLE RADİKAL
RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARIN
TEDAVİ SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Pınar ÇOLAK
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Şimay GÜROCAK**

MALATYA – 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
1. GİRİŞ.....	1
1.1 ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	1
1.2 EMBRİYOLOJİ	2
1.3 ANATOMİ.....	3
1.4 HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	7
1.5 SEMPTOMLAR VE TANI.....	8
1.6 EVRELENDİRME	13
1.7 TEDAVİ.....	15
1.7.1 CERRAHİ TEDAVİ	17
1.7.2 RADYOTERAPİ	18
1.7.3 HORMONAL TEDAVİ	20
2.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.BULGULAR.....	24
4. TARTIŞMA	55
5. ÖZET VE SONUÇ	64
7. SUMMARY	66
8. KAYNAKLAR	68

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1 Yaşa göre değişen PSA referans aralıkları.....	10
TABLO 2 Prostat kanserinde evreleme.....	15
TABLO 3 Prostat kanserinde androjen yoksunluğu tedavisi.....	21
TABLO 4 Hasta ve tümör özellikleri.....	26
TABLO 5 Değişkenlere göre 5 yıllık GSK ve HSK sonuçları.....	53
TABLO 6 Genel sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları.....	54
TABLO 7 Hastalısız sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları.....	54
TABLO 8 Pollack ve ark. çalışmasında tedavi öncesi serum PSA düzeyi, Gleason skoru ve tümör evresine göre lokal relaps ve metastatik relaps oranları.....	56
TABLO 9 Beş yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalımlar.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 Genel sağkalım.....	28
ŞEKİL 2 Başlangıç PSA'ya göre genel sağkalım.....	29
ŞEKİL 3 Başlangıç Gleason skoruna göre genel sağkalım.....	30
ŞEKİL 4 Uygulanan tanı yöntemine göre genel sağkalım.....	31
ŞEKİL 5 Risk gruplarına göre genel sağkalım.....	32
ŞEKİL 6 Tümör evresine göre genel sağkalım.....	33
ŞEKİL 7 Adjuvan hormonal tedavi uygulamasına göre genel sağkalım.....	34
ŞEKİL 8 Neoadjuvan hormonal tedavi uygulamasına göre genel sağkalım.....	35
ŞEKİL 9 Seminal vezikül invazyonu varlığına göre genel sağkalım.....	36
ŞEKİL 10 Perinöral invazyon varlığına göre genel sağkalım.....	37
ŞEKİL 11 Ekstraprostatik yayılım varlığına göre genel sağkalım.....	38
ŞEKİL 12 Lenf nodu metastazı varlığına göre genel sağkalım.....	39
ŞEKİL 13 Hastalısız sağkalım.....	40
ŞEKİL 14 Başlangıç PSA'ya göre hastalısız sağkalım.....	41
ŞEKİL 15 Başlangıç Gleason skoruna göre hastalısız sağkalım.....	42
ŞEKİL 16 Uygulanan tanı yöntemine göre hastalısız sağkalım.....	43
ŞEKİL 17 Risk gruplarına göre hastalısız sağkalım.....	44
ŞEKİL 18 Tümör evresine göre hastalısız sağkalım.....	45
ŞEKİL 19 Adjuvan hormonal tedavi uygulamasına göre hastalısız sağkalım.....	46
ŞEKİL 20 Neoadjuvan hormonal tedavi uygulamasına göre hastalısız sağkalım.....	47
ŞEKİL 21 Seminal vezikül invazyonu varlığına göre hastalısız sağkalım.....	48
ŞEKİL 22 Perinöral invazyon varlığına göre hastalısız sağkalım.....	49
ŞEKİL 23 Ekstraprostatik yayılım varlığına göre hastalısız sağkalım.....	50
ŞEKİL 24 Lenf nodu metastazı varlığına göre hastalısız sağkalım.....	51

I. GİRİŞ

1.1 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Prostat kanseri gelişiminde risk faktörleri kesin olarak bilinmemektedir. Kalıtım önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir. Birinci derece akrabada hastalık varsa, hastalık riski en az iki katına çıkmaktadır. İki veya daha fazla akrabada hastalığın görüldüğü durumlarda ise risk 5 ile 11 kat artmaktadır^(1,2). Prostat kanserli hastaların % 9'unda ve 55 yaşın altındaki olguların %43'ünde otomozal dominant geçiş gösteren bir genetik yatkınlık saptanmıştır. Bundan 1q kromozomun uzun kolundaki HPC1 (Hereditary Prostate Cancer) geni sorumlu tutulmuştur⁽³⁾.

Prostat kanseri riski yaşla artış göstermektedir. Kırk yaşın altındaki erkeklerde nadir görülür. Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artarak 8. dekada en üst düzeye ulaşır⁽⁴⁾. Otuzdokuz yaş altında prostat kanseri gelişme ihtimali 1/10000 iken, 60-70 yaş arasında bu oran 1/8'e çıkar⁽⁵⁾.

Prostat kanseri görülme sıklığı coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. Fakat dünyanın farklı bölgelerinde otopsi ile saptanan prostat kanseri sıklığı aynıdır⁽⁶⁾. ABD ve Kuzey Avrupa'da görülme oranı yüksek iken Güney-Doğu Asya'da düşüktür^(7,8). Japon ırkından bir kişi Kaliforniya'ya yerleşirse risk artarak Amerikan erkeklerinin riskine ulaşır⁽⁹⁾. Siyah ırkta prostat kanseri görülme sıklığı daha fazladır⁽⁵⁾.

Doğumsal anorşili olgularda ve genç yaşta kastre edilenlerde kanser oluşmaması, prostat kanserli olgulara androjen verilmesiyle kanser hücrelerinde hızla çoğalma olması kastrasyonun hastalığın seyrinde dramatik bir gerilemeye neden olması hormonal faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir^(5,10).

Diyette yüksek oranda hayvansal yağların bulunması prostat kanseri riskinin artmasında önemli olabilir⁽¹¹⁾. Özellikle yüksek yağ oranına sahip gıdaların alınması ve kırmızı etle beslenmenin risk faktörü olduğu düşünülmektedir⁽⁵⁾. Düşük E vitamini, selenyum, lignanlar ve izoflavenoidlerin alınması riski artırmaktadır.⁽¹²⁾

Güneş ışınlarına maruz kalma ile D vitamini seviyesindeki artışın prostat kanseri gelişme riskini azalttığı düşünülmektedir⁽¹³⁾.

1.2 EMBRİYOLOJİ

Prostat, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup, erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur⁽¹⁴⁾. Fetal hayatın yaklaşık üçüncü ayında primitif ürogenital sinüsten gelişir. Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru yer değiştirir. Mezonefrik kanalların tomurcukları halindeki ureterler mesaneye girerler. Böbrekler yukarı doğru yükseldikçe ureter orifisleri de yukarı doğru yükselir. Mezonefrik kanal orifisleri birbirine yaklaşır, prostatik uretraya açılır ve ejakülatör kanalları meydana getirir^(15,16).

Prostat, embriyolojik hayatın onikinci haftasında fetal testisten salgılanan androjenik hormonların etkisi ile gelişmeye başlar⁽¹⁷⁾. Üretradan çok sayıda epitelyal çıkıntılar gelişir. Bu çıkıntılar dallanarak duktus sistemini oluştururlar. Bu yapı mezankimal hücreler ile karşılaşır. Mezenkimal hücreler onaltıncı haftadan itibaren tübüller çevresinde çoğalır ve kapsül yapısını oluşturur⁽¹⁸⁾. Yirmiikinci haftada müsküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür⁽¹⁹⁾. Otuzuncu haftada tübüller lümenli hale gelirler ve asiner yapılar oluşmaya başlar. Tübüler yapılar lobüler kümeler halinde asinotübüler yapılar oluşturur.

Prostatın glandüler epiteli endoderm, stroma ve düz kas lifleri mezoderm kaynaklıdır. Ejakülatör kanallar ise Wolf kanalından köken alır. Ancak prostat zonlarından santral zonun da Wolf kanalı kaynaklı olabileceği iddia edilmiştir^(16,20,21).

PSA 28. haftada ortaya çıkar. Prostatik asit fosfataz (PAP) aktivitesi PSA ile aynı zamanda ortaya çıkar, en yüksek aktiviteye periferal zonun lateral kesimlerinde rastlanır⁽²²⁾.

Prostat doğumda çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Beşinci haftadan itibaren belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde squamöz metaplazi meydana gelir. Bu değişiklikten fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenler sorumlu tutulmaktadır. Puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Glandüler dokudaki testesterona bağımlı hiperplazi sonucu hızlı bir doku artışı görülür. Puberte ile birlikte 6-7 yıl içinde glandüler elemanlar hızla gelişir, stromal elemanların oranı azalır ve prostat erişkin boyutlarına ulaşır⁽²⁰⁾.

1.3 ANATOMİ

Prostat fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır. Normal prostat 18 gram ağırlığındadır. Yaklaşık 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında olup içerisinden üretra geçer⁽²⁸⁾. Prostat bezi, pelvis minörün aşağı kısmında, symphysis pubis'in arka sınırının gerisinde, ampulla recti'nin önünde, diaphragma urogenitale'nin yukarısında ve mesane'nin altında bulunur. Basişi yukarda, apexi aşağıdadır. Üretranın önünde kalan kısma *lobus anterior*, üretranın arkasında kalan kısma *lobus posterior*, üretra ile duktus ejakulatoriuslar arasında kalan kısma *lobus medius* ve yan taraflarda kalan kısımlara ise *lobus lateralis* (iki adet) adı verilir^(23,24,25,26,27). Prostatın apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Orta sirküler ve iç longitudinal kaslar prostatik üretradan aşağı doğru preprostatik sfinkter olarak uzanır. Apekte olduğu gibi gerçek kapsül prostatı mesaneden ayırmaz. Cerrahi olarak rezeke edilmiş prostat kanserlerinde bu durum bu sınırların zor yorumlanmasına neden olur. Seminal veziküller ve vas deferens bezin posterosüperiorunda bulunur⁽²⁸⁾.

Zonal Anatomi

İlk olarak 1968 de McNeal in daha sonra 1977 de Blacklock ve Boushill'in anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir. Bu sınıflama günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat; santral zon, periferal zon, transisyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır.

Prostat kanserinin en sık görüldüğü bölge periferal zondur^(20,29). Prostat kanserinin yaklaşık % 10'u santral zondan kaynaklanır. Seminal vesikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölgede belirgin bir prostat kapsülü bulunmadığından anatomik olarak zayıf bir bölge oluşmaktadır. Santral zon içindeki glandüler doku ile ejakülatör kanallar arasında gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu bölge prostat içindeki bir karsinom odağının prostat dışına yayılması için potansiyel bir anatomik yoldur. Periferal zon ile santral zon arasında yalnızca ince bir bağ dokusu bulunmaktadır. Bu nedenle periferal zondaki bir karsinom odağı santral zona yayılabilir⁽³⁰⁾. Transisyonel zon, benign prostat hiperplazisinin asıl kaynaklandığı zondur. Prostat kanserinin %10' u bu zondan kaynaklanır. Ancak benign prostat hiperplazisi ve prostat karsinomu tüm zonlardan çıkabilir^(31,32). Transizyonel zon, periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır⁽³³⁾. Anterior fibromusküler stroma glandüler elemanlardan yoksun kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Preprostatik sfinkter üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev alır⁽³⁴⁾.

Zonal anatomi bazı radyolojik görüntüleme metodlarında da önemlidir ve bu zonlar birbirinden ayırtedilebilir. Transrektal ultrasonografide (TRUS), santral ve periferal zonlar düşük seviyeli ekojeniteye sahiptirler. Prostatik üretra ise daha az ekojeniteye sahip bir dokuyla çevrelenir. Bu doku preprostatik sfinkter, periüretral bez dokusu ve transizyonel zondur. Duktus ejakulatoriusları görmek için bezin sagittal taraması yapılmalıdır. Vesicula seminalisler ise hipoekojen yada anekojen görülürler^(31,32).

Yaşın ilerlemesiyle zonların ilişkileri değişebilir. Santral zon atrofiye olurken, transizyonel zon büyür ve sonradan benign prostat hipertrofisi (BPH) oluşturabilir^(31,32).

Prostatın Fasyaları

Prostatik Fasya (Prostat Kapsülü): Pelvik fasyadan köken alır, fibröz bir kapsüldür. Dorsal venin major dalları bu kapsülle birlikte ilerlerler. Fibröz kapsül ön tarafta puboprostatik ligamentlerle devam ederek pubise tutunur. Aşağıda ise m. sphincter urethra externus, m.transversus perinei profundus ve perinenin derin fasyalarıyla devam eder. Arka kısımda kılıf avaskülerdir^(32,35,36,37).

Levator Fasya (Fasya Subseroza): Prostat bezini besleyen kan damarları ve otonom sinirler prostatik fasya ile levator fasya arasında ilerlediklerinden dolayı burada disseksiyon esnasında çok dikkatli olunmalıdır^(32,35,36,37).

Retrovesical Fasya (Denonvillier Fasyası): Rektum ön duvarı ile prostat bezi arasındaki çok dar ve klinik olarak çok önemli bir aralıkta yer alır^(32,35,36,38,39).

Prostat bezi kanallarında bir miktar salgı depo edebilir. Ejekülasyon sırasında aradokuda bulunan kasların kasılmasıyla buradaki salgı üretraya boşaltılır^(23,26). Prostat içinde 3 tip bez vardır:

1. Mukozal bezler: En içte yer alırlar ve mukus salgırlarlar.
2. Submukozal bezler: Bezin ortasında yer alırlar.
3. Esas (eksternal) prostatik bezler: Bezin dış kısmında yer alırlar, prostat salgısının büyük kısmını oluştururlar ve prostat kanseri genellikle bu bezlerden gelişir^(31,32,37,38).

Arteryel Kanlanma

Prostatın kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter, hipogastrik arterin anterior parçasının dalıdır. Vezikal arter periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretral duvarı, periüretral bezleri kanlandırır. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine yardımcı olur⁽¹⁶⁾.

Venöz Drenaj

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksusun yapısında kapakçıklar yoktur. Penisin dorsal veni bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı internal pudental vene dökülür, büyük bir kısmı ise inferior vesikal venlere ve internal iliak venlere dökülür⁽¹⁶⁾.

Lenfatik Drenaj

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerden ana iliak lenf nodları ve preaortik lenf nodlarına drene olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler⁽¹⁶⁾.

Prostatın Nörolojik İnervasyonu

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelir. Prostat otonomik sinir sistemi açısından zengin bir dağılıma sahiptir. Sempatikler tamamıyla sekretuardır. Fakat bazıları preprostatik sfinkteride inerve ederler. Parasempatikler ise prostatın müküler stromasına dağılırlar ve direk olarak mesane kasları ile devam ederler, bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4 den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri inerve ederler⁽¹⁶⁾.

Nörovasküler Demet

Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır⁽⁴⁰⁾.

Prostatın Fonksiyonu

Semenin %60'ı seminal vesiküllerden, %20'si prostat bezinden, %10'u duktus deferensten ve %10'u küçük müköz bezlerle bulboüretal bezlerden gelen salgılarla oluşturulur. Prostat salgısının içinde bulunan maddeler, meninin akışkan hale gelmesine (likefaksiyon) neden olur. Prostat sıvısı baziktir. Kadında vajinanın pH'ı asidik olup, 3,5-4'tür. Spermiler ise ortamın pH'ı 6-6,5 olana kadar hareketlilik göstermezler. Prostat bezinin salgısının pH'sının bazik olması nedeniyle ortam nötralize edilir ve spermilerin hareketliliği sağlanır. Bu da fertilizasyon için şarttır^(31,32,41,42). Prostatik sıvı spermileri hareketlendirir ve vajen ortamının asiditesini nötralize etmeye çalışır. PSA ve prostatik asit fosfatazın serum değerleri prostatik karsinomanın belirlenmesinde önemli değerlerdir^(31,32,41,42). Prostat bezinin salgısı içinde bulunan seminal plasmin denen antibiyotik, vajinada bulunan bakterileri yok edilerek spermilerin vajinal ortamda enfeksiyonla karşılaşmasını önler ve fertilizasyona yardımcı olur^(26,27,31,32,36,41).

1.4 HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Prostat tümörlerini Mostafi ve ark⁽⁴³⁾ hücre tipini ve maligniteyi esas alarak sınıflandırmışlardır. Prostat tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması:

I. Epitelyal tümörler

A. Benign

1. Papiller adenom

B. Malign

1. Asiner adenokarsinom (prostat adenokarsinoma)
2. Transizyonel hücreli karsinom
3. Skuamöz hücreli karsinom
4. Periüretral duktal karsinom
5. Papiller duktal karsinom
6. Endometrial karsinom
7. İndiferansiye karsinom
8. Müsinöz adenokarsinom
9. Papiller kistadenokarsinom
10. Adenomatoid kistik adenokarsinom

II. Epitelyal olmayan tümörler

A. Benign

1. Leiomyom
2. Fibrom

B. Malign

1. Rabdomyosarkom
2. Leiomyosarkom
3. Fibrosarkom
4. Malign fibröz histiyositom

III. Karışık tümörler

1. Karsinoid
2. Karsinosarkom
3. Malign melanom
4. Nevüs

IV. Metastatik tümörler

Rektum, mesane, prostatik üretra, vezikula seminalis ve periüretral gland tümörleri infiltrasyonu.

1.5 SEMPTOMLAR VE TANI

Semptomlar

Erken evre prostat kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptom varlığı genellikle lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik hastalığı düşündürür.

Obstruktif ya da irritatif miksiyon şikayetleri tümörün üretra veya mesane boynuna lokal olarak yayılmasından veya mesane trigonuna direkt olarak yayılmasından kaynaklanabilir.

Kemik metastazı varlığında kemik ağrısı görülebilir. Spinal korda bası yapan kolumna vertebralis metastazları, alt ekstremitelerde güç kaybı, pareteziler, üriner ve fekal inkontinans gibi kord basısı semptomlarına neden olabilir⁽⁴⁴⁾.

Rektum, seminal veziküler ve mesane tutulumuna bağlı rektal kanama, tenezm, perineal ağrı, hematüri gibi semptomlar görülebilir. Mesane arkasına yayılım ile renal yetmezlikle sonuçlanabilen bilateral üreter obstrüksiyonuna yol açabilir⁽⁴⁵⁾.

Mekanik obstrüksiyon sonucu alt üriner sistem semptomları (projeksiyon ve kalibrasyonda azalma, noktüri, sık idrara gitme ve urgency) görülür. Mesane çıkım obstrüksiyonu sıklıkla geç bir bulgudur hastaların %13'ünde, altta yatan neden prostat kanseridir⁽⁴⁵⁾.

Bulgular

Rektal tuşeyi de içeren fizik muayene yapılması gerekir. Rektal tuşede sertlik tespit edilirse, kanser olabileceği düşünölmeli ve ileri tetkik (PSA, TRUS ve biyopsi gibi) istenmelidir. Büyük bölgesel lenfadenopati varlığında alt ekstremitelerde lenfödem görölebilir. Kord basısı durumunda alt ekstremitelerde güçsüzlük, spastisite ve artmış bulbokavernöz refleks tespit edilebilir⁽⁴⁴⁾.

Laboratuvar Bulguları

Bilateral üreter obstrüksiyonu sonucu azotemi, metastatik hastalıkta anemi, kemik metastazı varlığında alkalen fosfataz yüksekliği, prostat sınırları dışına çıkmış hastalıkta serum asit fosfataz düzeyi yüksekliği olabilir⁽⁴⁴⁾.

Tümör Belirleyicileri-Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA prostatın epitelyal hücreleri tarafından salınan serin proteazdır. Organa özgü olmasına rağmen prostat kanserine özgü değildir. Prostatit, benign prostat hipertrofisi gibi durumlarda da yükselebilir. Yüksek serum PSA'sının benign prostat hipertrofisine mi bağılı yoksa prostat kanserine mi bağılı olduğı ayırımını yapmak halen problem yaratmaktadır.

PSA'yı prostat kanseri tanısına özel hale getirmek için çeşitli yöntemler araştırılmıştır. PSA'yı prostat kanserine özel bir tanı yöntemi haline getirmek için PSA velositesi (zamana bağılı PSA değışiklikleri), PSA dansitesi (prostat büyüklüğüne bağılı seviyelerin standardizasyonu), yaşa göre değışen PSA referans aralıkları (yaş bağılı prostat büyümesi ve okült prostatik hastalığın ayırımı için) ve PSA formları (PSA'nın serbest ve proteine bağılı formları) oluşturulmuştur⁽⁴⁴⁾.

PSA Velositesi

PSA velositesi, serum PSA'sının değışiminin oranıdır. Prostat kanserli erkeklerin, prostat kanseri olmayan erkeklere göre prostat kanseri tanısı konmadan önceki yıllarda daha hızlı yükselen serum PSA'ları olduğı gösterilmiştir. Serum PSA değerleri yılda 0.75ng/ml'den daha hızlı yükselen erkeklerin prostat kanserine yakalanma risklerinin arttığı düşünölmektedir. Yüksek PSA velositesi, birkaç serum PSA analizinin aynı laboratuvar da en az 18 aydan fazla yapıldığı zaman anlamlı sayılmalıdır⁽⁴⁴⁾.

PSA Dansitesi

PSA seviyeleri BPH dokusunun gramı başına yaklaşık 0.12ng/ml yükselir. Bu nedenle BPH'a bağlı olarak büyük prostatı olan hastaların PSA seviyeleri yüksektir. PSA'nın prostatın volümüne olan oranına PSA dansitesi adı verilmiştir⁽⁴⁴⁾.

PSA Referans Aralıkları

Yaş ilerledikçe PSA'daki yükselmenin; BPH'a bağlı prostat glandındaki büyüme, subklinik prostatit insidansının artması ve mikroskopik, klinik olarak belli olmayan prostat kanseri prevalansının artması sonucu olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁴⁾.

Tablo 1. Yaşa göre değişen PSA referans aralıkları

YAŞ ARALIĞI	NORMAL PSA ARALIĞI (ng/ml)
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
70-79	0-6.5

PSA'nın Moleküler Formları

Serum PSA'sının %90'ı alfa-1-antikimotripsine bağlıdır, daha az bir kısmı ise serbesttir veya alfa-2- makroglobulinlere bağlıdır. %25'den fazla serbest PSA'sı olan yaşlı hastalarda prostat kanseri prevalansı daha yüksektir. Irka bağlı muhtemel değişiklikler de göz önünde bulundurulmalıdır⁽⁴⁴⁾.

Prostat Biyopsisi

Günümüzde prostat biyopsisi genellikle transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılmaktadır^(44,46). TRUS'nin prostat kanseri tanısında iki önemi vardır:

1. Malignite şüpheli odakları belirlemek
2. Prostat biyopsilerinin doğruluğunu artırmak

USG eşliğinde 18 G iğne ile alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi standart metod haline gelmiştir. Antibiyotik profilaksisi kullanıldığında düşük komplikasyon riski ile çok sayıda doku örneği alınabilir.

Histopatolojik Tanı

Prostatik adenokarsinom bir veya daha fazla patern sergileyen asinulardan oluşur. Işık mikroskopi çoğunlukla tanı için yeterlidir. Nadiren immünohistokimyasal biyokimya gerekebilir. İyi diferansiye prostat adenokarsinomlarında neoplastik bezleri normalden ayırmak güç olabilir. Tüm tiplerde ortak özellik bazal hücre tabakasının yokluğudur⁽⁴⁷⁾.

Gleason Dereceleme Sistemi

Gleason metodu, diğer dereceleme sistemleri arasında en çok kabul görendir⁽⁴⁸⁾. Küçük büyütmede tanınan glanduler paterne dayanır. Paternler 1'den 5'e kadar numaralandırılır; 1 en iyi, 5 en kötü farklılaşma derecesini gösterir. En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bunlara 1'den 5'e kadar derece verilir. Hem birincil hem de ikincil dereceler prognozda önemlidir, her ikisi toplanır ve "Gleason skor"u elde edilir.

