

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı

**PROSTAT KANSERİNİN TEDAVİSİNDE
RADYOTERAPİ VEYA CERRAHİ YAPILMIŞ
HASTALARDA TEDAVİYE YANIT
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdulsemet ZORTUL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 30.03.2017 tarih ve E. 1700100109 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Abdulsemet ZORTUL'un; **“Prostat Kanserinin Tedavisinde Radyoterapi veya Cerrahi Yapılmış Hastalarda Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi”** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 12 Nisan 2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.
Bilgilerinize arz ederiz.

Yrd.Doç.Dr. Orhan SEZEN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
12.04.2017

Yrd.Doç.Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
12.04.2017

Prof.Dr. Mustafa Vecdi ERTEKİN
Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu
Radyoterapi Programı
Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
12.04.2017

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Anatomi.....	2
2.2.1. Zonal Anatomi	3
2.2.2. Arteriyel Beslenme.....	4
2.2.3. Venöz Beslenme.....	4
2.2.4. Lenfatik Drenaj	5
2.2.5. Prostat İnnervasyonu	5
2.3. Embriyoloji ve Histoloji.....	5
2.4. Fizyoloji	6
2.5. Etyoloji.....	7
2.5.1. Herediter ve Genetik Faktörler.....	7
2.5.2. Etnik Faktörler	8
2.5.3. Hormonal Faktörler.....	8
2.5.4. Diyet.....	8
2.5.5. Prekanseroz Lezyonlar	9
2.5.6. Diğer Etyolojik Faktörler	9
2.6. Patoloji	10
2.6.1. Gleason Dereceleme Sistemi.....	10
2.7. Semptomlar	11
2.8. Klinik Tanı	12
2.8.1. Fizik Muayene.....	12
2.8.2. Laboratuvar Bulguları	12

2.8.2.1. Prostat Spesifik Antijen	12
2.8.2.2. PSA Dansitesi	13
2.8.3. Görüntüleme.....	14
2.8.3.1. Transrektal Ultrasonografi	14
2.8.3.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	14
2.8.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	14
2.8.3.4. Kemik Sintigrafisi	16
2.8.3.5. Pozitron Emisyon Tomografi.....	16
2.9. Evreleme	16
2.10. Tedavi.....	18
2.10.1. Aktif İzlem	18
2.10.2. Radikal Prostatektomi	19
2.10.3. Kriyocerrahi	19
2.10.4. Radyoterapi	20
2.10.5. Brakiterapi.....	22
2.10.6. Hormonoterapi	23
2.11. Risk Sınıflaması	24
2.12. NCCN'e Göre Tedavi Algoritması (53).....	24
2.13. Biyokimyasal Nüks	25
2.13.1. RP Sonrası Biyokimyasal Nüks	25
2.13.2. RT Sonrası Biyokimyasal Nüks	26
2.14. Metastatik Prostat Kanseri	26
2.15. Radyoterapi Uygulaması.....	27
2.15.1. İmmobilizasyon-Simülasyon.....	27
2.15.2. Hedef Volümler.....	28
2.15.3. Riskli Organlar	29
2.15.4. Doz –Volüm Histogramları.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Genel Bulgular	33
4.2. Sağkalım Analizleri.....	38
4.2.1. Genel Sağkalım	38

4.2.2. Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım.....	42
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR	53



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Gleason Skoru ve Grade Grupları	11
Tablo 2.2. AJCC 2010 TNM Evreleme Sistemi	17
Tablo 2.3. Anatomik Evre -Prognostik Gruplar	18
Tablo 2.4. D'Amico Risk Sınıflaması	24
Tablo 2.5. EBRT Uygulanacak Hastaların Risk Gruplarına Göre Klinik Hedef Volümleri	29
Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	33
Tablo 4.2. Risk Gruplarına Göre Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.3. İşlem Türüne Göre Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....	35
Tablo 4.4. Numerik Verilerin İşlem Türüne Göre Risk Grupları Açısından Karşılaştırılması	36
Tablo 4.5. Risk Gruplarına Göre İşlem Türlerinin Nüks Açısından Karşılaştırılması	37
Tablo 4.6. Uzun ve Kısa Dönem HT Uygulamasının Nüks Açısından Karşılaştırılması	37
Tablo 4.7. Risk Gruplarına Göre Ölüm Nedenlerinin İşlem Türü Açısından Karşılaştırılması	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Prostat Bezinin Anatomik Görünümü	4
Şekil 4.1. Risk Gruplarının Sayısal Değeri	34
Şekil 4.2. İşlem Türü Oranları	34
Şekil 4.3. İşlem Türüne Göre Risk Gruplarının Oransal Dağılımları	34
Şekil 4.4. İşlem Türüne Göre Risk Gruplarının Tanı Yaşı Ortalamaları	36
Şekil 4.5. Genel Sağkalım.....	39
Şekil 4.6. İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım	39
Şekil 4.7. Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım	40
Şekil 4.8. Düşük Risk Grubunda İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım	41
Şekil 4.9. Orta Risk Grubunda İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım.....	41
Şekil 4.10. Yüksek Risk Grubunda İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım.....	42
Şekil 4.11. Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım	42
Şekil 4.12. İşlem Türüne Göre Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım.....	43
Şekil 4.13. Risk Gruplarına Göre Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım.....	44
Şekil 4.14. Orta Risk Grubuna Göre İşlem Türünde Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım.....	45
Şekil 4.15. Yüksek Risk Grubuna Göre İşlem Türünde Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım.....	45

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASTRO	: Amerikan Radyasyon Onkolojisi Topluluğu (American Society For Radiation Oncology)
ABS	: Amerikan Brakiterapi Topluluğu (American Brachytherapy Society)
ASAP	: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
AMACR	: Alfa-metilasil Coa Rasemaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
Ark	: Arkadaşları
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BNSK	: Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım
CTV	: Klinik Hedef Volümü (Clinical Target Volume)
CRPC	: Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (Castration Resistant Prostate Cancer)
cGy	: Centigray
DK-MRG	: Dinamik Kontrast MRG
DA-MRG	: Difüzyon Ağırlıklı MRG
DVH	: Doz-Volüm Histogramı
DHT	: Dihidrotestesteron
3 D-CRT	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3 Dimensional Conformal Radiation Therapy)
EBRT	: Eksternal Beam Radyoterapi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GS	: Gleason skoru
GTV	: Görünür Tümör Volümü (Gross Tumor Volume)
GSK	: Genel Sağkalım
Gy	: Gray
GNRH	: Gonadotropin Salgılatan Hormon (Gonadotropin Releasing Hormone)
HDR	: Yüksek Doz Hızı
HT	: Hormonoterapi

hKLLK	: Human Kallikrein
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HSK	: Hastaliksız Sağkalım
IPSS	: Uluslararası Prostat Semptom Skoru (International Prostate Symptom Score)
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (İnsülin-like Growth Factor)
IGRT	: Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy)
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiation Therapy)
ICRU	: International Commission on Radiation Units and Measurements
LHRH	: Luteinizan Hormon-Salgılatan Hormon (Luteinizing Hormone-releasing Hormone)
LDR	: Düşük Doz Hızı
LH	: Luteinizan Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MLC	: Çok Yapraklı Kolimatör (Multi Leaf Collimator)
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PLND	: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
PBRT	: Proton Beam RT
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PTV	: Planlanan Hedef Volümü (Planning Target Volume)
PCPT	: Prostate Cancer Prevention Trial
PIN	: Prostatik Intraepitelyal Neoplazi
PSAD	: PSA Dansitesi
RM	: Rektal Muayene
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
RP	: Radikal Prostatektomi
SV	: Seminal Vezikül
SVT	: Seminal Vezikül Tabanı

SNP	: Single Nükleotid Pleomorfizm
SBRT	: Stereotaktik Vücut Radyoterapi (Stereotactic Body Radiation Therapy)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
TPRT	: Tüm Pelvis Radyoterapisi
TNM	: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
USG	: Ultrasonografi
UICC	: International Union Against Cancer
VMAT	: Volümetrik Ayarlı Ark Terapi (Volumetric Modulated Arc Therapy)



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilimsel desteklerinden ve yakın ilgilerinden dolayı asistanı olarak çalışmaktan onur duyduğum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı hocalarım; Anabilim Dalı başkanı Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN ile Yrd. Doç. Dr. Burak ERDEMCİ ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN hocama, ayrıca tezimin hazırlanmasında yapmış oldukları katkılarından dolayı Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İsa ÖZBEY hocama ve Araştırma Görevlisi Dr. Ş. Oğuz DEMİRDÖĞEN'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasımın acı ve tatlı günlerinde birlikte birçok şeyi paylaştığımız başta Uzm. Dr. Özlem Eser KILINÇ olmak üzere asistan arkadaşlarıma, medikal fizik ekibinden öğretim görevlisi Uzm. Fiz. Müh.Yılmaz ŞAHİN, Uzm. Fiz. Müh. Korkmaz ŞERİFOĞLU ve Uzm. Fiz. Müh. Ercan BALCI'ya, bu süre zarfında kahrımızı çeken bilhassa Nezih TEKMAN'a ve teknisyenlerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize, yardımcı personelimize ve tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem Saliha, babam Kemal, kardeşlerim Kamil, Veysel, Samiye, Zeynep'e; manevi desteğinin dışında tezimin istatistiğinin hazırlanmasında büyük emek sarfeden sevgili eşim Uzm. Dr. Sultan ZORTUL'a ve hayatıma hayat katan oğlum Muhammed Efe'ye sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Erzurum - 2017