Gleason Grade 1 (patern 1):

Nadir ve tanımlanması güçtür. Sıkışık bir araya gelmiş, ancak tek tek seçilebilen, uniform, yuvarlak veya oval, orta çaplı asinulardan oluşan keskin sınırlı nodüllerdir.

Gleason Grade 2 (patern 2):

Patern 1 gibidir, ancak tümör nodülünün kenarında bezlerde minimal infiltratif görünüm bulunur. Bezler biraz daha gevşek bir araya gelmiştir ve patern 1'deki kadar uniform değildir.

Gleason Grade 3 (patern 3):

En sık izlenen paternidir. Özelliği asinulaların birbirinden farklı şekil ve boyutta olması, birbirinden farklı mesafelerle ayrılmasıdır. Patern 1 ve 2'ye göre küçük bezler gözlenir. Benign bezler arasında infiltrasyon vardır. Düzgün konturlu yuvarlak kribriform bezler görülür.

Gleason Grade 4 (patern 4):

Karakteristik bulgusu bezlerin füzyonudur; birbiri ile birleşmiş mikroasiner bezler ve lümen yapısı zor tanımlanabilen bezler gözlenir.

Gleason Grade 5 (patern 5):

Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler veya glanduler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Ortalarında nekroz olan kribriform yapılar gözlenebilir⁽⁴⁹⁾.

Görüntüleme Yöntemleri

1. Akciğer Grafisi:

Metastazlar saptanabilir. Prostat kanseri akciğerlerde daha çok infiltratif tipte metastaz yaptığından, tanı zordur. Torasik vertebra, kosta ve sternumda kemik metastazları saptanabilir⁽⁴³⁾.

2. Direk Üriner Sistem Grafisi (DÜSG) ve İntravenöz Pyelografi (IVP):

Prostat kanserine bağlı kemik metastazlarının sintigrafideki görünümünü dejeneratif artrit, paget hastalığı, daha önceden geçirilen travmaya bağlı skleroz bulgularından ayırmak için DÜSG şarttır. IVP her zaman gerekli olmamakla birlikte, böbrek fonksiyonları, mesanenin durumu, rezidüel idrar, kanserin trigon ve üreter alt uçlarına invazyon ile oluşan üreterohidronefrozu göstermede yararlıdır⁽⁵⁰⁾.

3. Transrektal Ultrasonografi (TRUS):

Prostat biyopsisi almada ve lokal evreleme yapmak için bilgi sağlamada kullanışlı bir yöntemdir. Parmakla rektal muayene (PRM) ve PSA ile beraber kullanılmaya başlanan TRUS eşliğinde yapılan ince iğne biyopsisi, prostat kanseri tanısı koymakta ve tedavi seçiminde kolaylık sağlamıştır⁽⁵¹⁾. Prostat kanseri genellikle periferik alanda hipoeoik lezyon olarak görülür. TRUS ile PSA dansitesini ölçmede kullanılan prostat volümü de değerlendirilebilir⁽⁴⁴⁾.

4. Endorektal Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Endorektal koil manyetik rezonans görüntülemenin evrelemedeki kesinliğinin %51 ile %92 arasında değiştiği bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾.

5. Aksial Görüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Yüksek riskli hastalarda lenf nodu metastazı ayırımını yapmak için selektif olarak kullanılmaktadır. Lenfadenopati tespit edilen hastalara BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Bu görüntüleme yöntemleri pahalıdır ve sensitivitesi sınırlıdır⁽⁴⁴⁾. Son zamanlarda çeşitli yazarlar tarafından patolojik evreyi tahmin etmeye yardım etmek amacıyla nomogramlar ve olasılık eğrileri yayınlanmıştır^(52,53).

6. Kemik Sintigrafisi:

Prostat kanserinde kemik metastazı sık görülür. Yeni tanı konmuş bir hasta için kemik sintigrafisi ilk değerlendirmenin standart bir parçası olarak düşünülmesine

rağmen serum PSA'sının değerlendirilmesi ile bu yöntemin uygulanmayabileceği hakkında oldukça fazla kanıt vardır⁽⁴⁴⁾.

1.6 EVRELENDİRME

Prostat kanserlerinin, klinik ve patolojik evrelemesi yapılmaktadır. Klinik evrelemede günümüzde kabul gören sistemler, TNM evreleme sistemi ve Whitmore-Jewett evreleme sistemleridir. TNM evreleme sistemi 2002'de Amerika Joint Comitee on Cancer (AJCC) ve Union International Contre le Canser/ İnternational Union Against Cancer (UICC) kurumları tarafından oluşturulmuştur.

Prostat Kanserinde TNM Evreleme Sistemi ^(44,46,54)

T - Primer tümör

Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor

Tis- Karsinoma insitu (PIN)

T1a- Tümör rezeke edilen dokunun % 5 yada daha azında rastlantısal histolojik bulgudur.

T1b- Tümör rezeke edilen dokunun % 5'ten fazlasında rastlantısal histolojik bulgudur.

T1c- Tümör iğne biyopsisi ile belirlenmiştir.

T2a- Tümör bir lobun ½'sinden azını invaze etmiş, ancak tek lobdadır.

T2b- Tümör bir lobun ½'sinden fazlasını invaze etmiş, ancak tek lobdadır.

T2c- Tümör her iki lobdadır.

T3a- Tek taraflı veya her iki taraflı ekstrakapsüler yayılım.

T3b- Vezikula seminalis tutulumu.

T4- Tümör fiske yada seminal veziküller hariç komşu dokuları invaze etmiş. Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar yada pelvik duvar tutulumu.

N- Bölgesel lenf nodları (Obturator, internal iliak, eksternal iliak, presakral lenf nodları)

Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendiremiyor.

N0- Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

N1- Bölgesel lenf noduna veya nodlarına metastaz var.

M- Uzak metastazlar

Mx- Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0- Uzak metastaz yok.

M1a- Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz.

M1b- Kemik metastazı.

M1c- Diğer uzak organlara metastaz.

Prostat Kanseriinde Whitmore-Jewett Evreleme Sistemi ⁽⁴⁴⁾

A1- ≤ 3 adet fokal kanser var ve benign hastalık için rezeke edilen dokunun $\leq \%5$ 'de kanser var, Gleason skoru < 7 .

A2- > 3 adet fokal kanser var ve benign hastalık için rezeke edilen dokunun $> \% 5$ 'de kanser var, Gleason skoru ≥ 7 .

B1- 1.5 cm veya daha küçük palpabl nodu var, prostata sınırlı.

B2- 1.5 cm'den daha büyük palpabl nodu var, prostata sınırlı.

C1- Palpabl ekstrakapsüler yayılım.

C2- Palpabl seminal vezikül tutulumu.

D0- Kemik sintigrafisi negatif ancak serum asit fosfataz düzeyi yüksek olan klinik olarak lokalize hastalık.

D1- Pelvik lenf nodu metastazı.

D2- Kemik metastazı.

D3- Hormon-refrakter prostat kanseri.

Prostat Kanseriinde Patolojik Evreleme^(46,54)

pT1- Patolojik T1 sınıflandırması yoktur.

PT2- Organa sınırlı tümör, hastalık prostatik kapsülü içinne sınırlıdır.

pT3a- Kapsül tutulumu var, hastalık prostatik kapsülü ötesindeki periprostatik dokuya yayılmıştır ancak vezikula seminalis tutulumu yoktur.

pT3b- Vezikula seminalis tutulumu var, hastalık prostat kapsülü dışına çıkmış ve vezikula seminalislerin m.ösküler duvarını tutmuştur ancak pelvik lenf nodu tutulumu yoktur.

pN0- Pelvik lenf nodu tutulumu yoktur.

pN1- Pelvik lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Tablo 2. Prostat Kanserinde Evreleme ^(46,54)

Evre	T	N	M	Derece
Evre 1	T1a	No	Mo	G1
Evre 2	T1a	No	Mo	G2,3-4
	T1b	No	Mo	Herhangi bir G
	T1c	No	Mo	Herhangi bir G
	T1	No	Mo	Herhengi bir G
	T2	No	Mo	Herhangi bir G
Evre 3	T3	No	Mo	Herhengi bir G
Evre 4	T4	No	Mo	Herhengi bir G
	Herhangi bir T	N1	Mo	Herhangi bir G
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir G

Histopatolojik Grade ⁽⁵⁵⁾

Gx: Grade değeriendirilemiyor.

G1: İyi diferansiye (Gleason 2-4)

G2: Orta diferansiye (Gleason 5-6)

G3-4: Az diferansiye/ indiferansiye (Gleason 7-10)

1.7 TEDAVİ

TEDAVİ SEÇENEKLERİ⁽⁵⁶⁾

DÜŞÜK RİSK

Stage T1-T2a,N0,M0, Gleason skor 2-6, PSA 10 ng/ml altında

Tedavi seçenekleri:

Takip

Brakiterapi

Eksternal radyoterapi

Radikal prostatektomi

Eksternal radyoterapi volümü:

Prostat

Androjen supresyon tedavisinin rolü:

Yok

ORTA RİSK (FAVORABLE)

Stage T2b-T2c,N0,M0, Gleason skor 7, PSA 10-20 ng/ml

Tedavi seçenekleri:

Eksternal radyoterapi

Radikal prostatektomi

Eksternal radyoterapi volümü:

Prostat

Seminal vezikül

Androjen supresyon tedavisinin rolü:

Neoadjuvan hormonal tedavi (2 ay)

ORTA RİSK (UNFAVORABLE) (*)

Stage T2b-T2c,N0,M0, Gleason skor 7, PSA 10-20 ng/ml

Tedavi seçenekleri:

Eksternal radyoterapi

Eksternal radyoterapi+boost brakiterapi

Radikal prostatektomi

Eksternal radyoterapi volümü:

Prostat

Seminal vezikül

Tüm pelvis radyoterapisi düşünülebilir

Androjen supresyon tedavisinin rolü:

Neoadjuvan hormonal tedavi (2 ay)

Adjuvan hormonal tedavi (2 yıl)

YÜKSEK RİSK

Stage T3a,N0,M0, Gleason skor 8-10, PSA 20 ng/ml üzeri

Tedavi seçenekleri:

Eksternal radyoterapi

Eksternal radyoterapi+boost brakiterapi

Eksternal radyoterapi volümü:

Tüm pelvis radyoterapi

Androjen supresyon tedavisinin rolü:

Neoadjuvan hormonal tedavi (2 ay)

Adjuvan hormonal tedavi (2 yıl)

(*): Kor biyopsi sonucunda %50'den fazla pozitiflik olması veya yıllık 2 ng/ml'den fazla PSA artışı olması

1.7.1 RADİKAL PROSTATEKTOMİ:

İlk radikal prostatektomi 1904 yılında Hugh Hampton Young tarafından uygulanmış ve 1945'te Millin radikal retropubik yaklaşımı ilk kez tarif etmiştir. Pelvisin cerrahi anatomisinin daha iyi anlaşılması ile radikal prostatektomi yeniden doğmuştur. Dorsal ven kompleksinin tanınması ile operasyona bağlı kan kaybı azaltılmıştır. Daha önceden rutin olarak yapılan lenf nodu diseksiyonu yalnızca önemli lenf nodu metastazı olanlarda uygulanmıştır^(57,58). Radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastaların prognozu hastalığın patolojik evresiyle bağlantılıdır. Lenf nodu pozitif hastalarda uzak metastazlar kaçınılmazdır. Radikal prostatektomide seminal vezikül tutulumunun tespiti hastaların yüksek bir yüzdesinde uzak metastazı önceden belirlemektedir. Uygun preoperatif klinik parametrelerin kullanılması ile cerrahiye giden kötü prognostik faktörlü hasta sayısı azalmaktadır⁽¹⁹⁾.

1.7.2 RADYOTERAPİ:

Prostat radyoterapisinde ön ve arka paralel alanlar ile yan alanlar (box, kutu tekniği) veya rotasyonel sahalara kadar değişen teknikler kullanılır⁽⁵⁹⁾. Son yıllarda 3-boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk modülasyonlu radyoterapi tekniklerinin kullanımı artmaktadır^(60,61,62). Alt üriner yollardaki tıkanıklık semptomlarının giderilmesi için transüretal rezeksiyon (TURP) yapıldı ise üriner inkontinans ve üretra darlığı gibi semptomların azaltılması amacı ile radyoterapi öncesi 4 hafta geçmesi gerekir.

Klinik olarak A2, B (T1c, T2a) ve Gleason skoru 7 veya daha büyük, PSA 20 ng/ml veya daha yüksek veya evre B2 (T2b,c) 70 yaşından daha genç hastalar ve tüm evre C lezyonlu hastalar dört alandan (45 Gy) tüm pelvise tedavi alırlar. Tedavi ek doz genellikle 3-boyutlu konformal radyoterapi ile 72 Gy veya protokolün gerektirdiği doza tamamlanır.

Eğer pelvik nodlar tedavi ediliyorsa sıklıkla hasta yüzeyinde 15*15 cm (izosentride 16.5 cm) saha büyüklüğü kullanılır. Evre D1 tümörler için common iliak lenf nodlarını içerecek şekilde 15*18 cm alan açılabilir. Sahanın alt sınırı genellikle prostatik ve membranöz üretra bileşkesinin 1.5 cm distalidir (genellikle iskium tüberositas seviyesi veya altı). Yan sınırlar kemik pelvisin yaklaşık 1-2 cm dışında olmalıdır. Eğer yan alanlar box tekniği ile ışınlanacaksa lenf nodlarını içerecek şekilde pelvisin ve prostatın anatomik yapılarının mesane, rektum ve kemik yapılar ile olan ilişkilerini BT veya MR ile ortaya koymak gerekir. Ön sınır symfisis pubisin ön korteksinin projeksiyonunun 1.5 cm arkasında olmalıdır. S3 segment üzerindeki pelvik ve presakral lenf nodları alan içerisine dahil edilmelidir. Böylece bu seviyenin altındaki rektum arka duvarı korunmuş olur.

Prostatik hacmin tedavisi için küçültülen alanlar A2 ve B (T1-T2) evreler için 8*10 cm'den 10*12 cm'ye kadar veya evre C (T3) hastalar veya D1 (T4) hastalar için 12*14 cm'dir. İdeal olan prostat ve seminal veziküllerin BT veya MR kullanılarak rekonstrüksiyonunun yapılmasıdır. Prostat pozisyonundaki değişiklikler üst veya arka pozisyonlarda 8 mm'ye kadar, aşağıda 7 mm, yanda 5 mm ve ön pozisyonda 4 mm'ye kadar bildirilmiştir⁽⁶³⁾.

Seminal veziküller pelvis içerisinde yukarıda yerleşmiştir ve mesanenin arkasındadır. Özellikle evre C2 (T3b) tümörlü hastalarda önem taşır.

Prostat apeksinin lokalizasyonunu belirlemek önemlidir. Wilson ve ark.⁽⁶⁴⁾ hastaların %95'inde prostat apeksinin anatomik lokalizasyonu iskiyal kabartının 1.5 cm veya daha üstünde ve %98'inde 1 cm'nin içerisinde belirlemişlerdir. Crook ve ark.⁽⁶⁵⁾ TRUS ile seminal veziküllerin altında prostat tabanına arka olarak ve prostat apeksine bir altın marker yerleştirmişlerdir ve üretrogram yapmışlardır. Simülasyonda prostat apeksinin %47 iskiyal kabartının 2 cm yukarısında, %19'unda 1.5 cm'de ve % 8'inde 1 cm'de yerleştiğini tespit etmişlerdir.

Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu'nun yönergesine göre ⁽⁶⁶⁾ T1 ve T2 evreler için görünen tümör volümü (GTV) tüm prostattır. Planlanan hedef volüm (PTV) prostat ve seminal veziküllerin etrafına 0.7-0.8 cm'lik marj verilerek yapılır. Organların iç hareketleri endişe kaynağıdır⁽⁶⁷⁾. Zelefsky ve ark. ⁽⁶³⁾ prostat ve seminal veziküllerin büyük bir kısmının ortalama hareketliliğinin prostat için değişik yönlerde 4-8 mm, seminal veziküller için 7-11 mm arasında olduğunu bildirmişlerdir.

Penumbayı hesaba katmak için 0.6 cm marj vermek gerekir. Mesane, rektum, femur, PTV ve GTV için doz-volüm histogramları hesaplanır. Morbiditeyi azaltan yüksek enerjili foton ışınları (10 MV veya daha yüksek) kullanılmalıdır. Birçok merkez günlük 1.8-2 Gy, haftada 5 fraksiyon ile tedavi uygulamaktadır⁽⁶⁸⁾.

İnterstisyel Işınlama:

Amerikan Brakiterapi Birliği prostat implantlarını monoterapi olarak yalnızca evre T1 ve T2 tümörler, Gleason skoru 6 veya daha düşük, tedavi öncesi PSA değeri 10 ng/ml veya daha düşük olduğunda önermektedir⁽⁶⁹⁾. Pelvik ışınlama (4 alandan, 40-45 Gy) ve interstisyel implant kombinasyonu evre T1 ve T2, Gleason skoru 7'den yüksek ve PSA'nın 10 ng/ml'den yüksek olduğu olgularda kullanılabilir. Lokalize prostat kanserinde interstisyel implantların birincil avantajları yüksek doz uygulanabilmesi, tedavi süresinin kısalığı ve daha düşük erektil disfonksiyon görülmesidir.

Postoperatif Radyoterapi:

Prostatın lokalize karsinomlarında (T1 ve T2) radikal prostatektomi sonrası patolojik olarak pozitif sınırlar evre T1b'li hastalarda %10, evre T2a'lı hastalarda %18 ve evre T2b'li hastalarda %50-60 olarak bildirilmiştir⁽⁷⁰⁾. Pozitif cerrahi sınırlar prognostik öneme sahiptir ve uzak metastaz gelişmesinde anlamlı role sahiptir. Seminal

veziküllerin mikroskopik tutulumu lokal nüks, metastatik yayılım ve düşük sağkalım oranları ile birlikte dir.

Postoperatif ışınlama periprostatik dokulardaki veya komşu lenf nodlarındaki mikroskopik tümör kalıntılarını yok etmek yoluyla lokal kontrolü artırmak için adjuvan olarak kullanılır. Uzak metastaz insidansını düşürmesi ve sağkalımı yükseltmesi hedeflenir. (71,72)

Postoperatif radyoterapi için refere edilen hastalarda genellikle daha yaygın mikroskopik sınır tutulumu vardır. Anscher⁽⁷¹⁾ postoperatif ışınlama endikasyonlarını seminal vezikül invazyonu, kötü diferansiye histoloji (Gleason 8-10) veya pozitif cerrahi sınır gibi patolojik bulgulara dayanması gerektiğini savunur. Gleason skoru 7 veya daha yüksek, radikal prostatektomi sonrası PSA 1 ng/ml'den fazla ve prostat tabanı veya seminal veziküller tutulmuş ise pelvik lenf nodlarına 45 Gy radyoterapi uygulandıktan sonra ek olarak prostat yatağına yönelik 18 Gy radyoterapi uygulanabilir. Prostat sınırlarından yalnız apeks pozitif ise sadece prostat yatağına 66 Gy radyoterapi yapılması gereklidir.

1.7.3 HORMONAL TEDAVİ:

Prostat kanserine bağlı ölümlerin birçoğu metastatik hastalık kontrolündeki başarısızlığın bir sonucudur. Dolaşımdaki belli başlı androjen olan testosteron testisteki Leydig hücreleri tarafından (%95) üretilir. Az bir kısmı ise diğer steroidlerin periferik dönüşümü ile üretilir. Serum testosteronu % 98 proteine bağlıdır. Serbest testosteron hücreye girer ve intrasellüler androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT sitoplazmik bir reseptör proteine bağlanır. Transkripsiyon sonucu hücre çekirdeğine taşınır. Androjen yoksunluğu hipofiz gonad eksenini boyunca bazı düzeylerde çeşitli yöntemler ve ajanlar kullanılarak indüklenebilir (Tablo 2).

Günümüzde primer androjen blokajı için en sık Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) agonistleri kullanılır. Aylık veya son zamanlarda üç ay aralarla uygulanan LHRH agonistleri orşiektomi veya dietilstilbestrol verilmeksizin androjen yoksunluğunun indüksiyonuna imkan vermiştir. Goserelin asetat, triptorelin pamoat, histrelin asetat, löprolid asetat bu amaçla kullanılan LHRH agonistleridir. Eskiden sık kullanılan orşiektomi artık sık kullanılmamaktadır. Östrojenler hipotalamohipofiz eksenini inhibe ederek kastrasyon sağlarlar. Olumsuz kardiyovasküler risk artışı nedeniyle kullanımları kısıtlanmıştır. Hızlı etkisi nedeniyle spinal kord basısı ve damar

içi pıhtılaşma bozukluğu olan ilerlemiş prostat kanserli hastalarda ketokonazol kullanılması düşünülebilir.

Tablo 3: Prostat kanserinde androjen yoksunluğu tedavisi

Düzye	Ajan	Doz yolu	Doz (mg)	Sıklık
Hipofiz				
	Dietilstilbestrol	Oral	1-3	Her gün
	Goserelin	Deri altı	10.8	3 ayda bir
	Goserelin	Deri altı	3.6	Her ay
	Löprolid	Kas içine	22.5	3 ayda bir
Sürrenal				
	Ketokonazol	Oral	400	Her gün
	Aminoglutetimid	Oral	250	Günde 4 kez
Testis				
	Orşiektomi			
Prostat hücresi				
	Bikalutamid	Oral	50	Her gün
	Flutamid	Oral	250	Günde 3 kez
	Nilutamid	Oral	150	Her gün

Dolaşımdaki başlıca androjen testosteron olmasına rağmen böbrek üstü bezinden de dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve androstenedion gibi androjenler salgılanır. Bir antiandrojenle LHRH agonisti veya orşiektomi kombinasyonu ile tam androjen blokajı yapılabilir. Antiandrojenler prostat hücre büyümesi ve gelişmesinden sorumlu intrasellüler androjen olan DHT'un reseptörüne yarışmalı olarak bağlanarak etki etmektedir. Yüksek dozlu antiandrojen tedavisi (bikalutamid 150 mg/gün) libido ve erektil fonksiyonun korunması nedeniyle lokal ilerlemiş ve metastatik hastalıkta kastrasyona bir alternatif oluşturmaktadır⁽¹⁹⁾.

2. GEREÇ VE YÖNTEM:

Mayıs 2004- Mayıs 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran prostat kanseri tanısı almış ve radikal radyoterapi tedavisi uygulanmış olan toplam 57 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar, kliniğimize Üroloji kliniklerinden, serum PSA düzeyleri ölçülerek, radyolojik görüntüleme tetkikleri yapılarak, TURP veya TRİB sonrası histopatolojik inceleme sonucu adenokarsinoma olarak değerlendirildikten sonra başvurmuştur.

Olguların radyolojik inceleme, tedavi öncesi serum PSA değerleri, Gleason skoru ve klinik evreleri göz önüne alınarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'e göre üç risk grubu belirlenmiş ve radikal radyoterapi planlanmıştır.

Başvuruda rutin olarak tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri istenmiştir. Şikayeti olmayan hastalarda ek herhangi bir tetkike gerek görülmemiştir.

Kırkdokuz hastaya radyoterapi öncesi 2 ay hormonal tedavi uygulanmıştır.

Üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanan hastalara 5 mm aralıklı aksiyal kesit taraması ile planlama ve simülasyon yapılmıştır. Kesitler üzerinde hedef hacim, rektum ve mesane belirlenmiştir. Klinik target volüm (CTV) için prostata 8 mm, planlanan target volüm (PTV) için CTV'ye 7 mm marj ilave edilmiştir. 4 alan kutu tekniği kullanılarak 0, 180, 270 ve 90 derece gantry açıları ile toplam doz eşit yüklemeli olarak verilmiştir. Normal doku tolerans dozları dikkate alınarak tedavi planlaması yapılmıştır. Konvansiyonel yöntemle tedavi edilen hastalarda prostat loju ve

periprostatik dokular emniyet marjı verilerek ve kemik işaretlerden yararlanılarak 4 alan kutu tekniği ile ışınlanmıştır.