Dr. Abdulsemet ZORTUL

ÖZET

Prostat Kanserinin Tedavisinde Radyoterapi veya Cerrahi Yapılmış Hastalarda Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen non-kutanöz kanserdir. Günümüzde tanı ve tarama yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte hastalığın daha erken evrelerde tespit edilebilmesi mümkün olmaktadır.

Biz bu çalışmada 2005-2015 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde prostat kanseri tanısı ile definitif radyoterapi (RT) veya radikal prostatektomi (RP) uygulanmış hastaların mevcut verilerini tarayarak, genel sağkalım (GSK) ve biyokimyasal nüksüz sağkalım (BNSK) oranları ile tedavi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Her iki kolda toplam 128 hasta vardı. Hastalar D'Amico risk sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmıştı. 82 hasta RP, 46 hasta da definitif RT ile tedavi edilmişti. RP kolunda radikal retropubik prostatektomi +/- pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) yapılmışken, RT kolundaki hastalara RT +/- hormonoterapi (HT) uygulanmıştı. Ortalama takip süresi 45.8 ay iken, ortalama tanı yaşı RP kolunda 64.6±7 yıl, RT kolunda 69.9±6.7 yıl idi. Düşük risk grubu hastaların 10 yıllık takiplerinde biyokimyasal nüks tespit edilmedi. Orta risk grubu hastalarda biyokimyasal nüks açısından tedavi kolları arasında fark tespit edilmezken, yüksek risk grubunda RT kolunun istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu saptandı (p=0,04). Tedavi kollarına göre GSK oranları RP için % 94.8 ve RT için % 86.3 olarak bulundu (p=0,019). Risk grupları açısından işlem türüne göre GSK analizi yapıldığında RP kolunda sağkalım oranı düşük, orta ve yüksek risk grubunda sırasıyla % 97.1, % 93.8, % 92.3 iken; RT kolunda sırasıyla % 81.8, % 92.9, % 90.5 idi (p>0,05). Tedavi kollarına göre BNSK oranları RP için % 97 ve RT için % 90.9 olarak bulundu (p>0,05). Risk grupları açısından işlem türüne göre BNSK analizi yapıldığında RP kolunda sağkalım oranı orta ve yüksek risk grubunda sırasıyla % 92.3, % 95.2 iken; RT kolunda % 79.6, % 81.6 idi (p>0,05).

Definitif RT'nin risk gruplarına göre biyokimyasal nüks gelişme oranı üzerindeki etkisi incelendiğinde yüksek risk grubu hastalarda daha başarılı olduğu görüldü. RP'nin ise sadece işlem türüne göre GSK oranı açısından daha üstün olduğu saptandı. BNSK ve GSK oranları incelendiğinde her iki kolda risk grupları açısından anlamlı fark yoktu. RT kolundaki hastaların yaş ortalamaları ile komorbid hastalık oranlarının yüksek olması, grupların homojen dağılmamış olması ve 3 boyutlu konformal RT (3D-CRT) ile daha etkin yüksek RT dozlarına çıkılamamış olması RT kolunun dezavantajlarıydı. Sonuç olarak; RT'nin daha etkin olduğu yoğunluk ayarlı RT (IMRT) gibi tedavi teknikleri ile, multidisipliner yaklaşıma katkı sağlayacak daha uzun takip süreli karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, definitif radyoterapi, radikal prostatektomi

ABSTRACT

Evaluation of Response To Prostate Cancer Treatment in Patients With Radiotherapy or Surgery

Prostate cancer is the most common non-cutaneous cancer in men. Nowadays by the progress of diagnosis and screening methods, detection of disease becomes possible in early stages.