Hasta grubu Lineer akseleratör cihazında yüksek enerjili fotonlarla (6 MV- 25 MV) günlük 200 cGy fraksiyon dozu ile günde tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyon olacak şekilde tedavi edilmiştir.

Tüm olgular ilk 2 sene 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir izleme alınmıştır. Kontrole gelen hastaların sistemik muayeneleri yapılarak lüzum halinde tam kan sayımları ve biyokimya tetkikleri, görüntüleme tetkikleri ve serum PSA düzeyleri değerlendirilmiştir.

Genel sağkalım, başvurudan eksitus tarihine kadar geçen süre, göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Son durumu hakkında haber alamadığımız hastaların son kontrol tarihine göre sağkalım hesaplanmıştır.

Hastaliksız sağkalım, lokal nüks edenlerde lokal nüks tarihi, metastaz gelişenlerde metastaz tarihi, eksitus olanlarda eksitus tarihi, son durumu hakkında haber alamadığımız hastalarda da son kontrol tarihi esas alınarak hesaplanmıştır. Biyokimyasal başarısızlık Phoenix tanımlamasına göre; hormonoterapi alan ve almayan hastalar için en düşük PSA değerinden ≥ 2 ng/ml artışın olması olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler ve bulgular için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra; sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi; karşılaştırmalarında ise Log Rank testi, çoklu değişkenler için Cox Regresyon Analizi kullanılmış olup %95 güven aralığında anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR:

Hastaların değerlendirilmesi:

Medyan yaş 67 (48-81)'dir. Hastaların tanı anındaki PSA değeri medyan 39.9 (4-150) ng/ml'dir. Oniki hastada (% 21.1) PSA \leq 10ng/ml ,19 (% 33.3) hastada PSA 10-20 ng/ml ve 26 (% 45.6) hastada PSA \geq 20 ng/ml olarak bulunmuştur. Tüm hastaların patolojik tanısı adenokarsinomdur.

İki hasta (% 3.5) evre I, 48 hasta (% 84.2) evre II, 4 hasta (% 7) evre III ve 3 hasta (% 5.3) evre IV'tür. Medyan Gleason değeri 6 (3-10)'dır. Yirmibeş hastada (% 43.8) Gleason skoru 7'nin altında, 11 hastada (% 19.4) Gleason skoru 7'nin üzerinde, 21 hastada (% 36.8) Gleason skoru 7 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların tedavi öncesi PSA değerleri, Gleason skoru ve klinik evreleri göz önüne alınarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'e göre üç risk grubu belirlenmiştir. Buna göre olgular düşük risk (T1c-2a ve Gleason \leq 6 ve PSA<10 ng/ml), orta risk (T2b, T2c ve Gleason =7, PSA 10-20 ng/ml) ve yüksek risk (T3 veya Gleason \geq 8 veya PSA> 20 ng/ml) gruplarına ayrılmıştır. Risk gruplarına göre dağılım; 8 (% 14) hasta düşük, 42 hasta (% 73.7) orta ve 7 hasta (% 12.3) yüksek risk grubundaydı.

Kırkiki (% 73.7) hastaya transrektal iğne biyopsisi (TRİB), 15 hastaya (% 26.3) transüretral rezeksiyon (TURP) uygulanmıştır.

Histopatolojik özellikler değerlendirildiğinde 5 (% 8.8) hastada ekstraprostatik yayılım, 4 (% 7) hastada seminal vezikül invazyonu, 2 (% 3.5) hastada bölgesel lenf nodu tutulumu ve 22 (% 38.6) hastada perinöral invazyon mevcuttur.

Yirmisekiz hastada (% 49) prostat karsinoma dışında hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği gibi ek hastalık öyküsü bulunmaktadır.

Radyoterapi öncesi ortalama hemoglobin değeri 13,4 gr/dl, ALP düzeyi 143 ve LDH düzeyi 256 olarak belirlenmiştir.

Tedavi:

Üç boyutlu konformal radyoterapi 38 (% 66.7) hastaya uygulanmıştır. Ondokuz hasta (% 33.3) konvansiyonel yöntemle tedavi edilmiştir. Yirmiüç hastaya (% 40.4) pelvik radyoterapi, 8 (% 14) hastaya prostat yatağına yönelik radyoterapi, 26 (% 45.6) hastaya prostat ve seminal veziküllere yönelik radyoterapi uygulanmıştır.

Elli altı hastaya ortalama 68 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Bir hasta 36 Gy radyoterapi uygulandıktan sonra tedaviye devam etmemiştir.

Kırkdokuz (% 86) hastaya neoadjuvan hormonal tedavi, 51 (% 89.5) hastaya adjuvan hormonal tedavi uygulanmıştır. Kırkdokuz hasta (% 86.0) neoadjuvan ve adjuvan hormonal tedavi almıştır. Bir hastaya (% 1.7) sistemik kemoterapi uygulanmıştır.

Tablo 4: Hasta ve tümör özellikleri.

Hasta ve tümör özellikleri		n=57 (% 100)
Yaş	67 yıl (48-81)	
Gleason skor	≤6	25 (% 43.8)
	7	21 (% 36.8)
	≥8	11 (% 19.4)
Başlangıç PSA	≤ 10 ng/ml	12 (% 21.1)
	10-20 ng/ml	19 (% 33.3)
	≥20 ng/ml	26 (% 45.6)
Risk grubu	Düşük risk	8 (% 14.0)
	Orta risk	42 (% 73.7)
	Yüksek risk	7 (% 12.3)
Histopatoloji	Seminal vezikül invazyonu	4 (% 7.0)
	Bölgesel lenf nodu tutulumu	2 (% 3.5)
	Ekstraprostatik yayılım	5 (% 8.8)
	Perinöral invazyon	22 (% 38.6)
Hormonoterapi	Neoadjuvant hormonoterapi	49 (% 86.0)
	Adjuvant hormonoterapi	51 (% 89.5)
	Neoadjuvan ve adjuvan ted.	49 (% 86.0)
Radyoterapi öncesi Hb,	Ortalama Hb düzeyi (gr/dl)	13.4
ALP, LDH düzeyleri	Ortalama ALP düzeyi	143
	Ortalama LDH düzeyi	256
Evre	Evre I	2 (% 3.5)
	Evre II	48 (% 84.2)
	Evre III	4 (% 7.0)
	Evre IV	3 (% 5.3)

Ek hastalık	Var	28 (% 49.0)
	Yok	29 (% 51.0)

Tedavi sonrası takip:

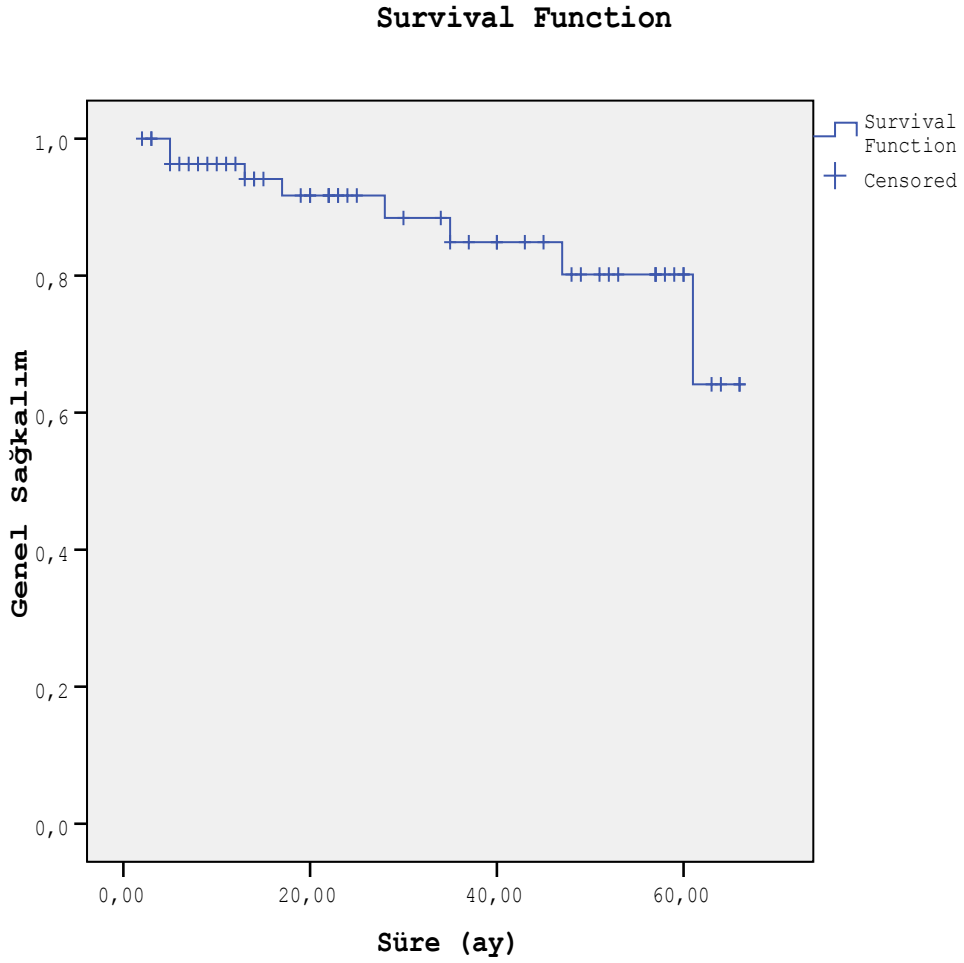
Medyan izlem süresi 30 ay olup en az takip süresi 2 ay, en uzun takip süresi ise 70 aydı.

Tedavi sonrası Phoenix tanımlamasına göre 11 hastada (%19.3) biyokimyasal başarısızlık görülmüştür.

Tedavi sonrası altı hastada kemik metastazı gelişmiştir. Olgulardan 5'i prostat kanserine bağlı metastazlar nedeni ile kaybedilirken 3 hasta myokard infarktüsü nedeniyle kaybedilmiştir.

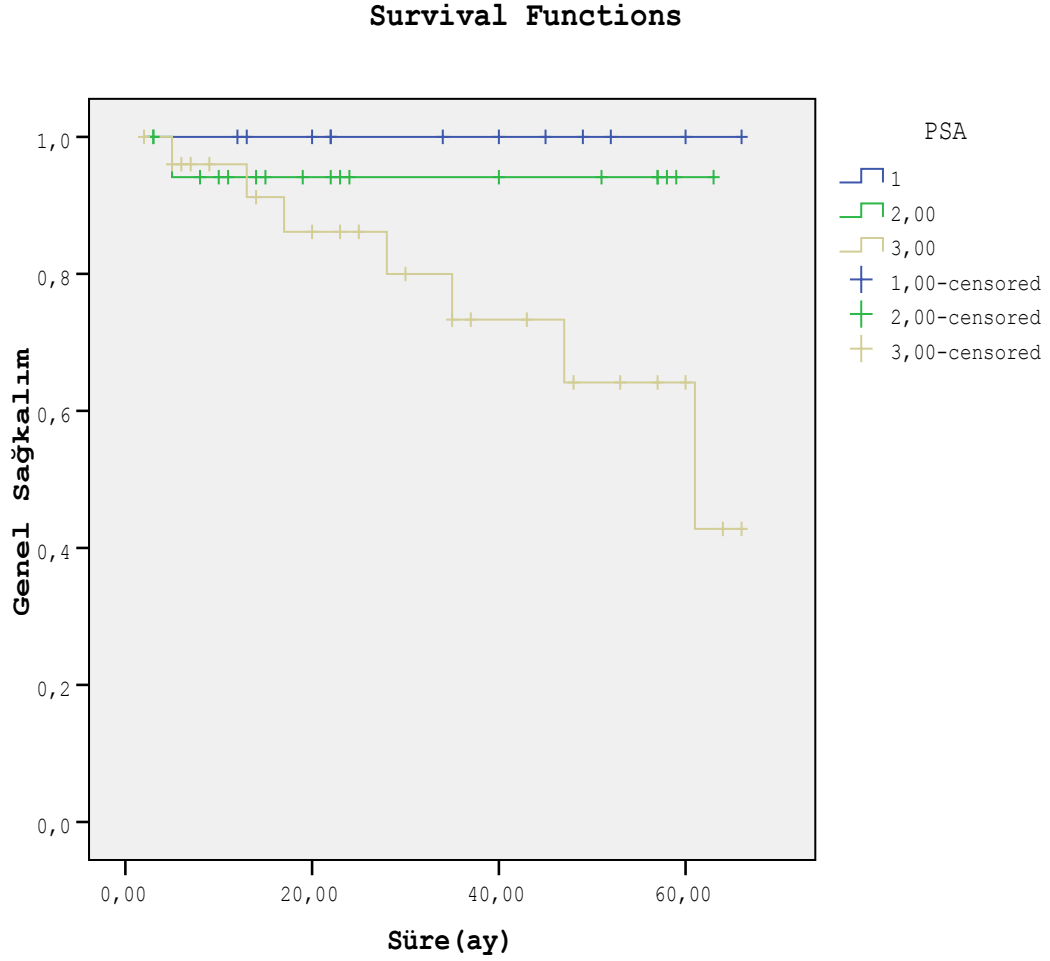
Sağkalım:

Tüm olgularda 1 yıllık genel sağkalım % 96.3 ± 2.6 , 2 yıllık genel sağkalım % 91.7 ± 4 , 5 yıllık genel sağkalım % 80.2 ± 7.2 ve ortalama sağkalım % 57.36 ± 2.76 olarak tespit edilmiştir. Sağkalım süreleri 4 ile 81 ay arasında değişmekte olup ortalama genel sağkalım süresi 25 ± 4.23 aydır.



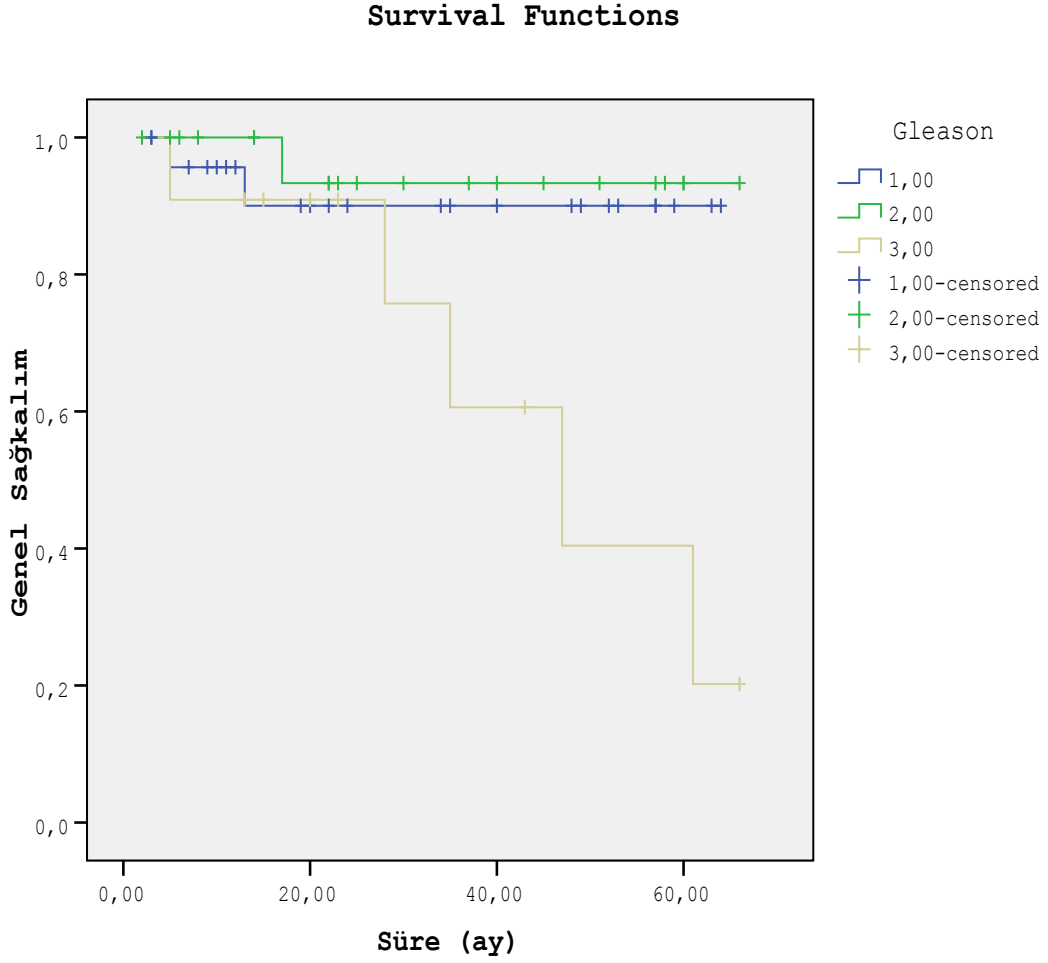
Şekil 1. Genel sağkalım

Serum PSA <10 ng/ml olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 100, 10-20 ng/ml olan hastalarda % 94.1±5.7, >20 ng/ml olan hastalarda % 96±3.9 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile % 100 (n=12), % 94.1±5.7 (n=19) ve % 64,2±12.6 (n=26) olarak bulunmuştur. (p=0.075).



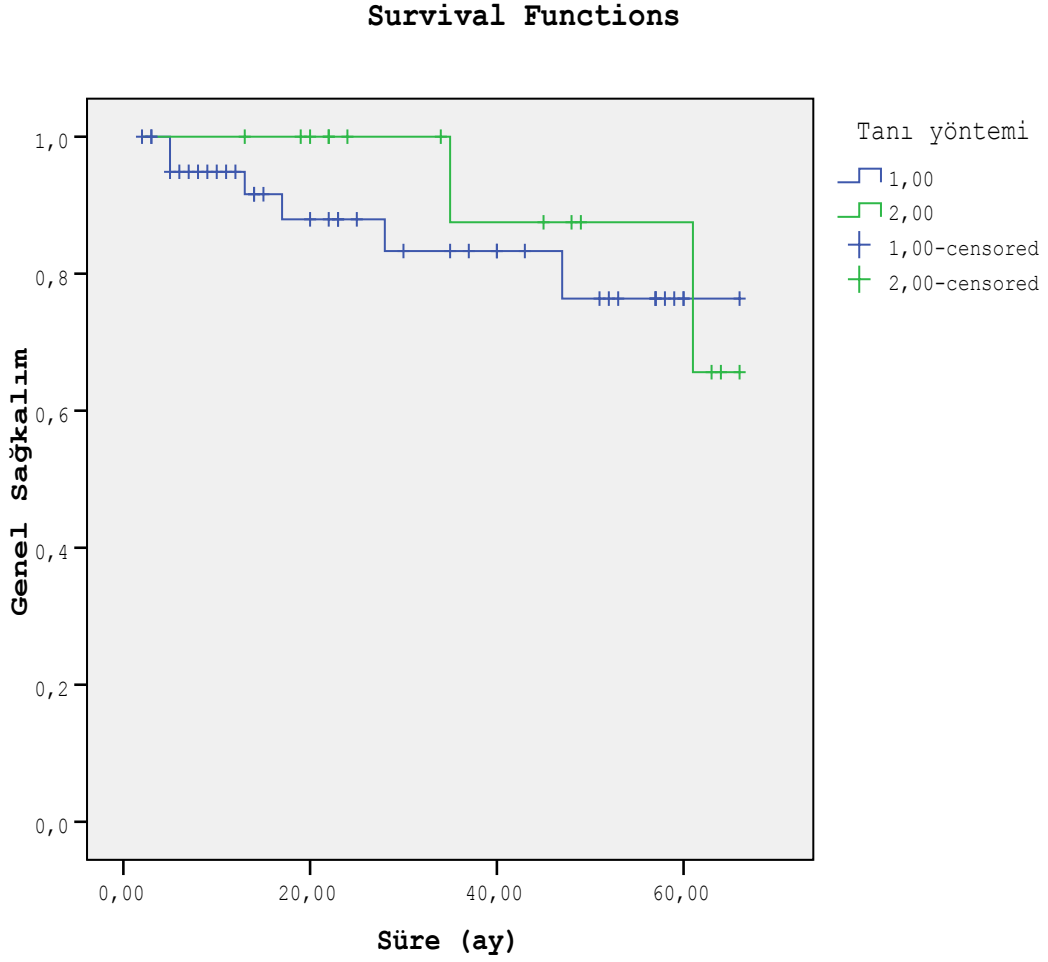
Şekil 2. Başlangıç PSA'ya göre genel sağkalım (1: PSA <10 ng/ml, 2: PSA 10-20 ng/ml, 3: PSA>20 ng/ml)

Gleason skor ≤ 6 olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 90 ± 6.8 , 7 olan hastalarda % 93.3 ± 6.4 , ≥ 8 olan hastalarda % 90.9 ± 8.7 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile % 90 ± 6.8 (n=25), % 93.3 ± 6.4 (n=21) ve % 40.4 ± 20.6 (n=11) olarak bulunmuştur. (p=0.024).



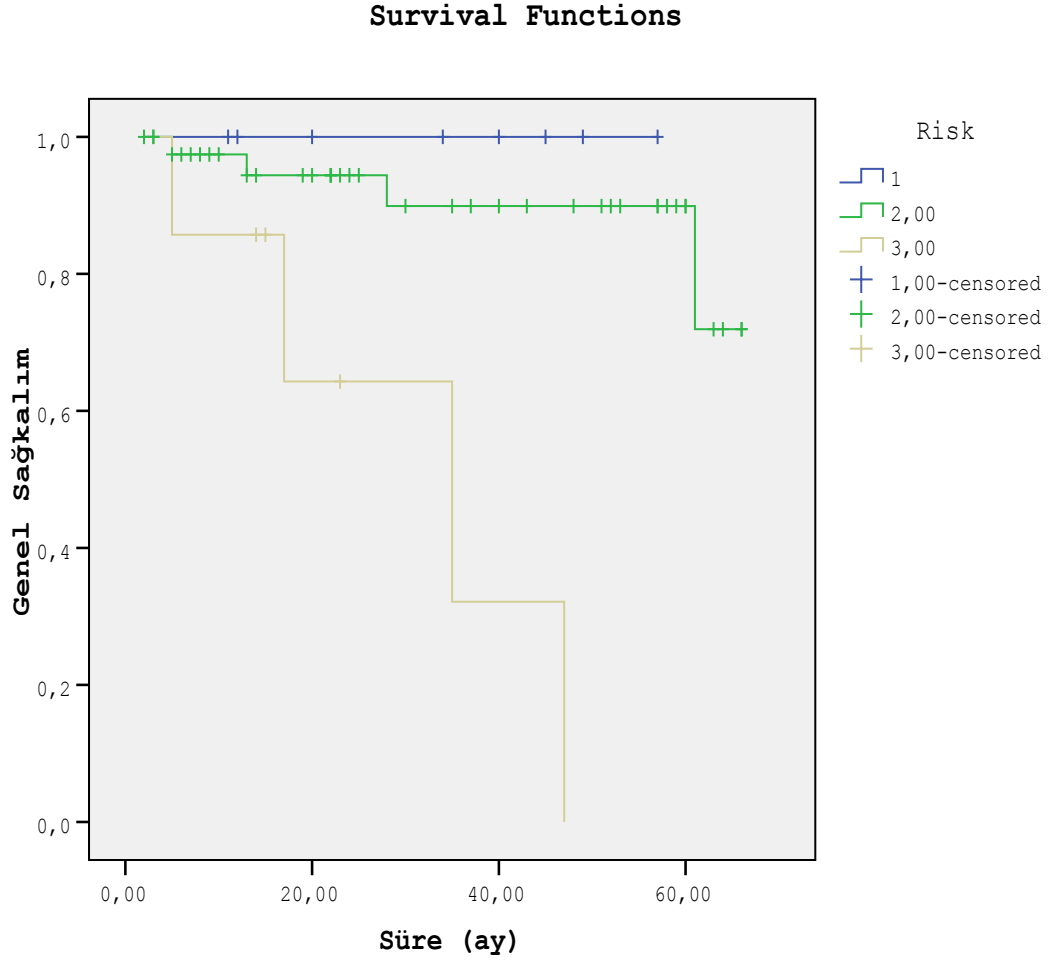
Şekil 3. Başlangıç Gleason skoruna göre genel sağkalım (1: GS <7, 2: GS=7, 3: GS>7)

TRİB yapılan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 87.9±5.8, TURP yapılan hastalarda %100 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise % 76.4±9.3 (n=42) ve % 87.5±11.7 (n=15) olarak tespit edilmiştir. (p=0.425).