In this study, we aimed to compare efficacy of treatment methods using overall survival (OS) and biochemical recurrence free survival (BRFS) rates by scanning available data of patients who were treated with definitive radiotherapy (RT) or radical prostatectomy (RP) with diagnosis of prostate cancer between 2005-2015 at the Hospital of Atatürk University Faculty of Medicine. There were totally 128 patients in both arms. Patients were categorized according to D'Amico risk classification as low, intermediate and high. 82 patients were treated with RP and 46 patients were treated with definitive RT. RT +/- hormonal therapy (HT) had been applied in RT arm as radical retropubic prostatectomy +/- pelvic lymph node dissection (PLND) in RP arm. Mean follow-up time was 45.8 months as average age at diagnosis was 64.6 ± 7 years in RP arm, it was 69.9 ± 6.7 years in RT arm. Biochemical recurrence was not detected in 10 years follow-up duration of the patients in low-risk group. While there was no difference between the treatment arms in terms of biochemical recurrence in the intermediate risk group patients, it was detected that RT arm was significant better statistically in the high risk group ($p=0,04$). According to treatment arms, OS rates were found as % 94.8 for RP and % 86.3 for RT ($p=0,019$). According to treatment types in terms of risk groups, survival rates of low, intermediate and high risk group in RP arm were % 97.1, % 93.8, % 92.3, in RT arm were % 81.8, % 92.9, % 90.5, respectively, as OS was analysed ($p>0,05$). According to the treatment arms, BRFS rates were found as % 97 for RP and % 90.9 for RT ($p>0,05$). According to the treatment types in terms of risk groups, survival rates of intermediate and high risk group in RP arm were % 92.3 and % 95.2, in RT arm were % 79.6, % 81.6, respectively, as BRFS was analysed ($p>0,05$).

It was seen that definitive RT was more successful in high risk group patients as biochemical recurrence rate was examined according to risk groups. RP was found to be superior in terms of OS rate just according to the treatment types. As BRFS and OS rates were examined, there was no significant difference between the two arms in terms of risk groups. Disadvantages in the RT arm were high age-average of patients, high rates of comorbid disease, nonhomogenous distribution of the groups and inability to achieve more effective RT doses with 3 dimensional conformal RT (3D-CRT). As a result; longer follow-up comparative studies that will contribute to multidisciplinary approach is needed as RT is more effective with the therapeutic techniques such as intensity modulated RT (IMRT).

Keywords: Prostate cancer, definitive radiotherapy, radical prostatectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel olarak prostat kanseri erkeklerde en sık görülen non-kutanöz kanserdir. Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı erkek nüfusunda önemli bir sağlık sorunudur (1). 1990'lı yıllardan bu yana gerek serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin tarama amaçlı kullanılabilmesi, gerekse görüntüleme tetkiklerindeki gelişmeler prostat kanserinin daha genç yaşlarda ve erken evrede tespit edilmesine olanak sağlamıştır. Prostat kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ortalama tanı yaşı 70 olmakla birlikte, 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme sıklığı 1/10.000 iken, 40 ile 59 yaşları arasında bu oran 1/103, 60 ile 79 yaşları arasında 1/8'dir (2, 3).

Serum PSA düzeyi, gleason skoru (GS) ve tümör evresine göre prostat kanseri farklı risk gruplarına ayrılmakta ve tedavi bu risk gruplarına göre yapılmaktadır. Çoğunlukla tanı anında hastalık organa sınırlı olup, çok az bir kısmında metastatik evrede tespit edilmektedir (4).

Prostat kanseri tanılı hastaların genelde ileri yaşta olması ve uygulanacak olan tedavilere bağlı görülebilecek yan etkiler dikkate alındığında, hastalara hangi tedavi seçeneğinin önerileceği önem arz etmektedir. Biz de çalışmamızda RP veya definitif RT uygulanan hastaların tedavi sonuçlarını değerlendirerek, risk gruplarına göre tedavi etkinliklerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde 2012 yılında yaklaşık 1,112,000 hastaya prostat kanseri tanısı konduğu tahmin edilirken, bu sayının 307,000'den fazlasının ölümlerle sonuçlandığı bildirilmektedir (5). Türkiye'de erkeklerde prostat kanseri, görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (6).

Günümüzde 7 erkekten 1'i (% 15,3) prostat kanseri tanısı alırken, 38 erkekten 1'i (% 2,6) prostat kanseri nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Siyah ırkta beyaz ırka oranla daha fazla prostat kanseri gözlenmektedir. Asya'da yaşayan topluluklarda prostat kanseri insidansı Amerika'ya oranla oldukça düşüktür. Yaş ilerledikçe prostat kanseri görülme sıklığının arttığı gözlenmektedir (7).

2.2. Anatomi

Prostat bezi erkek genitoüriner sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Oval şekilli, yuvarlak uçlu olup yaklaşık 4 cm genişliğinde, 3 cm uzunluğunda ve 2 cm kalınlığında fibromusküler yapıda bir organdır. Gerçek bir fibröz kapsülü yoktur, ancak nörovasküler yapılar ihtiva eden visseral fasya ile çevrilidir. Bu fasya prostata sıkıca yapışarak fibromusküler septalarla organı loblara ayırmıştır. Derin pelviste yerleşmiş olup, simfizis pubisin arkasında ampulla rectinin önünde bulunmaktadır. Prostatın tabanı mesane boynuyla, tepesi ise membranöz üretra ile devamlılık göstermektedir. Ağırlığı gençlerde yaklaşık 8 gr olmakla birlikte, ileri yaşlarda benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı olarak 40 gr ağırlığa ulaşabilmektedir (8, 9).

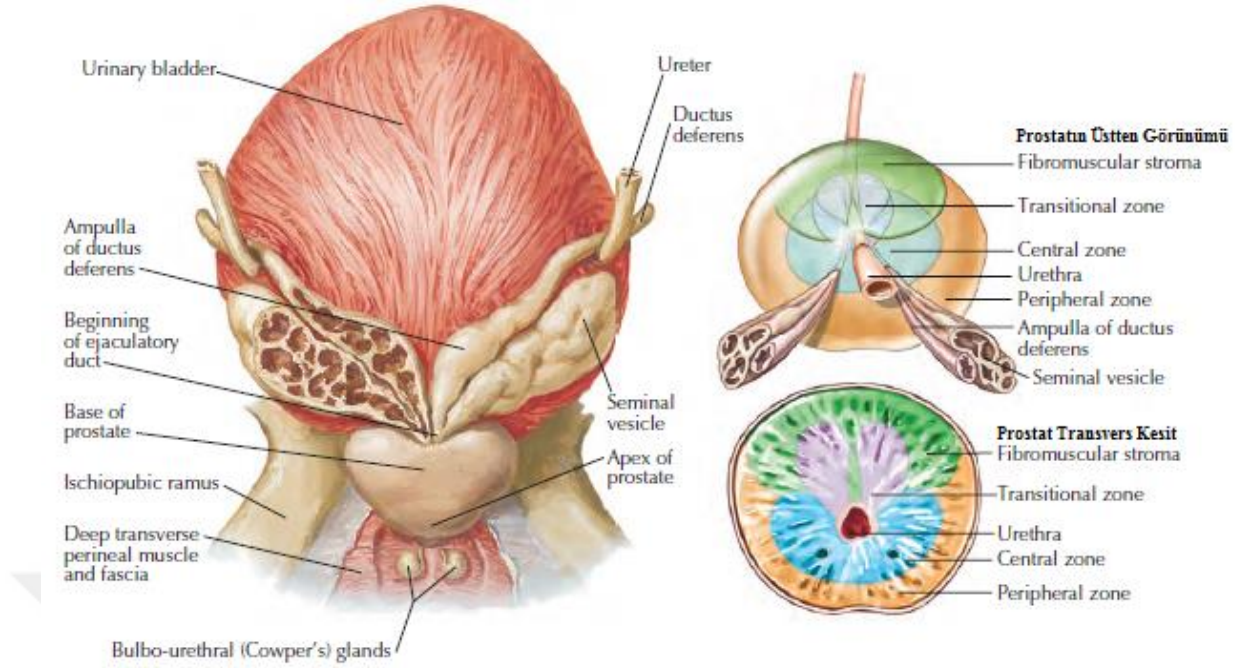
Komşuluğunda rektum, mesane, dorsal ve periprostatik venöz kompleks, pelvik pleksus ve kavernoöz sinirler mevcut olup içerisinden prostatik üretra geçmektedir. Anterior yüzü simfizis pubisten 2 cm kadar uzaklıkta olup, retzius adı verilen bu boşlukta zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ile gevşek bağ dokusu

bulunur. İnfrolateral yüzlerin levator ani kasıyla komşuluğu olup arada prostatik kılıfla sarılı zengin ven pleksusu (lateral pleksus) bulunmaktadır. Posterior yüz rektum ampullasından, prostatik kapsül ve denonvillier fasyası aracılığıyla ayrılmaktadır. Denonvillier fasyası prostat kanserinin rektuma invazyonu açısından bir bariyer görevi görmektedir. Prostatın posterosüperiorunda yerleşmiş olan seminal veziküller, bilateral duktus deferenslerle birleşerek ejakülatuar kanalı oluşturmaktadır. Bu kanal prostatik üretrada bulunan verumontanuma açılır (10, 11).