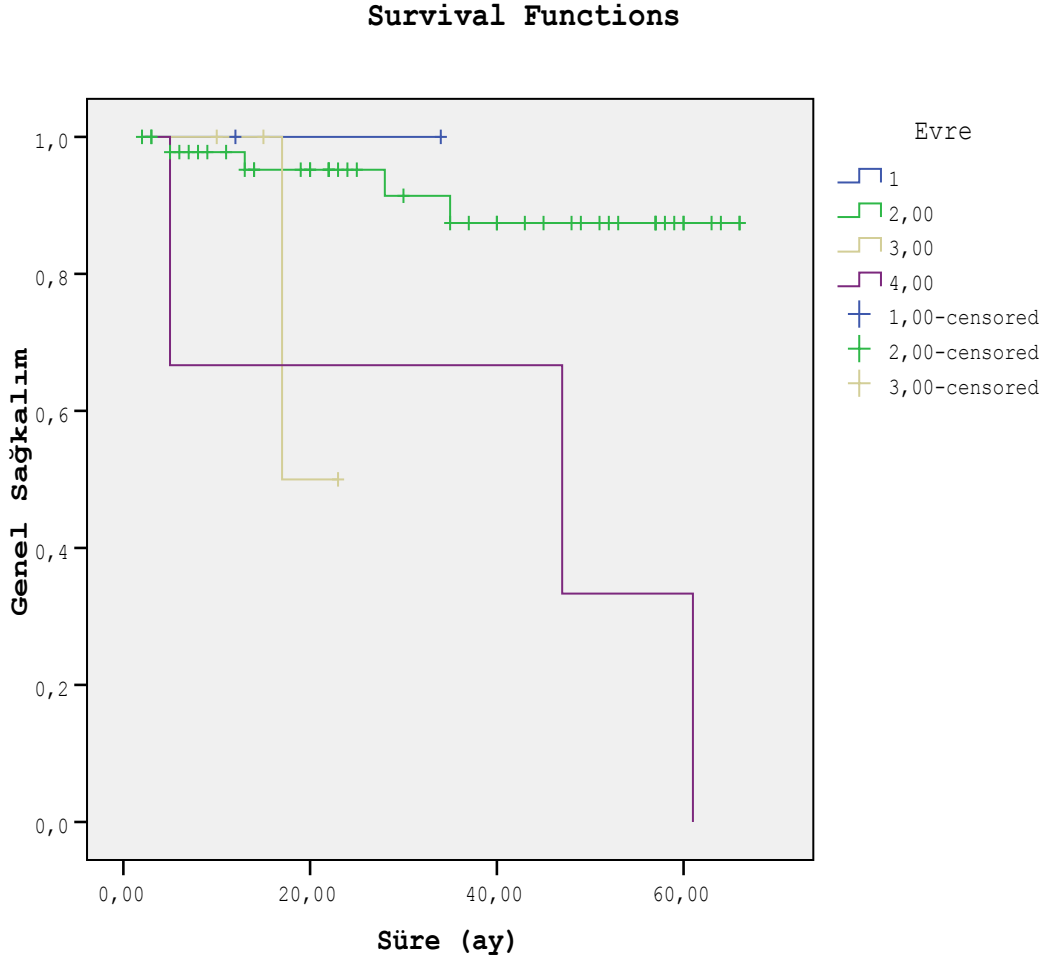
Şekil 4. Uygulanan tanı yöntemine göre genel sağkalım (1: TRİB, 2: TURP)

Risk grubuna göre ele alındığında düşük risk grubundaki hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %100, orta risk grubunda % 94.4±3.9, yüksek risk grubundaki hastalarda % 64.3±21 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile % 100 (n=8), % 89.9±5.7 (n=42) ve % 0 (n=7) olarak bulunmuştur (p=0.0001).



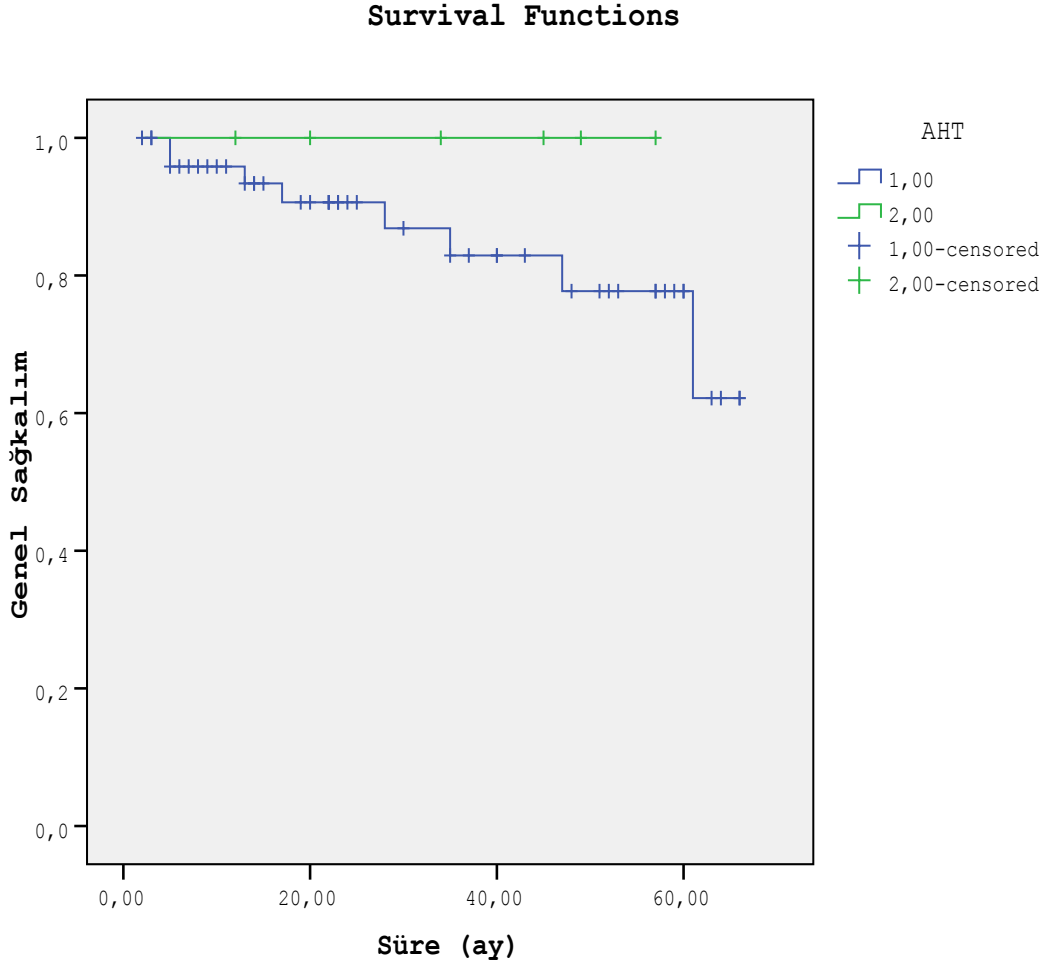
Şekil 5. Risk gruplarına göre genel sağkalım (1: Düşük risk grubu, 2: Orta risk grubu, 3: Yüksek risk grubu)

Evre I hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 100, Evre II hastalarda % 95.2±3.3, Evre III hastalarda % 50±35.4, Evre IV hastalarda % 66.7±27.2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile % 100 (n=2), % 87.4±6.1 (n=48), % 0 (n=4) ve % 33.3±27.2 (n=3) olarak bulunmuştur (p=0.008).



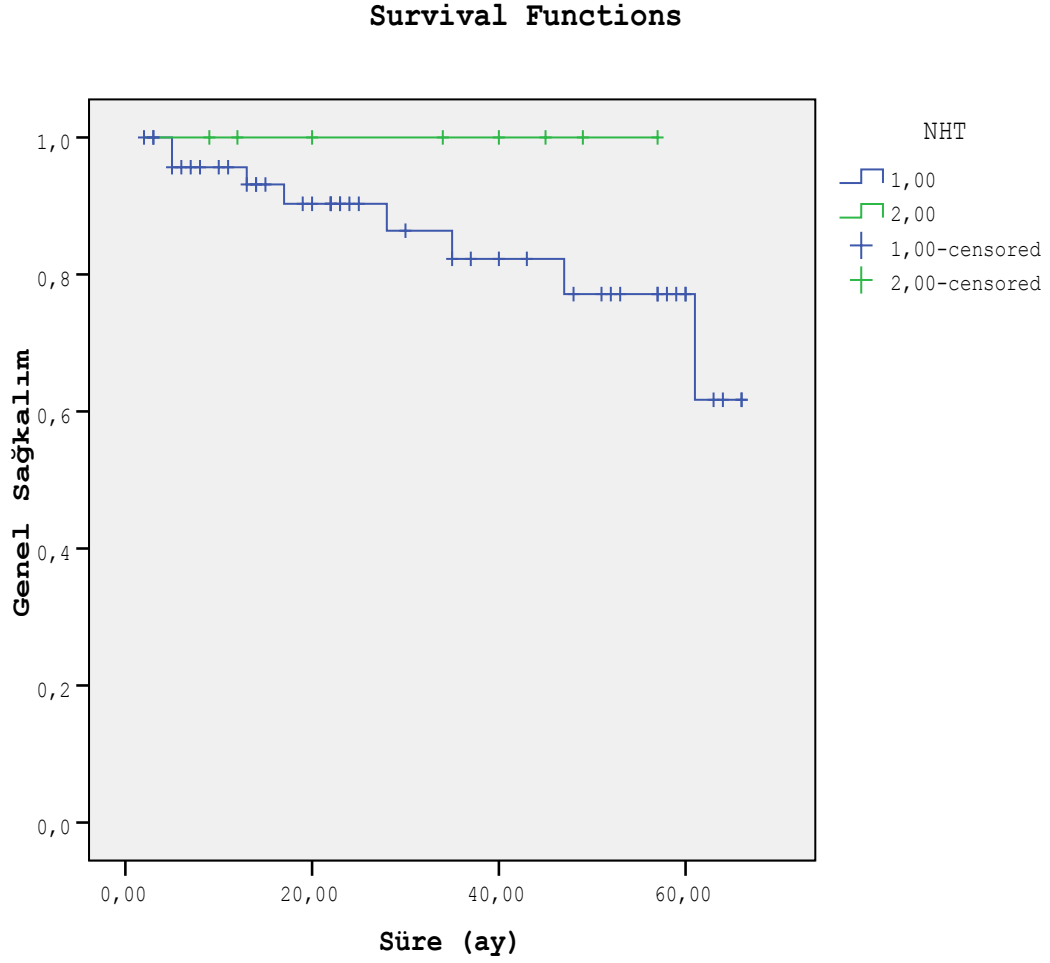
Şekil 6. Tümör evresine göre genel sağkalım (1: Evre I, 2: Evre II, 3: Evre III, 4: Evre IV)

Adjuvan hormonal tedavi uygulanan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 90.6 ± 4.5 , adjuvan hormonal tedavi uygulanmayan hastalarda % 100 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile % 77.7 ± 8 (n=51) ve % 100 (n=6) olarak bulunmuştur (p=0.328).



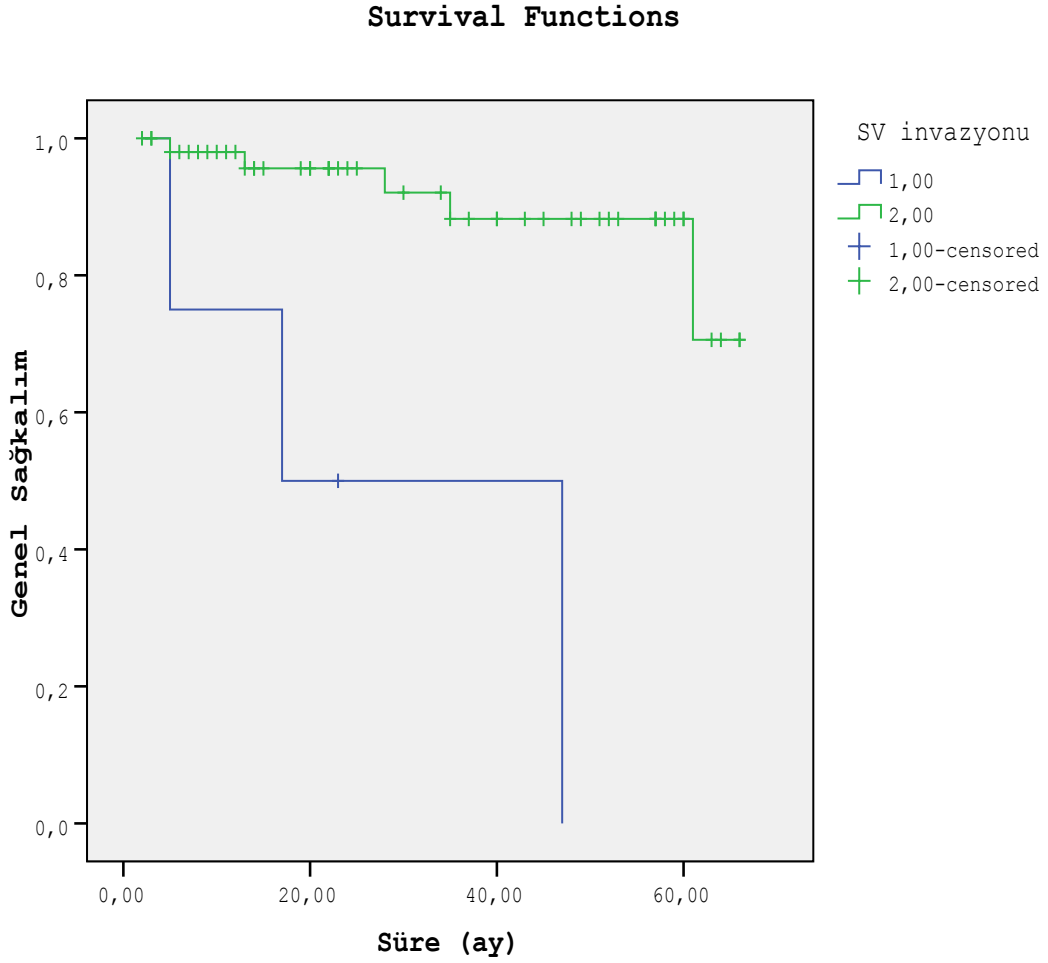
Şekil 7. Adjuvan hormonal tedavi uygulamasına göre genel sağkalım (1: Adjuvan hormonal tedavi uygulananlar, 2: Adjuvan hormonal tedavi uygulanmayanlar)

Neoadjuvan hormonal tedavi uygulanan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 90.3±4.6, neoadjuvan hormonal tedavi uygulanmayan hastalarda % 100 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile % 77.1±8.2 (n=49) ve % 100 (n=8) olarak bulunmuştur (p=0.268).



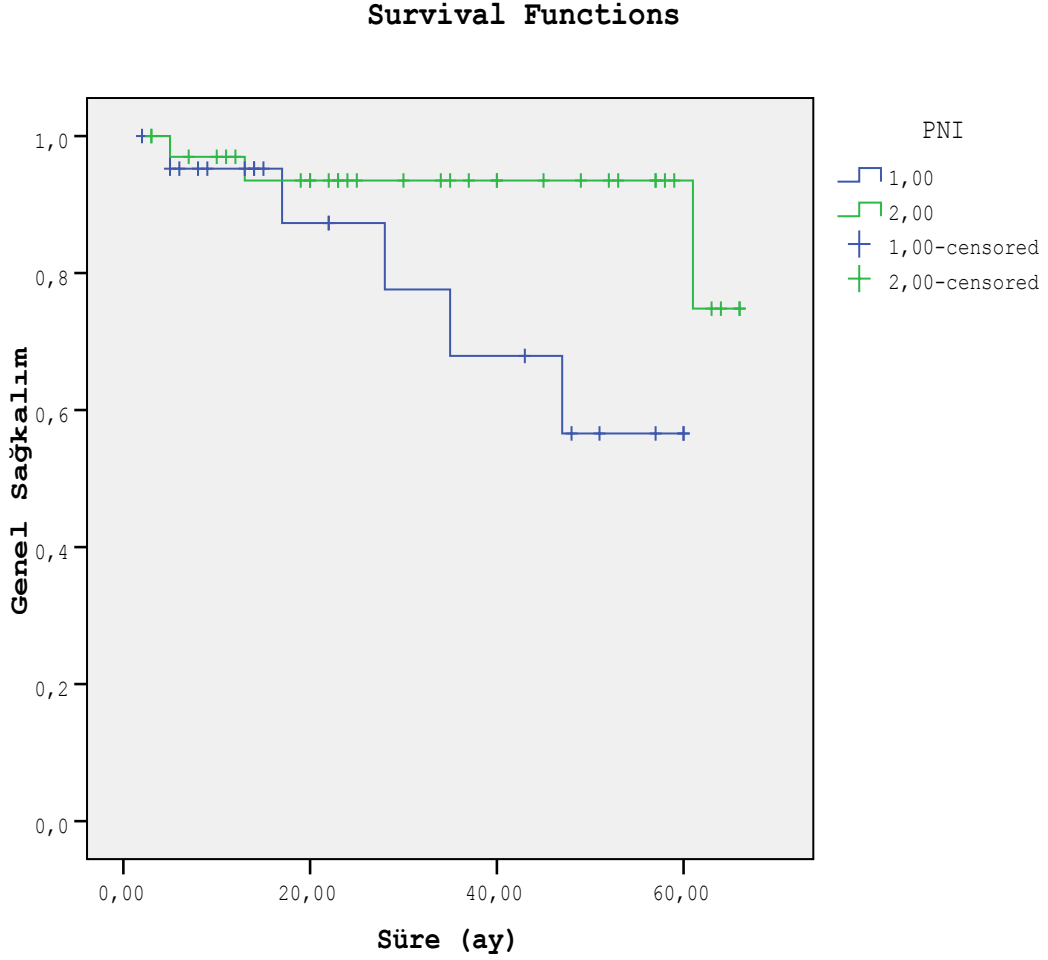
Şekil 8. Neoadjuvan hormonal tedavi uygulamasına göre genel sağkalım (1: Neoadjuvan hormonal tedavi uygulananlar, 2: Neoadjuvan hormonal tedavi uygulanmayanlar)

Seminal vezikül invazyonu olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 50±25, seminal vezikül invazyonu olmayan hastalarda % 95.6±3.1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile % 0 (n=4) ve % 88.2 (n=53) olarak bulunmuştur (p=0.0001).



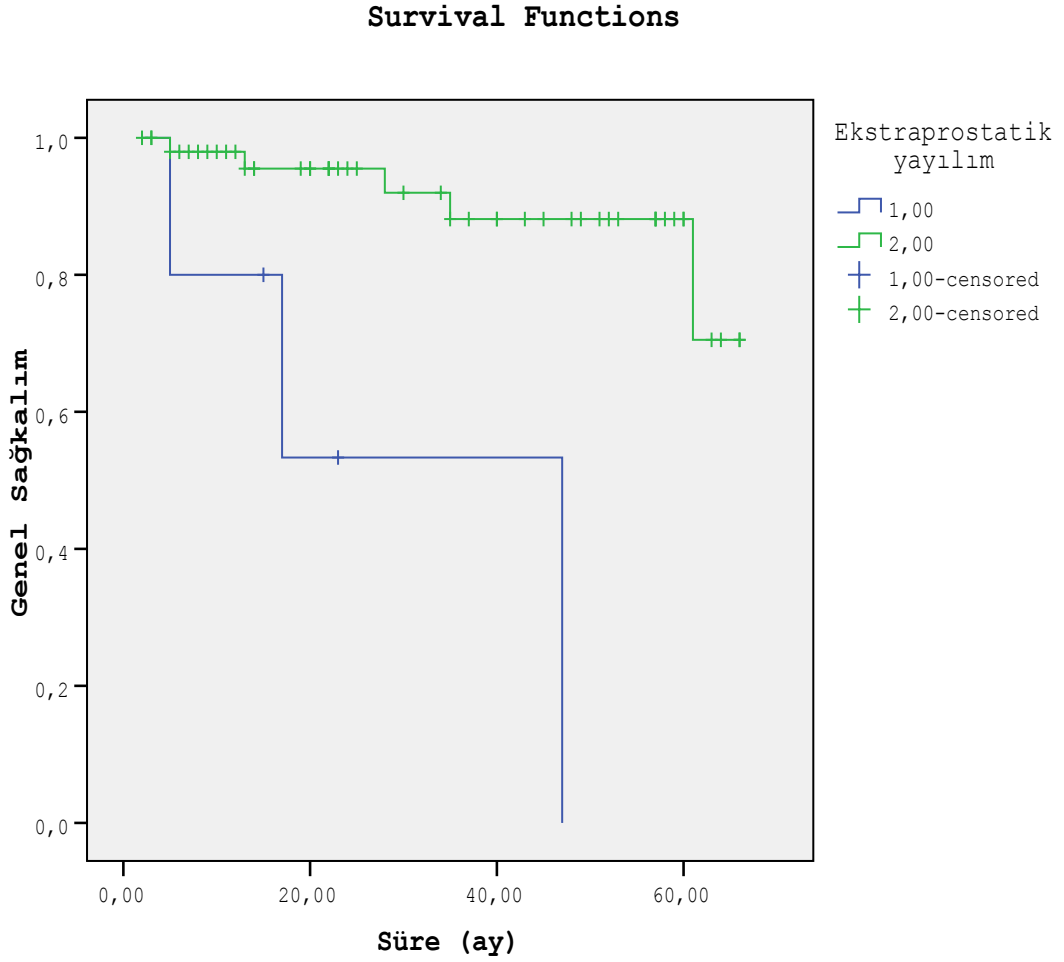
Şekil 9. Seminal vezikül invazyonu varlığına göre genel sağkalım (1: Seminal vezikül invazyonu var, 2: Seminal vezikül invazyonu yok)

Perinöral invazyon varlığı durumunda 2 yıllık genel sağkalım % 87.3±8.7, perinöral invazyon olmayan hastalarda % 93.5±4.5 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları % 56.6± 15.5 (n=22) ve % 93.5± 4.5 (n=35) olarak bulunmuştur (p=0.04).



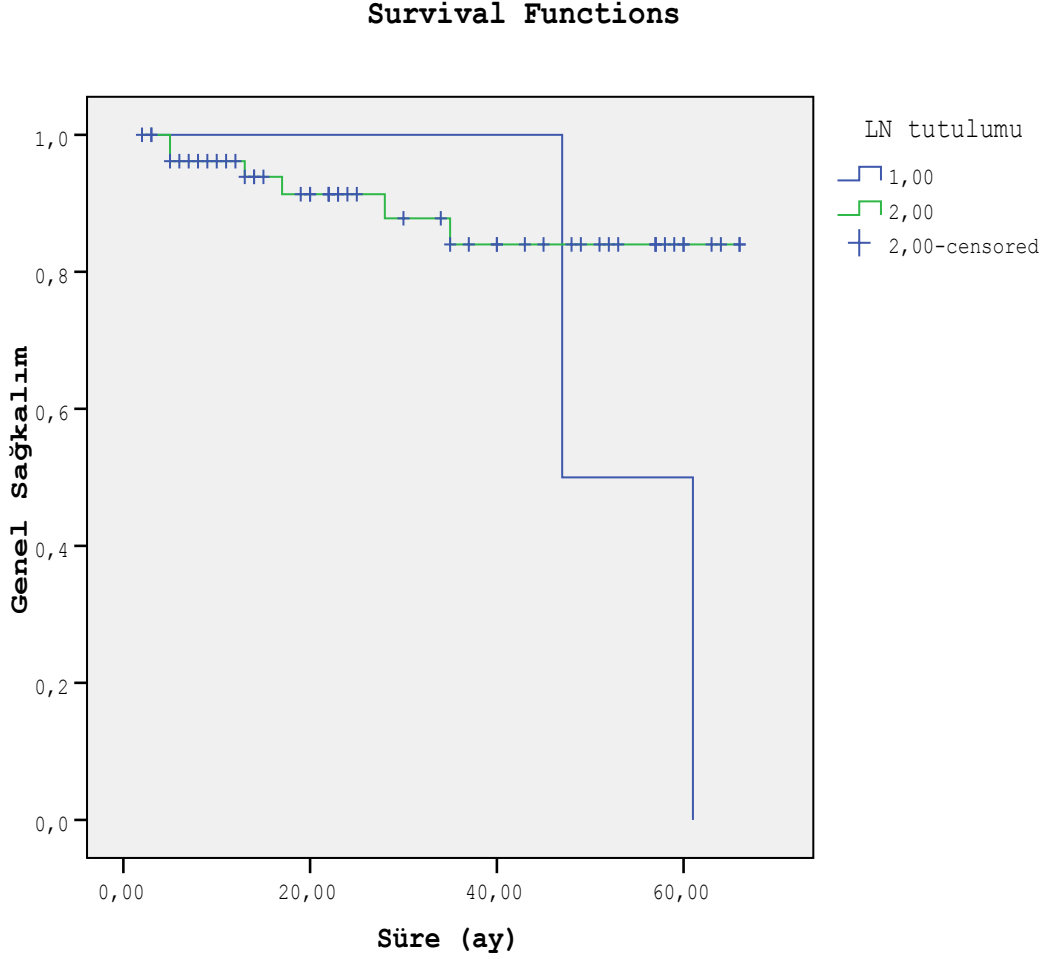
Şekil 10. Perinöral invazyon varlığına göre genel sağkalım (1: Perinöral invazyon var, 2: Perinöral invazyon yok)

Ekstraprostatik yayılım varlığında 2 yıllık genel sağkalım % 53.3±24.8, ekstraprostatik yayılım olmayanlarda % 95.5±3.1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile % 0 (n=5) ve % 88.1±5.8 (n=52) olarak bulunmuştur (p=0.0001).



Şekil 11. Ekstraprostatik yayılım varlığına göre genel sağkalım (1: Ekstraprostatik yayılım var, 2: Ekstraprostatik yayılım yok)

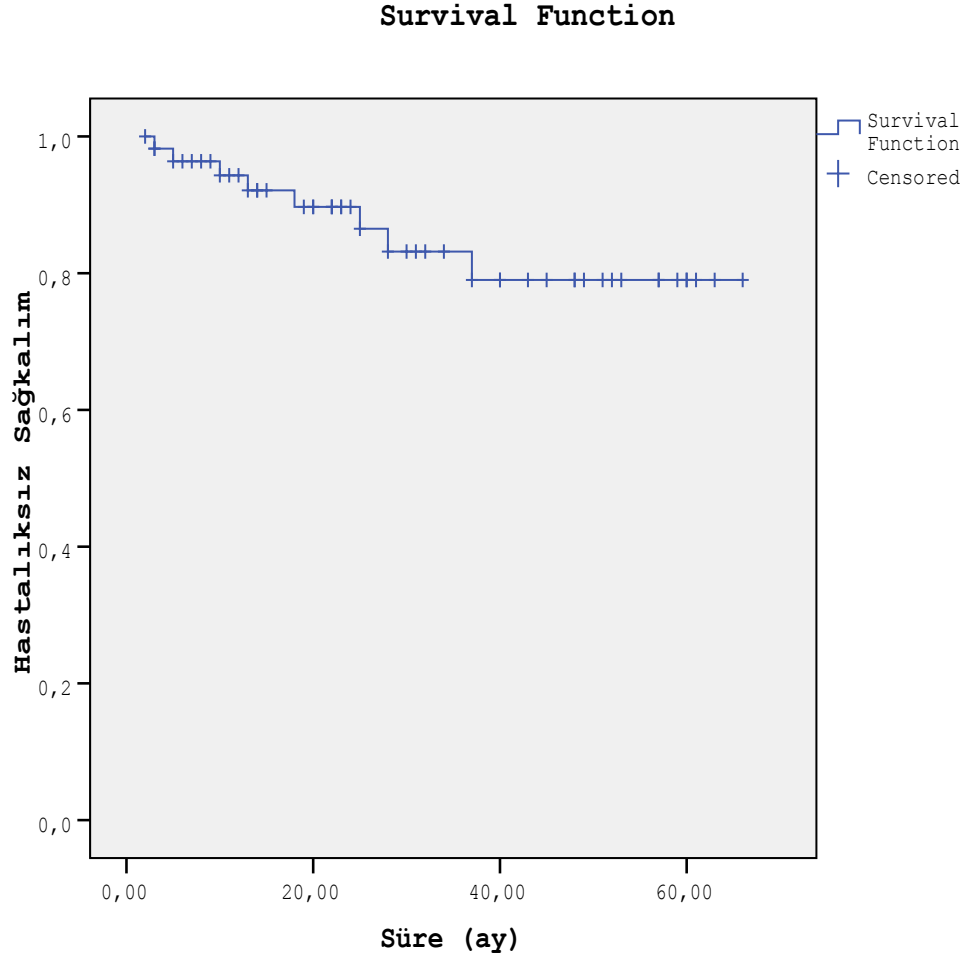
Lenf nodu tutulumu olan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım % 100, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda % 91.3±4.2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları % 50±35.4 (n=2) ve % 84±6.3 (n=55) olarak bulunmuştur (p=0.068).



Şekil 12. Lenf nodu metastazı varlığına göre genel sağkalım (1: Lenf nodu metastazı var, 2: Lenf nodu metastazı yok)

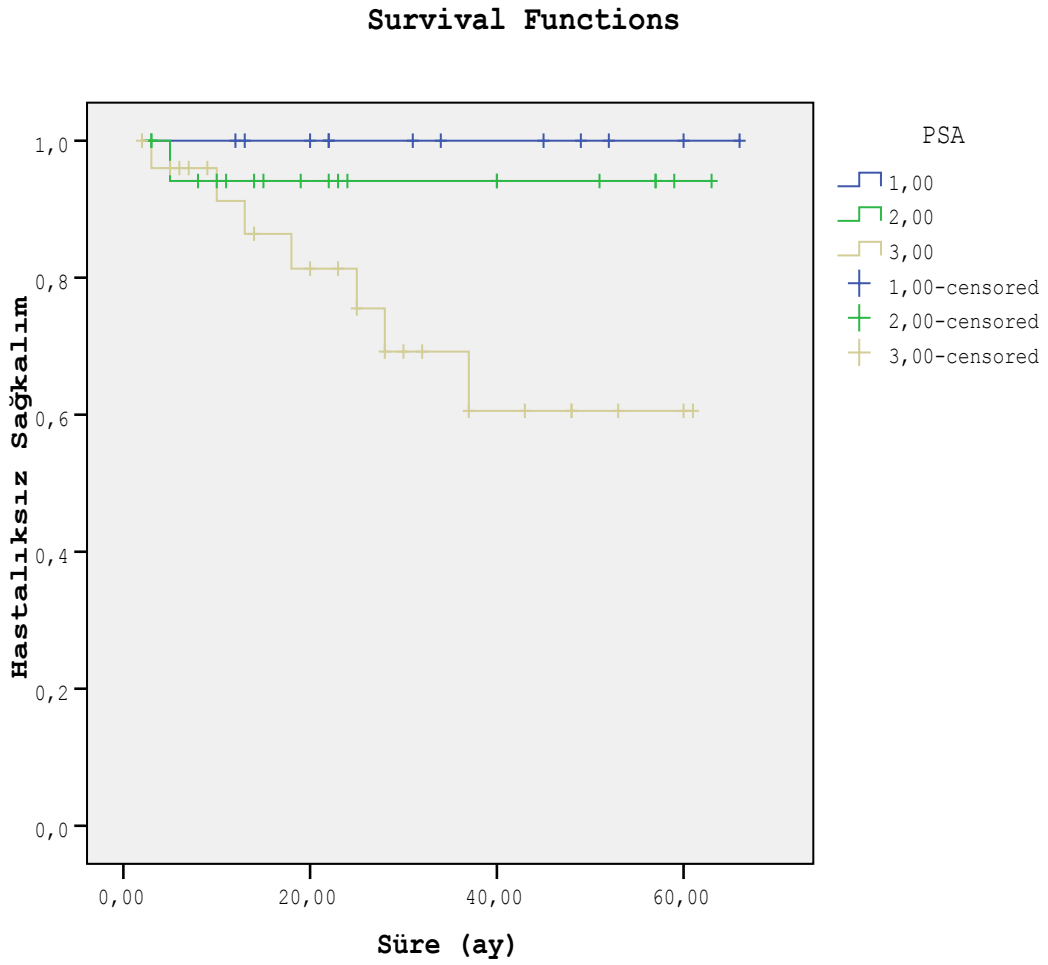
Hastaliksız sağkalım:

Hastaliksız sağkalım süresi 3 ile 81 ay arasında değişmekte olup ortalama 20 ± 4.66 aydır.



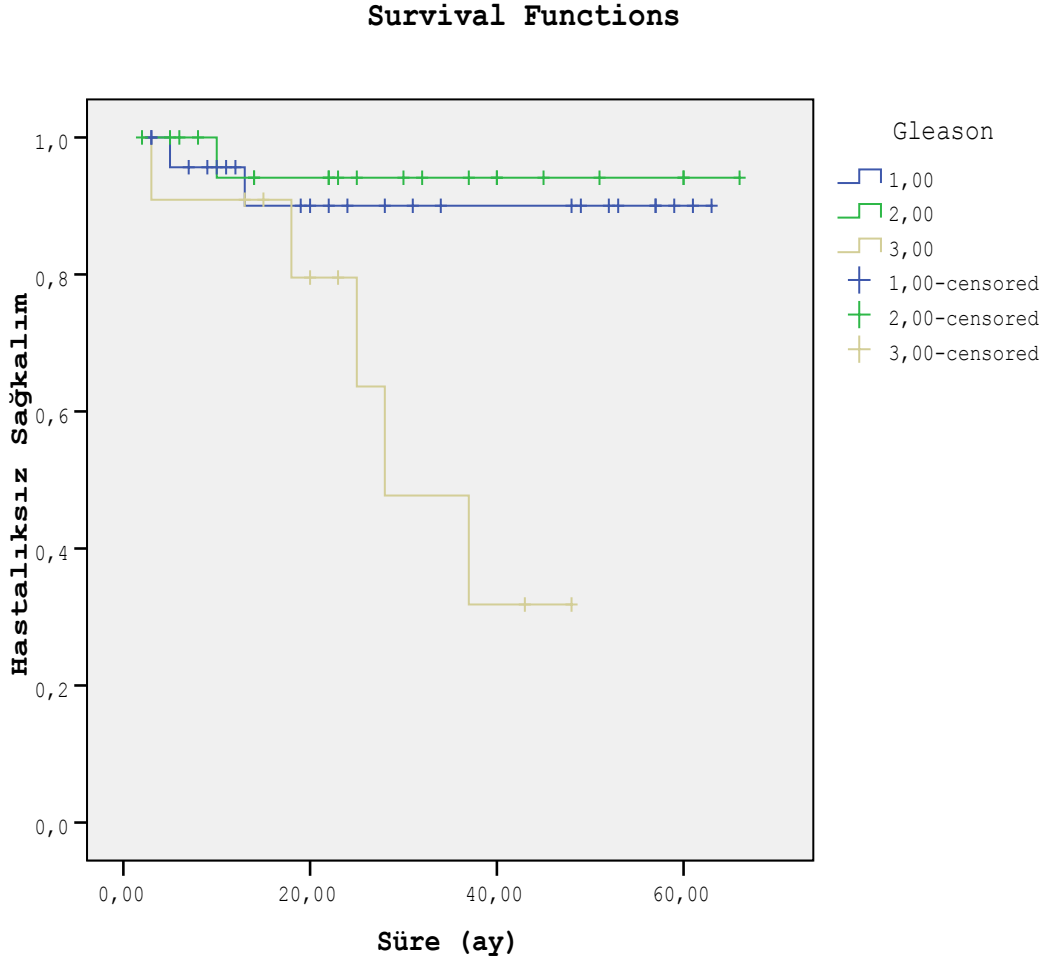
Şekil 13. Hastaliksız sağkalım

Serum PSA <10 ng/ml olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 100, 10-20 ng/ml olan hastalarda % 94.1±5.7, >20 ng/ml olan hastalarda % 81.3±8.5 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile % 100 (n=12), % 94.1±5.7 (n=19) ve % 60.6±12.4 (n=26) olarak bulunmuştur (p=0.047).



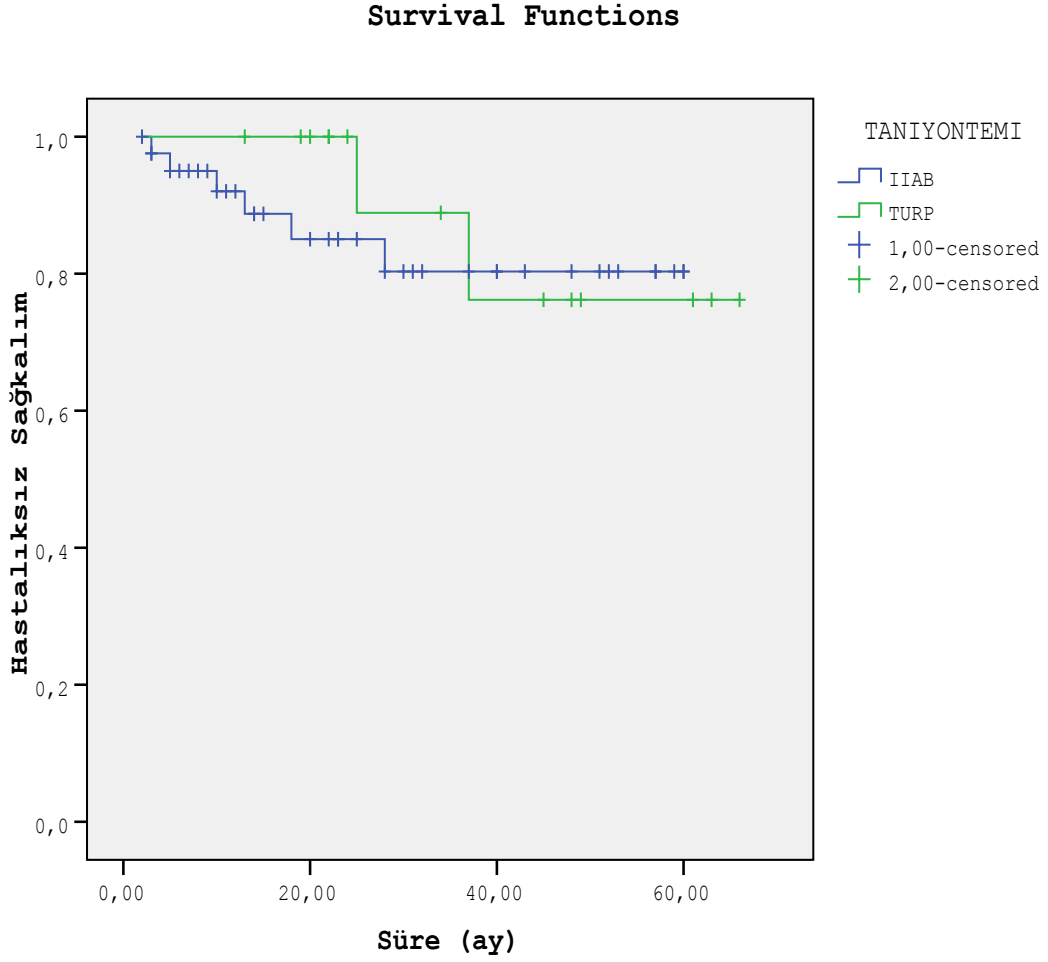
Şekil 14. Başlangıç PSA'ya göre hastaliksız sağkalım (1: PSA <10 ng/ml, 2: PSA 10-20 ng/ml, 3: PSA>20 ng/ml)

Gleason skor ≤ 6 olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 90 ± 6.8 , 7 olan hastalarda % 94.1 ± 5.7 , ≥ 8 olan hastalarda % 79.5 ± 13.1 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile % 90 ± 6.8 (n=25), % 94.1 ± 5.7 (n=21) ve % 0 (n=11) olarak bulunmuştur (p=0.007).



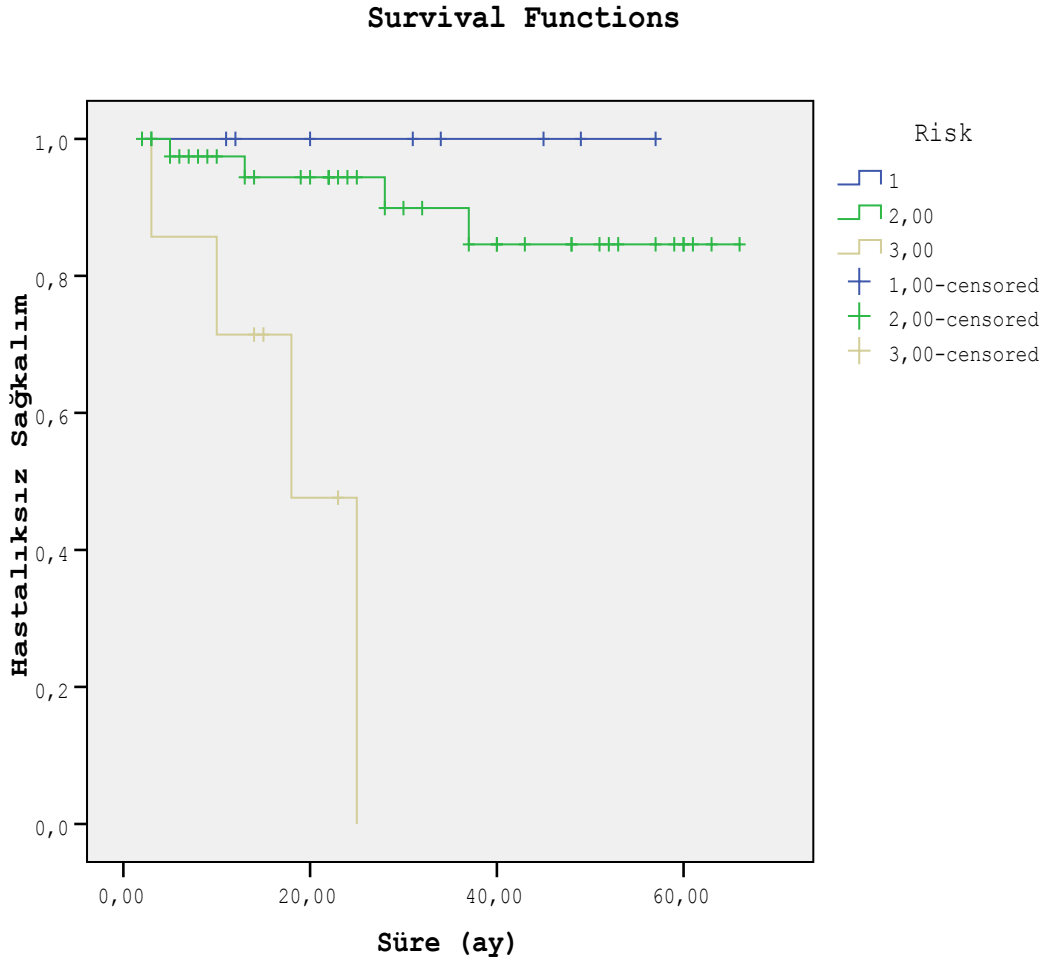
Şekil 15. Başlangıç Gleason skoruna göre hastaliksız sağkalım (1: GS <7, 2: GS=7, 3: GS>7)

TRİB yapılan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 85 ± 6.3 , TURP yapılan hastalarda % 100 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise % 80.3 ± 7.5 (n=42) ve % 76.2 ± 14.8 (n=15) olarak tespit edilmiştir. (p=0.667).



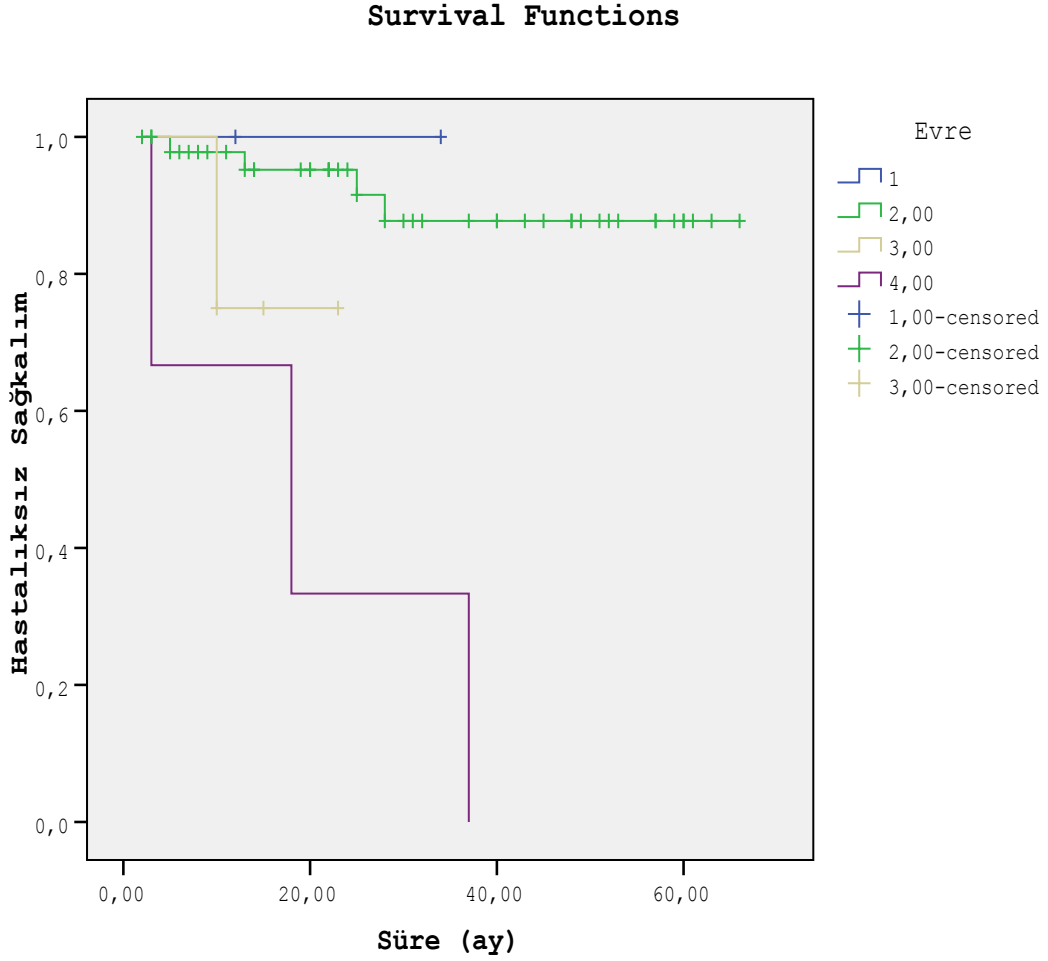
Şekil 16. Uygulanan tanı yöntemine göre hastaliksız sağkalım (1: TRİB, 2: TURP)

Risk grubuna göre ele alındığında düşük risk grubundaki hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 100, orta risk grubunda % 94.4±3.9, yüksek risk grubundaki hastalarda % 47.6±22.5 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 100 (n=8), % 84.6±7.4 (n=42) ve % 0 (n=7) olarak bulunmuştur (p=0.0001).



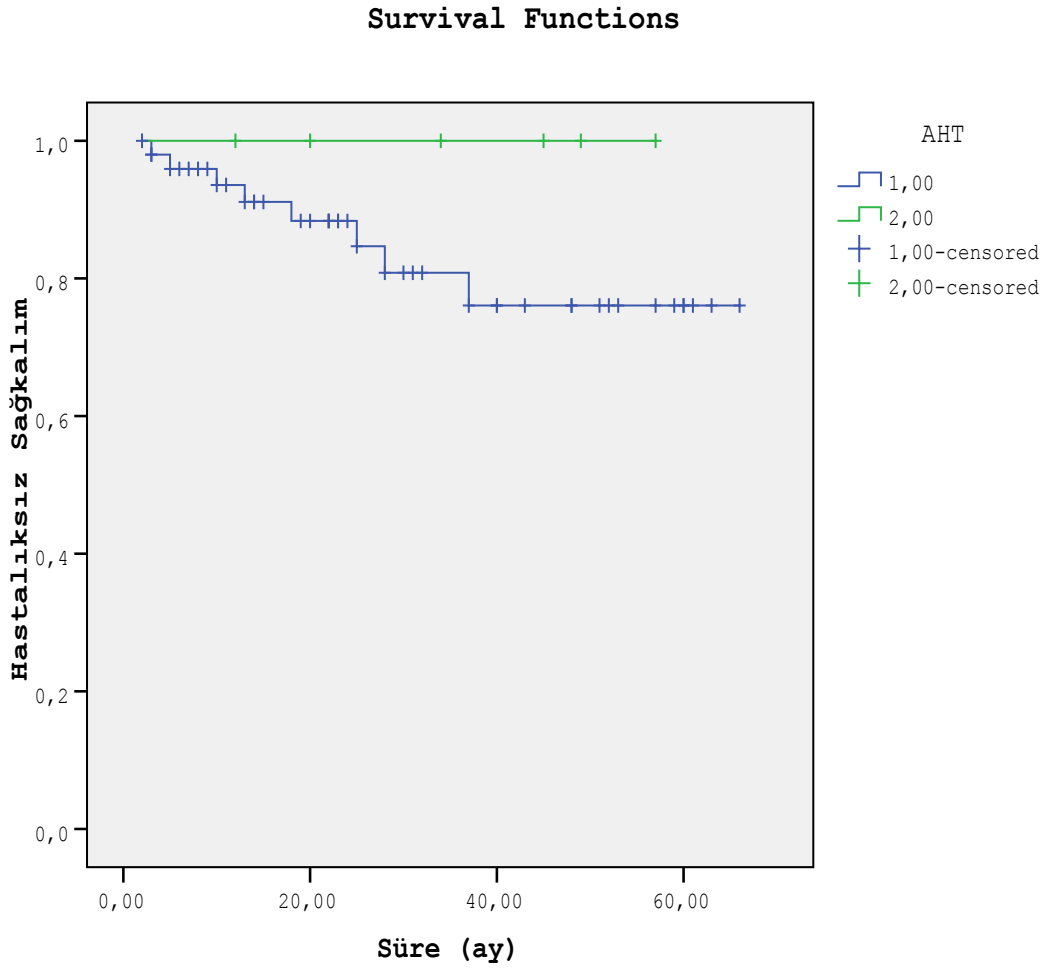
Şekil 17. Risk gruplarına göre hastaliksız sağkalım (1: Düşük risk grubu, 2: Orta risk grubu, 3: Yüksek risk grubu)

Evre I hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 100, Evre II hastalarda % 95.2±3.3, Evre III hastalarda % 0, Evre IV hastalarda % 33.3±27.2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 100 (n=2), % 87.7±5.9 (n=48), % 0 (n=4) ve % 0 (n=3) olarak bulunmuştur (p=0.0001).



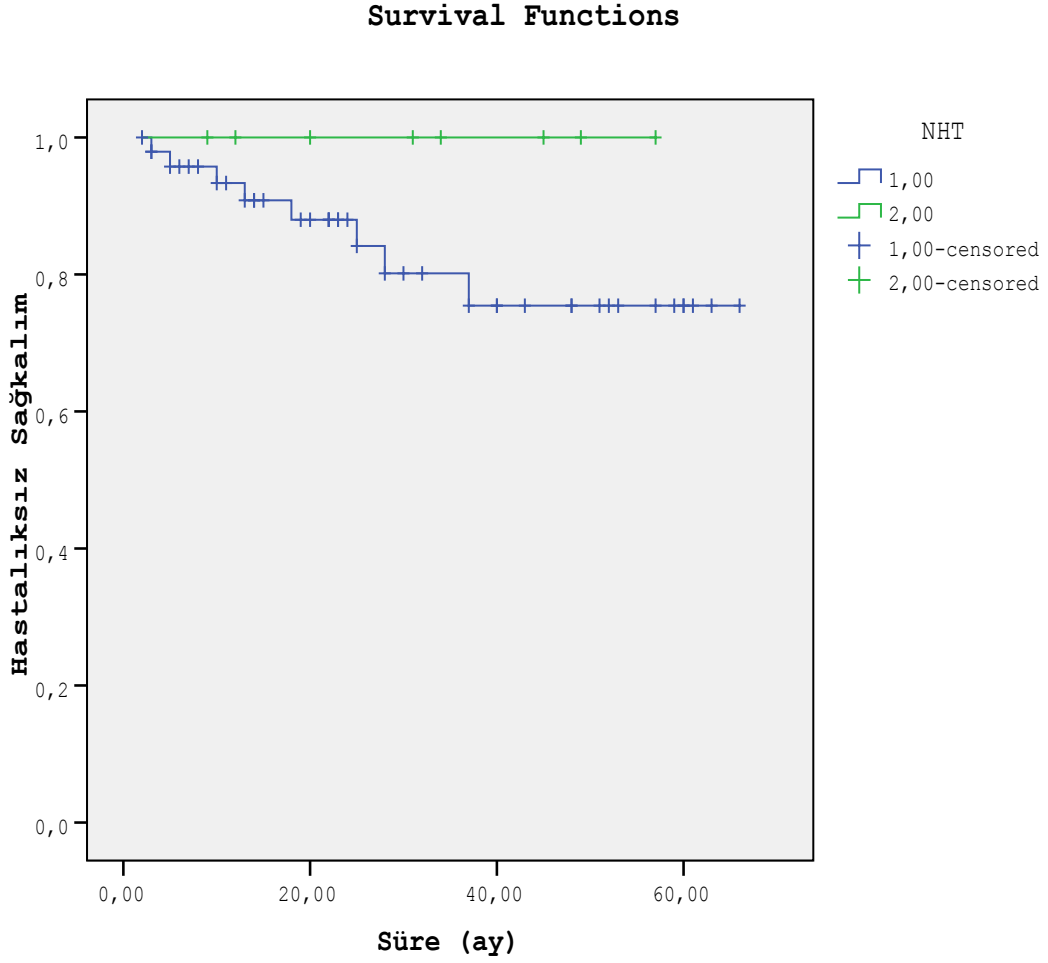
Şekil 18. Tümör evresine göre hastaliksız sağkalım (1: Evre I, 2: Evre II, 3: Evre III, 4: Evre IV)

Adjuvan hormonal tedavi uygulanan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 88.4±4.9, adjuvan hormonal tedavi uygulanmayan hastalarda % 100 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 76.1±7.9 (n=51) ve % 100 (n=6) olarak bulunmuştur (p=0.273).



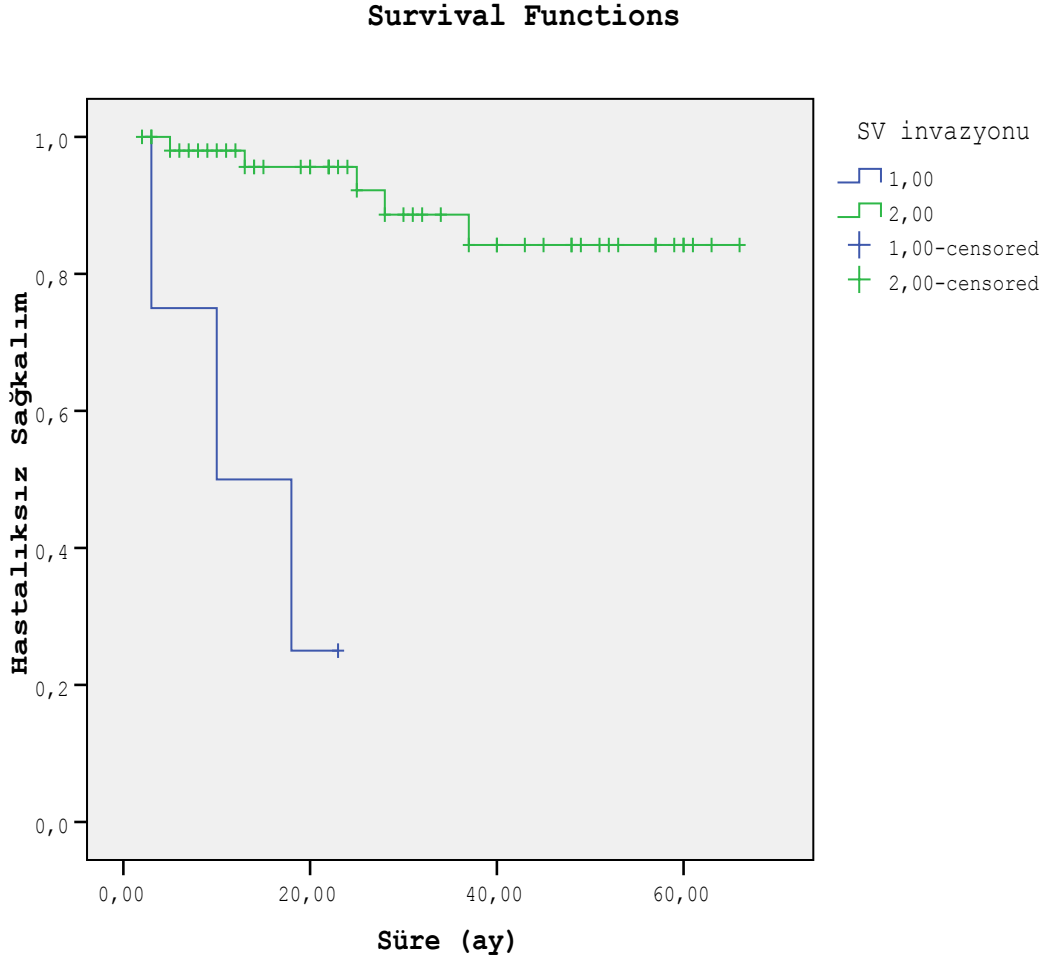
Şekil 19. Adjuvan hormonal tedavi uygulamasına göre hastaliksız sağkalım (1: Adjuvan hormonal tedavi uygulananlar, 2: Adjuvan hormonal tedavi uygulanmayanlar)

Neoadjuvan hormonal tedavi uygulanan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 88±5.1, neoadjuvan hormonal tedavi uygulanmayan hastalarda % 100 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 75.4±8 (n=49) ve % 100 (n=8) olarak bulunmuştur (p=0.221).



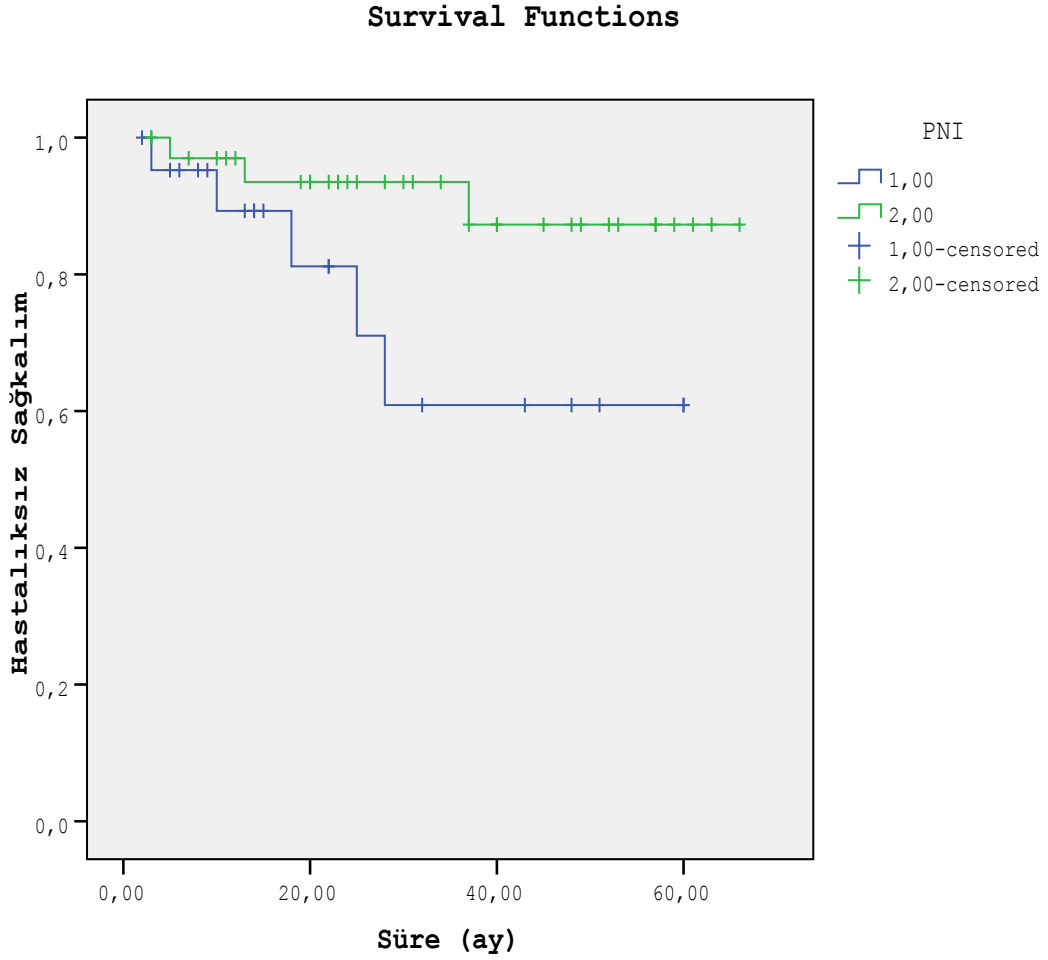
Şekil 20. Neoadjuvan hormonal tedavi uygulamasına hastaliksız genel sağkalım (1: Neoadjuvan hormonal tedavi uygulananlar, 2: Neoadjuvan hormonal tedavi uygulanmayanlar)

Seminal vezikül invazyonu olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 25 ± 21.7 , seminal vezikül invazyonu olmayan hastalarda % 95.6 ± 3.1 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise sırası ile % 0 (n=4) ve % 84.2 ± 6.8 (n=53) olarak bulunmuştur (p=0.0001).



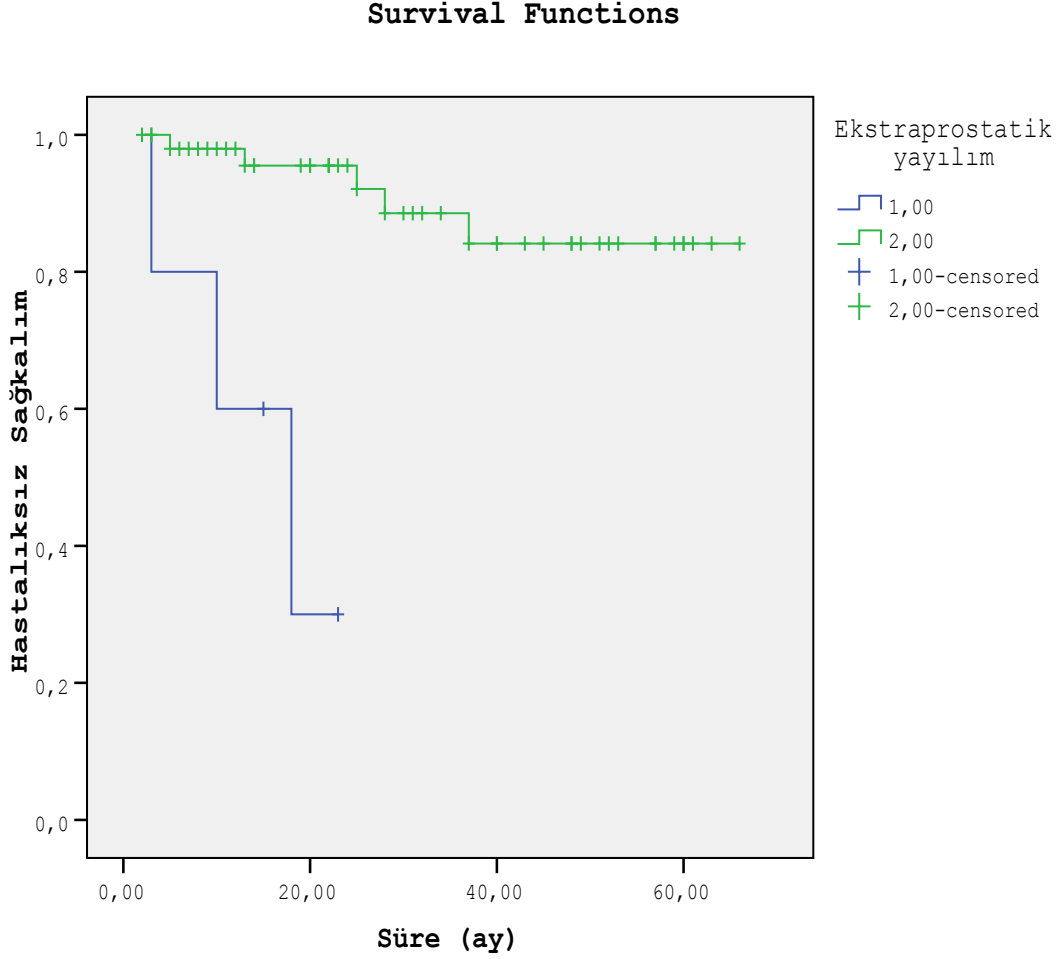
Şekil 21. Seminal vezikül invazyonu varlığına göre hastaliksız sağkalım (1: Seminal vezikül invazyonu var, 2: Seminal vezikül invazyonu yok)

Perinöral invazyon varlığı durumunda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 81.2±10.2, perinöral invazyon olmayan hastalarda % 93.5±4.5 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları % 60.9± 14.6 (n=22) ve % 87.3±7.3 (n=35) olarak bulunmuştur (p=0.06).



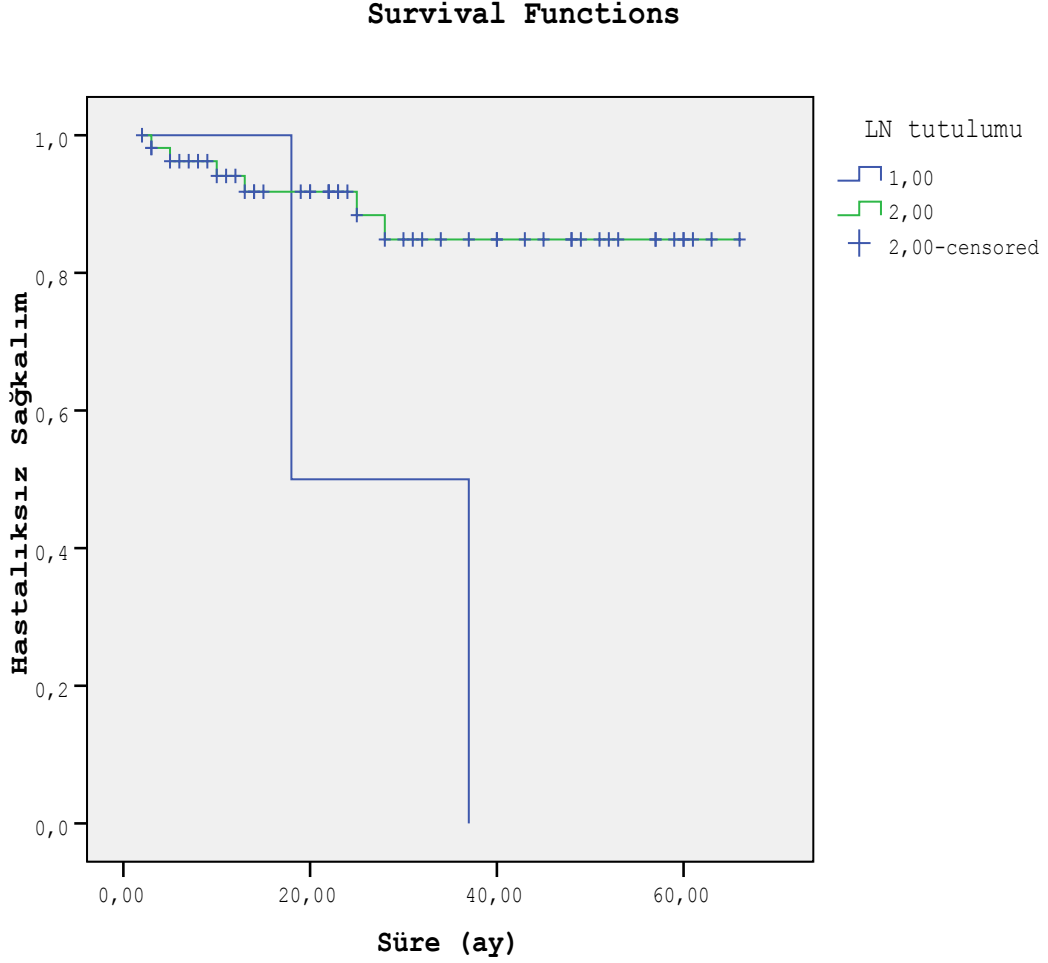
Şekil 22. Perinöral invazyon varlığına göre hastaliksız sağkalım (1: Perinöral invazyon var, 2: Perinöral invazyon yok)

Ekstraprostatik yayılım varlığında 2 yıllık hastaliksız sağkalım %0 ekstraprostatik yayılım olmayanlarda % 95.5±3.1 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile % 0 (n=5) ve % 84.1±6.8 (n=52) olarak bulunmuştur (p=0.0001).



Şekil 23. Ekstraprostatik yayılım varlığına göre hastaliksız sağkalım (1: Ekstraprostatik yayılım var, 2: Ekstraprostatik yayılım yok)

Lenf nodu tutulumu olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım % 50±35.4, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda % 91.8±4 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları % 0 (n=2) ve % 84.9±6 (n=55) olarak bulunmuştur (p=0.004).



Şekil 24. Lenf nodu metastazı varlığına göre hastaliksız sağkalım (1: Lenf nodu metastazı var, 2: Lenf nodu metastazı yok)

Tek değişkenli analizde, Genel Sağkalım (GSK) ve Hastalısız Sağkalım (HSK) oranları açısından değerlendirildiğinde; düşük Gleason skoruna sahip ($p=0.024$, $p=0.007$), seminal vezikül invazyonu olmayan ($p=0.0001$, $p=0.0001$), ekstraprostatik yayılımı olmayan ($p=0.0001$, $p=0.0001$)düşük risk grubunda olan ($p=0.0001$, $p=0.0001$), erken evre hastalar ($p=0.008$, $p=0.0001$) istatistiksel anlamlı olarak daha iyi GSK ve HSK oranları göstermişlerdir. Perinöral invazyonu olmayan ($p=0.04$) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha iyi GSK oranları görülürken HSK ile perinöral invazyon varlığı arasında ilişki tespit edilememiştir ($p=0.06$).

Düşük PSA düzeylerine sahip ($p=0.047$), lenf nodu tutulumu olmayan ($p=0.004$) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha iyi HSK oranları gösterilmiş olup GSK zerine etkisi araştırdığında ($p=0.075$ ve $p=0.068$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (Tablo 5)

Tablo 5: Değişkenlere göre 5 yıllık GSK ve HSK sonuçları

DEĞİŞKENLER	Toplam hasta sayısı	Beş yıllık GSK \pm SH (%)	p (Log rank)	Beş yıllık HSK \pm SH (%)	p (Log rank)
PSA <10	12	100	0.075	100	0.047
10-20	19	94.1 \pm 5.7		94.1 \pm 5.7	
>20	26	64.2 \pm 12.6		60.6 \pm 12.4	
Gleason Skor \leq 6	25	90 \pm 6.8	0.024	90 \pm 6.8	0.007
7	21	93.3 \pm 6.4		94.1 \pm 5.7	
\geq 8	11	40.4 \pm 20.6		0	
Tanı Yöntemi TRİB	42	76.4 \pm 9.3	0.425	80.3 \pm 7.5	0.667
TURP	15	87.5 \pm 11.7		76.2 \pm 14.8	
Risk Düşük	8	100	0.0001	100	0.0001
Orta	42	89.9 \pm 5.7		84.6 \pm 7.4	
Yüksek	7	0		0	
Evre I	2	100	0.008	100	0.0001
II	48	87.4 \pm 6.1		87.7 \pm 5.9	
III	4	0		0	
IV	3	33.3 \pm 27.2		0	
AHT var	51	77.7 \pm 8	0.328	76.1 \pm 7.9	0.273
yok	6	100		100	
NHT var	49	77.1 \pm 8.2	0.268	75.4 \pm 8	0.221
yok	8	100		100	
SVI var	4	0	0.0001	0	0.0001
yok	53	88.2		84.2 \pm 6.8	
PNI var	22	56.6 \pm 15.5	0.04	60.9 \pm 14.6	0.06
yok	35	93.5 \pm 4.5		87.3 \pm 7.3	
EPY var	5	0	0.0001	0	0.0001
yok	52	88.1 \pm 5.8		84.1 \pm 6.8	
LN tut. var	2	50 \pm 35.4	0.068	0	0.004
yok	55	84 \pm 6.3		84.9 \pm 6	

Üstte; tek değişkenli analiz sonuçları verilen olgular, Cox Regresyon analizi ile çok değişkenli olarak; Gleason skor, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım, risk grubu, evre, PSA düzeyi, perinöral invazyon varlığına göre değerlendirildiğinde; genel sağkalıma göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken (Tablo 6) hastalısız sağkalıma göre evre (p=0.047, p<0.05) (Tablo:7) anlamlı sonuç vermiştir.

Tablo 6: Genel sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları

DEĞİŞKENLER	B	SE	Wald	df	Sig. (p)	Exp(B)
Gleason	-0.207	0.741	0.078	1	0.780	0.813
Seminal vezikül inv	-8.373	134.133	0.004	1	0.950	0.000
Ekstraprostatik yayılım	9.220	134.135	0.005	1	0.945	10097.035
Risk	2.154	1.423	2.292	1	0.130	8.621
Evre	0.786	0.790	0.990	1	0.320	2.196
PSA	0.108	0.263	0.169	1	0.681	1.114
Perinöral invazyon	-0.510	1.073	0.226	1	0.634	0.600

Tablo 7: Hastalısız sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları

DEĞİŞKENLER	B	SE	Wald	df	Sig. (p)	Exp (B)
Gleason	-0.441	0.721	0.374	1	0.541	0.643
Seminal vezikül inv	-8.670	153.717	0.003	1	0.955	0.000
Ekstraprostatik yayılım	10.345	153.723	0.005	1	0.946	31087.828
Risk	2.640	1.481	3.180	1	0.075	14.015
Evre	2.551	1.282	3.959	1	0.047	12.818
PSA	0.870	1.051	0.685	1	0.408	2.387
Perinöral invazyon	2.626	2.054	1.634	1	0.201	13.816

4. TARTIŞMA

İnönü Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD'na Mayıs 2004- Mayıs 2010 tarihleri arasında prostat adenokarsinoma tanısı alarak başvuran hastalar arasında radikal radyoterapi almış 57 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde prostat kanseri riskinin yaşla artış gösterdiği, 40 yaş altında çok nadir görüldüğü, ortalama 60 yaşında görüldüğü bildirilmiştir ^(4,5). Çalışma grubumuzda hastaların yaş ortalaması 67'ydi ve yaşları 48 ile 81 arasında değişmekteydi. Kırkyedi hasta (% 82.5) 60 yaş ve üzerindeydi. Kırk yaş altında hasta yoktu.

Prostat kanserinde artmış başlangıç PSA değeri, yüksek Gleason skoru ve evrenin prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir ^(72,73,74).

Pollack ve ark. ⁽⁷⁵⁾ yaptıkları retrospektif çalışmaya 1987-1995 yılları arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle tedavi edilen T1-T4, N0/Nx, M0 938 hasta dahil edilmiştir. Yüzaltmışyedi (% 18) hastada PSA ≤ 4 ; 363 hastada (% 39) PSA $>4, \leq 10$; 259 hastada (% 28) PSA $>10, \leq 20$; 149 hastada (% 16) PSA >20 ve 580 (%62) hastada Gleason skoru 2-6, 224 (%24) hastada Gleason skoru 7, 122 hastada (% 13) Gleason skoru 8-10 olarak tespit edilmiştir. T1/T2 grupta 643, T3/T4 grupta 295 hasta bulunmaktadır. 843 hastaya (% 90) 4 alan kutu tekniği toplam 70 Gy, 95 hastaya (%10) 6 alan konformal radyoterapi tekniği ile eksternal radyoterapi ve hastaların hepsine androjen supresyon tedavisi uygulanmıştır. Ortalama 43 (6-106) aylık izlem sonucu lokal ve metastatik relaps oranları değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucu prognozda tedavi öncesi serum PSA değeri ($p<0.0001$), Gleason skoru ($p=0.0010$) ve T evresinin ($p=0.0008$) istatistiksel anlamlı olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8: Pollack ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi öncesi serum PSA düzeyi, Gleason skoru ve tümör evresine göre lokal relaps ve metastatik relaps oranları

	Lokal relaps	Metastatik relaps
SERUM PSA (ng/ml)		
≤4	% 4	% 1
>4, ≤10	% 32	% 3
>10, ≤20	% 39	% 4
>20	% 38	% 21
GLEASON SKOR		
2-6	% 24	% 4
7	% 22	% 10
8-10	% 79	% 14
T EVRESİ		
T1/T2	% 21	% 5
T3/T4	% 38	% 12

Pilepich ve ark.⁽⁷⁶⁾ 1987-1995 yılları arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan 1465 hastadan oluşan dört faz III çalışmayı analiz etmişlerdir. Medyan radyoterapi dozu 68.4 Gy olup hastalara androjen supresyon tedavisi uygulanmıştır. Cox regresyon analizi sonucu Gleason skor (GS) 2-5 olanlarda 10 yıllık hastaliksız sağkalım % 85, GS 6 olan grupta % 79, GS 7 olan hastalarda % 62, GS 8-10 olan grupta ise % 43 olarak bulunmuştur.

Pisansky ve ark.⁽⁷⁷⁾ çalışmasında T1-4,N0 veya Nx,M0 radyoterapi ve androjen supresyon tedavisi uygulanmış olan 500 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmış ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım sırası ile % 92, % 67 ve % 24 olarak bulunmuştur. Klinik tümör stage ($p<0.00001$), Gleason skoru ($p=0.0002$), tedavi öncesi serum PSA değerinin ($p<0.00001$) hastaliksız sağkalım üzerinde prognostik etkisi gösterilmiştir.

Kozelsky ve ark.⁽⁷⁸⁾ 1987-1990 yılları arasında prostat kanseri tanısı ile radyoterapi uygulanmış olan 254 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. Hastalar

tümör stage'i ve tedavi öncesi PSA düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Üç yıllık hastalıksız sağkalım düşük risk grubunda % 94, orta risk grubunda % 77 ve yüksek risk grubunda % 42 olarak bulunmuştur (p<0.001).

Bizim çalışmamızda serum PSA düzeylerinin genel sağkalım üzerinde prognostik etkisi gösterilememiş (p=0.075) ancak hastalıksız sağkalım üzerinde etkisi gösterilmiştir (p=0.047). Gleason skoruna göre ele alındığında GSK ve HSK oranları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir (p=0.024, p=0.007). Erken evre hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha iyi GSK ve HSK oranları göstermişlerdir (p=0.008, p=0.0001). Yine çok değişkenli analiz sonucunda hastalıksız sağkalıma göre evre (p=0.047, p<0.05) anlamlı sonuç vermiştir.

Androjenlere duyarlı prostat hücrelerinin fonksiyonunun düzenlenmesinde testosteron önemli role sahiptir. Prostat hücrelerinde testosteron etkisi kesildiğinde apoptozis meydana gelmektedir. Prostat kanserinde androjen blokajı ilk olarak Huggins ve Hodges tarafından kullanılmıştır⁽⁷⁹⁾. Daha sonra lokalize hastalıkta da hormonal tedavinin rolü araştırılmıştır.

“Radiation Therapy Oncology Group” (RTOG) 85-31 çalışmasında klinik T3 tümörlü, T1 ve T2 evresinde olup pelvik/paraaortik nodal tutulumu olan veya prostatektomi sonrası patolojik T3 tümörlü cerrahi sınırı pozitif ve/veya seminal vezikül invazyonu olan olgular randomize edilmiş, bir kola sadece radyoterapi, diğer kola radyoterapi ile birlikte adjuvan goserelin verilmiştir^(80,81). Radyoterapi 44-46 Gy pelvik alanlarla verilmiş, ek olarak prostata 20-25 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Paraaortik lenf nodu tutulumu olanlara paraaortik radyoterapi de uygulanmıştır. Yalnız radyoterapi uygulanan gruba klinik relaps geliştiğinde hormonal tedavi verilmiştir. Kombine kolda ise hormonal tedavi radyoterapinin son haftasında başlanıp ömür boyu verilmiştir. Medyan 4.5 yıllık izlem sonrasında 977 olgunun izlem sonucu kombine tedavi kolunda 5 yıllık lokal ve biyokimyasal kontrolün, uzak metastazsız ve hastalıksız sağkalımın anlamlı şekilde anlamlı şekilde iyi olduğu görülmüş, genel sağkalım katkısı bulunamamıştır. Daha sonra yapılan alt grup analizinde Gleason skoru 8-10 olan hastalarda goserelinin 5 yıllık genel sağkalımı % 10 arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışma 7.6 yıllık izleme güncelleştirildiğinde tüm gruplarda genel sağkalım da dahil olmak üzere tüm klinik sonuçlarda hormonal tedavinin olumlu katkısı gösterilmiştir. Fakat bu güncellemenin alt grup analizinde Gleason skoru 2-6 olan hastalarda genel sağkalımda, Gleason skoru 2-7 olan hastalarda hastalıksız sağkalımda yarar saptanamamıştır.

“European Organisation for Research and Treatment Of Cancer” (EORTC)-22863’te nod negatif T3-4 veya T1-2 ve WHO grade III prostat kanserli 415 olgu iki kola ayrılmıştır^(82,83). Bir gruba sadece radyoterapi, diğer gruba ise radyoterapi ile eş zamanlı uzun dönem goserelin verilmiştir. Medyan radyoterapi dozu 70 Gy’dir. Gosereline radyoterapinin ilk günü başlanmış, 3 yıl boyunca devam edilmiştir. Hormonal tedavi alan kola siproteron asetat goserelinden bir hafta önce başlanmış ve bir ay süresince verilmiştir. Medyan 45 aylık izlem süresi sonunda kombine radyoterapi ve hormonoterapi alan kolda lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi olduğu bildirilmiştir. Daha sonra medyan 66 aylık izlem süresince kombine tedavi alan kolda tüm klinik ve biyokimyasal sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir. Genel sağkalım radyoterapi kolunda % 62 iken radyoterapi ile birlikte goserelin alan grupta % 78’dir.

RTOG 86-10 protokolünde büyük volümlü T2 veya T3-4 tümörlü 456 olgu yalnız radyoterapi ve neoadjuvan hormonoterapi sonrası radyoterapi kollarına randomize edilmiştir^(84,85). Radyoterapiden 2 ay önce goserelin ve flutamid ile hormonal tedaviye başlanmış ve radyoterapi süresince hormonal tedaviye devam edilmiştir. Medyan 6.7 yıllık izlemde kombine tedavi alan kolda 8 yıllık lokal kontrol, uzak metastazsız, hastalıksız ve kanser spesifik sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olduğu bildirilmiştir.

RTOG 92-02’de klinik T2c-4 tümörlü ve başlangıç PSA’sı 150 ng/ml altında olan 1554 prostat kanserli hasta randomize edilmiştir⁽⁸⁶⁾. Bir kola radyoterapiden 2 ay önce başlayan ve radyoterapi sırasında devam eden toplam 4 aylık goserelin ve flutamid verilmiş, diğer kola aynı protokol verilmiş fakat hormonal tedaviye goserelin ile 24 ay daha devam edilmiştir. Tüm pelvise 44-46 Gy, prostata yönelik toplam 65-70 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Medyan 5.8 yıllık izlem sonucunda genel sağkalım dışında tüm sonuçlar hormonal tedavi alan grupta daha iyi bulunmuştur.

RTOG 94-13 çalışmasında klinik T2c-4, gleason skoru 6 ve üzerindeki veya herhangi bir T evresinde tümörü olup lenf nodu tutulum riski %15’ten yüksek olgular değerlendirilmiştir⁽⁸⁷⁾. Bir kola pelvise yönelik 50.4 Gy ve prostata yönelik 19.8 Gy ek doz, diğer kola prostat ve seminal veziküllere yönelik 70.2 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Olgulara radyoterapiden 2 ay önce ve hemen bitiminde başlayan 4 aylık goserelin ve flutamid tedavisi verilmiştir. Medyan 59.5 aylık izlem sonrasında pelvik

radyoterapi grubunda progresyonsuz sağkalım daha iyi bulunmuştur. Neoadjuvan- eş zamanlı ile adjuvan hormonal tedavi kollarında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Roach ve ark. RTOG'un faz III randomize çalışmalarından yaptıkları meta-analizde 2 yıldan fazla süreli hormonoterapide tedavinin kısa süreli tedaviden daha üstün olduğunu, genel ve progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğunu göstermiştir⁽⁸⁸⁾.

D'Amico ve ark.⁽⁸⁹⁾ çalışmasında 250 hasta sadece radyoterapi alan ve radyoterapi ve toplam 6 ay hormon tedavisi alan iki grup olarak randomize edilmiştir. Radyoterapi dozu toplam 70 Gy'di. Beş yıllık genel sağkalım radyoterapi kolunda %78, radyoterapi ve hormonal tedavi kolunda %88, beş yıllık hastaliksız sağkalım sırası ile %57 ve %82 olarak bulunmuştur. Düşük riskli grupta (T1c-T2a, Gleason skoru \leq 6 ve PSA < 10 ng/ml) 5 yıllık PSA relapsız sağkalım oranlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Orta (T2b veya Gleason skoru 7 veya PSA 10-20 ng/ml) ve yüksek riskli (T2c veya Gleason skoru 8-10 veya PSA >20 ng/ml) hastalarda hormonal tedavinin biyokimyasal kontrolü anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir.

Crook ve ark. çok merkezli randomize çalışmada 378 prostat kanserli olgunun %26'sı düşük, %43'ü orta ve %31'i yüksek riskli gruptadır⁽⁹⁰⁾. Radyoterapi öncesi flutamid ve goserelin bir kola 3, diğer kola 8 ay verilmiştir. Radyoterapi sırasında ve radyoterapiden sonra hormonal tedavi verilmemiştir. Prostat ve seminal veziküllere 66-67 Gy uygulanmıştır. Pelvik lenf nodu tutulum riski %10 üzerinde olanlara 45-46 Gy pelvik tedavi eklenmiştir. Medyan 44 aylık izlem sonucunda 5 yıllık biyokimyasal relapsız sağkalım oranları sırası ile %61 ve %62'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bizim çalışmamızda neoadjuvan ve adjuvan hormonal tedavinin genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir ($p>0.05$). Hastaların %86'sına hormonal tedavi uygulanmış ($n=49$) olup hormonal tedavi uygulanmayan grupta hasta sayısının yetersiz olması ($n=8$) nedeniyle istatistiksel anlamlı fark bulunamamış olabilir.

Literatürde biyopsilerde % 7-35 oranında perinöral invazyon rapor edilmektedir⁽⁹¹⁾. Malignite açısından önemli bir kanıttır, ancak benign asinuslarda da izlenebilir. Biyopside tespit edildiğinde ekstraprostatik uzanım olasılığının yüksek olacağına işaret eder⁽⁹²⁾. Lenf nodu metastazı ve progresyonu bağımsız olarak öngördüğünü, radyoterapi sonrası olumsuz gidişle arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır⁽⁹³⁾.

Harnden ve ark. 2007 yılında yapmış oldukları sistematik review'de Ocak 1990 ile Aralık 2005 arasındaki literatürü taramışlardır⁽⁹²⁾. Biyopsideki PNI pozitifliğinin radikal prostatektomi sonrası prostat kanseri rekürrensi ile ilişkisini araştıran 21 makale dökümanete etmişlerdir. Bu çalışmada PNI pozitifliğinin PSA ve Gleason skoru ile birlikte prognostik bir belirteç olduğunu rapor etmişlerdir.

Algaba ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada PNI pozitifliğinin ekstraprostatik yayılımı 3.9 kat artırdığını rapor etmişlerdir⁽⁹¹⁾.

Beard ve ark. 2006 yılında standart doz eksternal radyoterapi sonrası kanser spesifik survey ile PNI arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, 597 hastalık serilerinde ortalama 70.5 Gy doz kullanmışlar ve prostat kanseri spesifik surveyi için PNI tek önemli gösterge olarak belirtilmiştir. Standart doz radyoterapi uygulaması sonrası PNI pozitif olan hastalarda kanser spesifik mortalitenin PNI negatif olan vakalara göre anlamlı oranda yüksek olduğunu ve PNI pozitif olan hastalara hormon tedavisi başlanmasının gerekli olduğu veya doz artırımına gidilmesinin gerektiğini belirtmişlerdir⁽⁹⁴⁾

Lee ve ark. 1550 hastayı risk gruplarına ayırmışlar ve PNI pozitifliğinin her grupta riski artırdığını savunmuşlardır. Yine yüksek risk grubunda PNI pozitifliğini seminal vezikül ve lenf nodu invazyonu için artmış risk olarak göstermişlerdir. Yüksek risk grubundaki PNI pozitif hastaların %80'inin radikal prostatektomi sonrası radyoterapiye ihtiyacı olduğunu rapor etmişlerdir⁽⁹⁵⁾.

Yu ve ark. 2007 yılında eksternal radyoterapi uygulanan hastalarda PNI'un prognostik önemini araştırmışlardır. Eksternal radyoterapi uygulanan 657 lokalize prostat kanserli hastayı takip etmişlerdir. Bu hastaların biyopsilerinde % 19 oranında PNI pozitifliği olduğu, yüksek riskli grupta PNI pozitifliğinin fazla olduğu ve biyokimyasal nüks için PNI varlığının bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁶⁾. Radikal prostatektomi materyallerindeki PNI'nın, sinirin prostat kapsülünü penetre ettiği yerde olduğunu ve tümörün ekstraprostatik yayılımını kolaylaştırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur^(97,98,99). Yine de PNI'nın prognostik önemi hakkında tartışmalar vardır ve tek başına prognostik önemi olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır⁽¹⁰⁰⁾.

Maru ve arkadaşları⁽⁹⁹⁾ yaptıkları çalışmada, PNI'nın diğer patolojik özellikler ve cerrahi sonrası rekürrens ile ilişkili olduğu ve perinöral invazyon çapının da (median:0.25mm) tümör progresyonunu bağımsız olarak belirlediğini göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda perinöral invazyon varlığının genel sağkalım üzerinde olumsuz prognostik etkisi gösterilebilmiş ($p=0.04$) ancak hastaliksız sağkalım üzerinde etkisi gösterilememiştir ($p=0.06$)

Transüretral rezeksiyonun (TURP) vasküler ve lenfatik sistemde meydana getirdiği defektin tümör hücrelerinin intravazasyonuna neden olduğu Jonasson ve ark tarafından bildirilmiştir⁽¹⁰¹⁾.

Mc Govan tarafından TURP ile tanı konulan evre B ve C prostat kanserli hastaların yaşam sürelerinde azalma bildirilmiştir⁽¹⁰²⁾.

Hanks ve ark. TURP uygulanan yüksek evre ve kötü diferansiye tümörlerde biyopsi ile tanı konulanlara göre metastaz sıklığında 3 kat artış ve ortalama yaşam sürelerinde 5 yıllık azalma olduğunu göstermişlerdir. Erken evre ve iyi diferansiye tümörler için bu durum gözlenmemektedir⁽¹⁰³⁾.

Perez ve ark. B ve C evresinde 263 hastadan oluşan çalışmalarında TURP'un düşük yaşam sürelerine neden olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁰⁴⁾.

RTOG 75-06 protokolü sonucunda yapılan analizler T3 ve T4 evrede Gleason skor 6-10 ve normal asit fosfataz düzeyleri olan prostat karsinomalı hastalarda TURP uygulanan grupta yüksek metastaz ve ölüm oranları bulunduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁵⁾.

Kuban ve ark. serisinde lokalize prostat kanserli hastalarda radyoterapi öncesi TURP uygulananlar ve yalnızca iğne biyopsisi uygulananlar karşılaştırıldığında evre artışı ve diferansiasyon kötüleşmesiyle metastaz artışının gösterilmesine rağmen TURP'un bu risk artışı üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir^(106,107).

Hoffman ve ark. interstisyel ve eksternal radyoterapi uygulanan lokalize prostat kanserli hastalardan oluşan serilerinde tedavi öncesi TURP uygulamasının yaşam süresi üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını bildirmiştir⁽¹⁰⁸⁾.

Çalışmamızda tanı yönteminin genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edilememiştir ($p=0.425$ ve $p=0.667$).

Prognozda kapsül ve vezikula seminalis tutulumu önemlidir^(109,110,111) Özellikle tümör volümü ile ilişkilidir. Vezikula seminalis tutulumu ejakulatuar kanal boyunca tümörün yayılması ile oluşur⁽¹¹²⁾.

SWOG 8794 çalışmasında 473 yüksek riskli (seminal vezikül tutulumu ve ekstrakapsüler yayılımı olan) hastaya 60-64 Gy eksternal radyoterapi uygulanması ile 5 yıllık GSK % 91, HSK ise % 61 olarak tespit edilmiştir⁽¹¹³⁾.

Thompson ve ark. çalışmasında 1988-1997 yılları arasında seminal vezikül tutulumu ve ekstraprostatik yayılımı olan yüksek riskli gruptaki 425 hastaya 60-64 Gy eksternal radyoterapi uygulanmasıyla 5 yıllık HSK % 53 olarak bulunmuştur⁽¹¹⁴⁾.

RTOG 8531 çalışmasında 141 yüksek riskli olguya 60-65 Gy eksternal radyoterapi uygulanması ile 5 yıllık HSK % 65 olarak değerlendirilmiştir⁽¹¹⁵⁾.

Bizim çalışmamızda GSK ve HSK üzerinde seminal vezikül invazyonu ($p=0.0001$, $p=0.0001$) ve ekstraprostatik yayılım varlığının ($p=0.0001$, $p=0.0001$) olumsuz etkisi gösterilmiştir. Ancak seminal vezikül tutulumu olan ($n=4$) ve ekstraprostatik yayılımı olan ($n=5$) hasta sayısı yetersiz olduğundan literatürde gözlenen sağkalım değerlerine ulaşmak mümkün olmamıştır.

Nodal metastaz prostat kanserinin prognozunu ve tedavisini önemli ölçüde etkilemektedir. Tek lenf nodunda mikrometastazı olan hastalarda prognoz yaygın nodal tutulumu olanlardan farklı değildir⁽¹¹⁶⁾. Pelvik nodal tutulumu değerlendirmede en güvenilir yöntem pelvik lenfadenektomi ise de nodal tutulumu olan hastalarda terapötik değer taşıyor görünmektedir^(116,117).

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazı varlığının GSK üzerindeki olumsuz prognostik etkisi gösterilememiş ($p=0.068$) hastaliksız sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi gösterilmiştir ($p=0.004$). Lenf nodu tutulumu olan hasta sayısının ($n=2$) yetersiz olması nedeniyle literatürde gözlenen sağkalım farkına ulaşmak mümkün olmamıştır.

Bolla ve ark.⁽¹¹⁸⁾ çalışmasında radyoterapi ve androjen supresyon tedavisi uygulanan 207 hasta retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Beş yıllık genel sağkalım (GSK) % 78, hastaliksız sağkalım (HSK) % 74 olarak bulunmuştur.

Hashine ve ark.⁽¹¹⁹⁾ 1992-1998 yılları arasında prostat kanseri tanısı ile 60 Gy eksternal radyoterapi ve androjen supresyon tedavisi uygulanan 57 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir. Beş yıllık genel sağkalım % 68, hastaliksız sağkalım % 97 olarak bulunmuştur.

RTOG 8610 çalışmasında T2-4N0 olan 456 hasta sadece radyoterapi ve radyoterapiden 2 ay önce ve radyoterapi sırasında 2 ay hormon tedavisi (goserelin ve flutamid) kollarına randomize edilmiştir^(84,85). Tüm pelvise 44-46 Gy radyoterapi uygulamasının ardından prostata yönelik ek doz uygulaması ile 65-70 Gy'e tamamlanmıştır. 8 yıllık hastaliksız sağkalım %23 ve %31, uzak metastazsız sağkalım %45 ve %34 olarak bulunmuştur.

Elliye di hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak standart tedavilerden sonra 5 yıllık genel sağkalım % 80.2, 5 yıllık hastalıksız sağkalım % 79'dur. (Tablo 9)

Tablo 9: Beş yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımlar

	5 yıllık GSK	5 yıllık HSK
Bolla ve ark.	% 78	% 74
Hashine ve ark.	% 68	% 97
Bizim alışmamız	% 80	% 79

6. ÖZET VE SONUÇ

İnönü Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi AD'na Mayıs 2004- Mayıs 2010 tarihleri arasında prostat adenokarsinoma tanısı alarak başvuran hastalar arasında radikal radyoterapi almış 57 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Tanı yöntemi, tümör evresi, neoadjuvan ve/veya adjuvan hormonoterapi, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım, Gleason skoru, başlangıç PSA düzeyi değerlendirilmiştir.

Medyan yaş 67 (48-81)'dir. Hastaların tanı anındaki PSA değeri medyan 39.9 (4-150) ng/ml'dir. Oniki hastada (% 21.1) $PSA \leq 10$ ng/ml ,19 (% 33.3) hastada $PSA 10-20$ ng/ml ve 26 (% 45.6) hastada $PSA \geq 20$ ng/ml olarak bulunmuştur.

Tüm hastaların patolojik tanısı adenokarsinomdur.

İki hasta (% 3.5) Evre I, 48 hasta (% 84.2) Evre II, 4 hasta (% 7) Evre III ve 3 hasta (% 5.3) Evre IV'tür.

Medyan Gleason değeri 6 (3-10)'dır. Yirmibeş hastada (% 43.8) Gleason skoru 7'nin altında, 11 hastada (% 19.4) Gleason skoru 7'nin üzerinde, 21 hastada (% 36.8) Gleason skoru 7 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların tedavi öncesi PSA değerleri, Gleason skoru ve klinik evreleri göz önüne alınarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'e göre üç risk grubu belirlenmiştir. Buna göre olgular düşük risk (T1c-2a ve Gleason ≤ 6 ve $PSA < 10$ ng/ml), orta risk (T2b, T2c ve Gleason =7, $PSA 10-20$ ng/ml) ve yüksek risk (T3 veya Gleason ≥ 8 veya $PSA > 20$ ng/ml) gruplarına ayrılmıştır. Risk gruplarına göre dağılım; 8 (% 14) hasta düşük, 42 hasta (% 73.7) orta ve 7 hasta (% 12.3) yüksek risk grubu şeklindedir.

Kırkiki (% 73.7) hastaya transrektal iğne biyopsisi (TRİB), 15 hastaya (% 26.3) transüretral rezeksiyon (TURP) uygulanmıştır.

Histopatolojik özellikler değerlendirildiğinde 5 (% 8.8) hastada ekstraprostatik yayılım, 4 (% 7) hastada seminal vezikül invazyonu, 2 (% 3.5) hastada bölgesel lenf nodu tutulumu ve 22 (% 38.6) hastada perinöral invazyon mevcuttur.

Yirmisekiz hastada (% 49) prostat karsinoma dışında hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği gibi ek hastalık öyküsü bulunmaktadır.

Radyoterapi öncesi ortalama hemoglobin değeri 13,4 gr/dl, ALP düzeyi 143 ve LDH düzeyi 256 olarak belirlenmiştir.

Üç boyutlu konformal radyoterapi 38 (% 66.7) hastaya uygulanmıştır. Ondokuz hasta (% 33.3) konvansiyonel yöntemle tedavi edilmiştir.

Yirmiyüç hastaya (% 40.4) pelvik radyoterapi, 8 (% 14) hastaya prostat yatağına yönelik radyoterapi, 26 (% 45.6) hastaya prostat ve seminal veziküllere yönelik radyoterapi uygulanmıştır.

Ellialtı hastaya ortalama 68 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Bir hasta 36 Gy radyoterapi uygulandıktan sonra tedaviye devam etmemiştir.

Kırkdokuz (% 86) hastaya neoadjuvan hormonal tedavi, 51 (% 89.5) hastaya adjuvan hormonal tedavi uygulanmıştır. Kırkdokuz hasta (% 86.0) neoadjuvan ve adjuvan hormonal tedavi almıştır. Bir hastaya (% 1.7) sistemik kemoterapi uygulanmıştır.

Beş yıllık genel sağkalım %80, hastaliksız sağkalım % 79 olarak bulunmuştur.

Genel sağkalım açısından Gleason skoru ($p=0.024$), ekstraprostatik yayılım ($p=0.0001$), seminal vezikül invazyonu ($p=0.0001$), perinöral invazyon ($p=0.04$), risk grupları ($p=0.0001$) ve tümör evresi ($p=0.008$) ele alındığında her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastaliksız sağkalım açısından başlangıç PSA düzeyleri ($p=0.047$), Gleason skoru ($p=0.007$), seminal vezikül invazyonu ($p=0.0001$), ekstraprostatik yayılım ($p=0.0001$), lenf nodu tutulumu ($p=0.004$), risk grubu ($p=0.0001$), tümör evresi ($p=0.0001$) ele alındığında her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Neoadjuvan ve adjuvan hormonal tedavinin genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir.

Çok değişkenli analiz sonucunda genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken hastaliksız sağkalıma göre evre ($p=0.047$, $p<0.05$) anlamlı sonuç vermiştir.

Sonuç olarak verilerimiz literatür verileri ile uyumludur.

7. SUMMARY

The 57 patients with prostatic adenocarcinoma were evaluated retrospectively, have received radical radiotherapy in İnönü University Department of Radiation Oncology between May 2004- May 2010.

Diagnostic modality, tumor stage, neoadjuvant or adjuvant hormonotherapy, perineural invasion, lymph node involment, seminal vesicle invasion, extraprostatic extension, Gleason score, initial PSA level were evaluated.

The median age was 67 (48-81). The median PSA level of the patients at diagnosis was 39.9 (4-150) ng/ml. The PSA level was found in 12 patients (21.1 %) $PSA \leq 10$ ng/ml, in 19 patients (33.3 %) the PSA level was 10-20 ng/ml and in 26 patients (45.6 %) $PSA \geq 20$ ng/ml.

Pathological diagnosis of all patients were adenocarcinoma.

Two patients (3.5 %) were stage I, 48 patients (84.2 %) were stage II, 4 patients (7 %) were stage III and 3 patients (5.3 %) were stage IV.

Median Gleason value was 6 (3-10). In 25 patients (43.8 %), Gleason score was under 7, in 11 patients (19.4 %) over 7, and in 21 patients (36.8 %) Gleason score was 7.

According to National Comprehensive Cancer Network (NCCN); three risk groups were determined with pretreatment PSA levels, Gleason score and clinical stages. Due to this patient were seperated to low risk (T1c-2a, Gleason score ≤ 6 and $PSA < 10$ ng/ml), intermediate risk (T2b-T2c and Gleason score 7, $PSA 10-20$ ng/ml) and high risk groups (T3 or Gleason ≥ 8 and $PSA > 20$ ng/ml). Distribution of risk

groups was 8 (14 %) patients low, 42 (73.7 %) patients intermediate, and 7 (12.3 %) patients in high risk group.

Transrectal needle biopsy was applied to 42 (73.7 %) patients and transurethral resection performed to 15 (26.3) patients.

When the histopathologic properties were, 5 (8.8 %) patients have extraprostatic extension, 4 (7 %) patients have seminal vesicle invasion, 2 (3.5 %) patients have regional lymph node metastases and 22 (38.6 %) patients have perineural invasion.

Twenty-eight patients (49 %) with carcinoma of the prostate has a history of additional disease like hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, renal failure.

The median hemoglobin value before radiotherapy was determined like 13.4 gr/dl, ALP level 143 and LDH level as 256.

Three dimensional conformal radiotherapy was treated 38 (66.7 %) patients. Nineteen (33.3 %) patients were treated with convansional methods.

Pelvic radiotherapy was treated 23 (40.4 %) patients, 8 (14 %) patients was treated with radiotherapy to prostatic bed, and 26 (45.6 %) patients was treated with radiotherapy to prostate and seminal vesicul.

Fiftysix patients have taken median 68 Gy external beam radiotherapy. One patient didn't continue to treatment after the application of 36 Gy radiotherapy.

Fortynine (86 %) patients were applied neoadjuvant hormonotherapy, 51 (89.5 %) patients were received adjuvant hormonotherapy. Fortynine (86 %) patients were received both neoadjuvant and adjuvant hormonotherapy. One patient (1.7 %) was given systemic chemotherapy.

Five year overall survival was found 80 % and disease free survival was 79 %.

For overall survival Gleason score ($p=0.024$), extraprostatic extension ($p=0.0001$), seminal vesicul invasion ($p=0.0001$), perineural invasion ($p=0.04$), risk groups ($p=0.0001$) and tumor stage ($p=0.008$) were examined the difference between the two groups and found staistically significant.

For disease free survival initional PSA level ($p=0.047$), Gleason score ($p=0.007$), seminal vesicul invasion ($p=0.0001$), extraprostatic extension ($p=0.0001$), lymph node involvemed ($p=0.004$), risk groups ($p=0.0001$), tumor stage ($p=0.0001$) were examined the difference between the two groups and found statistically significant.

The positive effect of neoadjuvant and adjuvant hormonal treatment on overall and disease free survival could not shown.

As a result of multivariate analysis for overall survival difference between the groups there was no statistically significant, but for the stage the disease free survival was resulted statistically significant ($p=0.047$, $p<0.05$).

As a result of the treatment were found to be compatible with the world as a result.

8. KAYNAKLAR

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Chids B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-347
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden: A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77:138-143
3. Smith JR, Freije D, Carpten JD.: Major susceptibility locus for Prostate Cancer on Chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274:1371
4. Narayan, P. : Neoplasm of the Prostate Gland. *Smith's Urology*, Tanagho, EA. Mc Aninch, JW. , 14. Edition, Connecticut-San Mateo, Lange. 1995; 392-433
5. Pienta, KJ. : Etiology, Epidemiology and Prevention of carcinoma of the Prostate. *Campbell's Urology*. Walsh, PC. , Retic., Vaughan Jr, ED., Wein, AJ., Seventh Edition Vol 3. 1998; 2489-2496
6. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The international Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J cancer* 1977;20:680-688
7. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987;59:493-502
8. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742-746
9. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984; 33:223-230
10. Bangma, CH. , Kranse, R., Blijenberg, BG.: The Value of Screening Tests in the Detection of Prostate Cancer : Part 1. Results of a Retrospective Evaluation of 1726 Men. *Urology* 46. 1995;773- 778
11. Meyer F, Bairati I, Shandmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer causes control* 1999; 10:245-251
12. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role inprostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-387

13. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-2869
14. Sakul U, Bilencioglu B. Prostat bezi anatomisi. In: Balbay M.D., Prostat., 1.baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2008: (3)
15. Sadler TW: Langman's Medical Embryology, ed 6, Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
16. Kirby RS, Christmas TJ: Benign Prostatic Hyperplasia, ed 2, London, Mosby International, 1997.
17. Siiteri PK, Wilson JD: Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *J Clin Endocrin Metab* 1974;136:1148-1152.
18. Tanagho E.A. Embryology of the genitourinary system. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW, Eds. *Smith's General Urology*. 16th Ed., New York: Lange Medical Books, 2004; 18-30.
19. Tanagho EA, Mc Aninch JW. (çeviri: Kazancı G, ed.). *Smith Genel Üroloji*. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999 ; 392-433.
20. Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993.
21. McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pat* 1968;49:347-357.
22. McNeal JE: Anatomy of the prostate: An historical survey of divergent views. *Prostate*. 1980,1:3.
23. Arıncı K.: Uygulamalı Anatomi. Türkiye Klinikleri Yayınevi., Ankara,1993.
24. Arıncı K., Elhan A.: Anatomi. 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara,2006.
25. Elhan A.: İnsan Anatomi Atlası (Çeviri. Köpf-Maier, P: Wolf-Heidegger's Atlas of Human.)
26. Elhan A.: Temel Klinik Anatomi (Çeviri. Moore, K.L.), İkinci baskı, Güneş Kitabevi, 2006.
27. Gökmen F.G.: Sistematik Anatomi, İzmir, Güven Yayınevi, 2003.
28. Perez AC, Brady LW, Halperin EC. Principles and Practice of Radiation Oncology.
29. McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: a morphologic study. *J Urol* 1972;107:1008-1016.
30. Mc Neal JE: normal anatomy of the prostate gland : axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate: A practical course for urologist. Stanford Universty School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo alto California, January ,1985.
31. Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M.: Gray's Anatomy for Students. Churchill Livingstone, 2005.
32. Standring S.: Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 38.ed., Churchill Livingstone, New York, 2005.
33. Coffey D: The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds):Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1992, voll.
34. Prostate cancer. Waltham,Mass: Decision Resources ; 1993Scardino,P.T., Weaver,R.: Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol*. 1992; 23:211-222
35. Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M.: Gray's Anatomy for Students. Churchill Livingstone, 2005.
36. Tortora GJ.: Principles of Human Anatomy, 4.ed., Harper and Row Publishers, New York, 1986.
37. Erkoçak A.: Özel Histoloji. 4. Baskı, Ankara, Ankara Tıp Yayıını, 1982.

38. Tekelioğlu M.: Tıp Embriyolojisi. Er Ajans, Ankara, 1984.
39. Vukovic M., Krivokuca D., Moljevic N., Veljkovic R.: Denonvlliers facia-Implication for the colorectal surgeon, 2000.
40. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995.
41. Guyton A.C., Hall J.E.: Text Book of Medical Physiology.9.ed., W.B. Saunders and Com., 1996.
42. Sullivan M.P., Yalla S.V.: Physiology of female micturation. Urol. Clin. N. Am. 2002;29:499-514
43. İnci 0. Ürogenital tümörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1985:105-34.
44. Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). Smith's general urology. 15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2000:399-421.
45. Kirk D. International handbook of prostate cancer. 2nd ed. Glasgow: Euromed Communications Ltd, 2002:13-93.
46. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Co., 2007:3001-221.
47. Baydar DE, Prostat kanserinin patolojisi, Üroonkoloji derneği üroonkoloji kitabı, 2007, 1-44.
48. Gleason DF, Mellinger GT, Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging, Journal of urology, 1974, 111: 58-64.
49. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. Atlas of Tumor Pathology. Carcinoma of the Prostate gland. 3 Ed; 2000, 69-94.
50. Göğüş O. Prostat tümörleri. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). Temel Üoloji'de. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998:726-51.
51. Shinghal R, Terris MK. Limitations of transperineal ultrasound-guided prostate biopsies. Urology 1999; 54(4):706-8.
52. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993; 150:110-4.
53. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA 1997; 277(18):1445-51.
54. Dillioğlugil Ö. Genitoüriner kanserlerde evrelendirme prensipleri. Kocaeli: Deomed Medikal Yayıncılık, 2001:41-49.
55. Dillioğlugil Ö. Prostat Kanserinde Tanı ve Evrelendirme. In : Üroonkoloji Kitabı. Üroonkoloji Derneği. 1 st Ed. 2007:614-617.
56. Radiation Oncology An Evidence-Based Approach. Jiade J. Lu. LW Brady
57. Allaf ME et al. Anatomical extent of lymph node dissection: Impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol 2004;172:1840-4
58. Bader P et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol 2003;169:849-54
59. Bagshaw MA, Cox RS, Ramback JE. Radiation therapy for localized prostate cancer: justification by long-term follow-up. Urol Clin North Am 1990; 17:787-802
60. Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, et al. Conformal technique dose escalation for prostate cancer: chemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen ≥ 10 ng/ml. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:861-868

61. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: interim report of a phase I dose-escalation study. *J Urol* 1994;152:1792-1798
62. Zelefsky MJ, Kelly WK, Scher HI, et al. Results of a phase II study using estramustine phosphate and vinblastine in combination with high- dose three-dimensional conformal radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1936-1941
63. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;50:225-234
64. Wilson LD, Ennis R, Percarpio B, et al. Location of the prostatic apex and its relationship to the ischial tuberosities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1133-1138
65. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, et al. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol* 1995;37:35-42
66. International Commission of radiation Units (ICRU). Bulletin No.50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Washington, D.C.:ICRU
67. Rudat V, Schraube P, Oetzel D, et al. Combined error for patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1027-1034
68. Perez CA. Prostate. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1583-1694
69. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for trans-perineal permanent brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789-799
70. Catalona WJ, Smith DJ. 5-Year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837-1842
71. Anscher MS. Adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer: a casualty of the PSA revolution? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:745-747
72. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 8610 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252
73. Svatek R, Schulman M, Coudhary P, Benaim B. Critical Analysis of Prostate-Specific Antigen Doubling Time Calculation Methodology. *Cancer* 2006; 106: 1047-1053
74. Montie J. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 341-344. Epstein JI. The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 1996; 78: 350-356
75. Pollack A, Zagars GK, von Eschenbach AC. Prosnostic factors for clinically localized prostate carcinoma. American Cancer Society, 1197
76. Pilepich M, Valicenti R, Grignon D. Survival advantage from higher dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the radiation therapy oncology group trials. *Journal of clin onco.* 18:2740-2746.
77. Pisansky MD, Thomas M. An Enhanced Prognostic System for Clinically Localized Carcinoma of the prostat. American Cancer Society, 1997
78. Kozelsky TF, Wienard HS. Prostate Spesfic Antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 11; 2158:2166.

- 79.** Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293-297
- 80.** Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol.* 1997;15:1013-1021
- 81.** Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma long term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1285-1290
- 82.** Bolla M, Combination of radiotherapy and hormonotherapy in locally advanced cancers of the prostate. *Cancer Radiother.* 1997;1:439-442
- 83.** Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360:103-106
- 84.** Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:1243-1252
- 85.** Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology.* 1995;45:616-623
- 86.** Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol.* 2003;21:3972-3978
- 87.** Roach M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003;21:1904-1911.
- 88.** Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomised trials. *J Urol.* 2003;169:245-250
- 89.** D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6- month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:821-827.
- 90.** Crook J, Lundgate C, Malone S, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before Standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:15-23
- 91.** Algaba F, Arce Y, Oliver A, Barandica C, et al. Prognostic parameters other than Gleason score for the daily evaluation of prostate cancer in needle biopsy. *Eur Urol.* 2005;48 (4):566-71.
- 92.** Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1993;17 (4):336-41.

- 93.** Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005; (216):20-33.
- 94.** Beard C, Schultz D: Perineural invasion associated with increased cancer-specific mortality after external beam radiation therapy for men with low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Oct 1;66(2):403-7.
- 95.** Lee IH, Roberts R: Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15;68(4):1059-64. Epub 2007 Mar 29.
- 96.** Yu HH, Song DY: Perineural invasion affects biochemical recurrence-free survival in patients with prostate cancer treated with definitive external beam radiotherapy. *Urology.* 2007 Jul;70(1):111-6.
- 97.** Sebo TJ, Chevillie JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS and et al. Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(4): 431-439.
- 98.** Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, et al. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 223-228.
- 99.** Maru N, Otori M, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2001; 32: 828-833.
- 100.** Feneley MR, Weeb JAW, Mc lean A, Kirby RS : Postoperative serial prostate specific antigen and transrectal ultrasound for staging incidental carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1995; 75:14-20
- 101.** Jonasson O, Long L, Roberts S, et al: Cancer cells in the circulating blood during operative management of genitourinary tumor. *J Urol.*, 1961;85: 1-12
- 102.** McGowan DG: The adverse influence of prior transurethral resection on prognosis in carcinoma of prostate treated by radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1980;6: 1121-1126
- 103.** Hanks GE, Leibel S, Kramer S: The dissemination of cancer by transurethral resection of locally advanced prostate cancer. *J Urol*, 1983; 309-311
- 104.** Perez CA: Carcinoma of the prostate, a vexing biological and clinical enigma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985;11: 2073-2080
- 105.** Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, et al: Prognostic factors in carcinoma of the prostate- analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987;13: 339-349
- 106.** Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF, et al: The effect of transurethral prostatic resection on the incidence of osseous prostatic metastasis. *Cancer*, 1985; 56: 961- 964
- 107.** Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF, et al: The effect of TURP on prognosis in prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1986; 12: 105-106
- 108.** Hoffmann GS, Scardino PT, Carlton CE: The effect of TURP on survival and dissemination of disease in prostatic cancer (Abstr). *J Urol*,1983; 129: 195
- 109.** Epstein JI, Partin AW, Sauvageutj, Walsh PC: Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow up. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 286—292

- 110.** Mc Neal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Capsular penetration of prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol*, 1990; 14(3):240—247
- 111.** Stamey TA, Mc Neal J, Freiha FS, Redwine E: Morphometric and clinical features on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol*, 1988; 139 (6):1235-1241
- 112.** Villers AA, Mc Neal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 1990; 143:1183
- 113.** Swanson GP. Phase III randomized study of adjuvant radiation therapy versus observation in patients with pathologic prostate cancer (SWOG 8794) ASTRO 2005
- 114.** Thompson IM, Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-2335.
- 115.** Winter K, Pilepich MV, Corn BW. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation. A secondary analysis of RTOG 8531. *Urology* 1999;54:495-502
- 116.** Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al.: Prognostic significance of lymph node metastases in prostate cancer. *J Urol*.1989;142: 332-336
- 117.** Narayan P, Fournier G, Gajendran V, et al.: Utility of preoperative serum prostate specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology*.1994;44:519-524
- 118.** Bolla M et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin.
- 119.** Hashine K, Numata K, Sumiyoshi Y. Long term Outcomes of 60 Gy Conventional Radiotherapy Combined with Androgen Deprivation for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. *Jpn. J Clin. Oncol.* 2005;35(11)655-659.