2.2.1. Zonal Anatomi

Günümüzde halen kullanılan, biyolojik ve histolojik olarak tanımlanmış olan anatomik sınıflandırma, John E. McNeal tarafından önerilmiştir (12). Bu sınıflamaya göre prostat dokusu glandüler yapılar (santral zon, periferik zon ve transizyonel zon) ve non glandüler yapılar (anterior fibromüsküler stroma, preprostatik sfinkter) olarak ayrılmıştır.

Rektal muayenede (RM) palpe edilen periferik zon, prostatın posterior ve lateral kısımlarını içerir. Prostatik glandüler dokunun % 75'lik kısmını oluşturur ve çoğunlukla adenokarsinomlar bu zondan gelişir. Santral zon, prostatik glandüler dokunun % 25'lik kısmını oluşturur. Bu zon kanser ve diğer hastalıklara karşı nispeten direçlidir. Transizyonel zonun kanalları prostatik üretranın posterolateral kısmına açılır. İleri yaşlarda BPH'nin bu zondan gelişiyor olması klinik açıdan önemlidir. Prostatın anterior kısmında yer alan anterior fibromüsküler stroma detrusor kasından köken alırken, retrograd ejakülasyonu önleyen preprostatik sfinkter ise düz kas yapısında olup üretrayı sarar. Zonal anatomi T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gözlenebilmektedir (10, 13, 14).



Şekil 2.1. Prostat Bezinin Anatomik Görünümü (15).

2.2.2. Arteriyel Beslenme

Prostatın beslenmesi, internal iliak arterden köken alan internal pudental ve orta rektal arter ile inferior vezikal arterin dalları tarafından sağlanmaktadır. Bu damarlar, prostatovezikal bileşkedan apekse kadar posterolateral bir hat boyunca organı perfore ederler. Üretral ve kapsüler olmak üzere iki dal verirler. Üretral arter, saat 5 ve 7 hizasında prostatovezikal bileşkenin posteriorundan giriş yapar. Kapsüler arter ise nörovasküler demet içinde posterolateral ve inferiordan ilerleyerek prostata uzantılar verir (8, 9).

2.2.3. Venöz Beslenme

Prostatın venleri, venöz pleksus içinde seyrederek ve internal iliak venlere drene olurlar. Prostatik venöz pleksus ile vertebral venler arasında birçok bağlantı mevcuttur. Bu durum prostat kanserinin vertebral ve pelvik kemiklere olan metastazını açıklamaktadır (8, 9, 16).

2.2.4. Lenfatik Drenaj

Prostatın lenfatikleri başlıca internal iliak, sakral ve obturator lenf nodlarına drene olmaktadır. Posterior yüzde bulunan lenfatik damar vezikal lenfatik damarlarla birlikte eksternal iliak nodlara, anterior yüzde bulunan lenfatik damar ise membranöz üretrayı drene eden damarlara katılarak internal iliak nodlara drene olurlar (8).

2.2.5. Prostat İnnervasyonu

Prostat, pelvik pleksus tarafından innerve edilir. Sinirler en çok preprostatik sfinkterde, daha az anterior fibromusküler stromada, en az ise periferik zon'da yoğunlaşmıştır. Nörovasküler demet prostat, seminal vezikül (SV), prostatik üretra, ejakülatuar kanallar, corpora kavernoza, korpus spongiosum membranoza, penil üretra ve bulboüretal bezleri innerve eden otonom sinirleri içerir. Pelvik pleksustan kaynaklanan kavernöz sinirler nörovasküler demet içinde yer alır ve prostatın innervasyonuna katılırlar. Nörovasküler demet RP sırasında zarar görürse impotans gelişebilir. Sinirlerin prostata giriş bölgeleri transkapsüler tümör yayılımını kolaylaştırmaktadır (8, 11).

2.3. Embriyoloji ve Histoloji

Embriyonel hayatta, blastula evresinden sonra gastrula evresi başlamaktadır. Bu evrede embriyonun sefalokaudal ve lateral katlanmasının sonucu olarak endodermin bir bölümü primitif gut'u oluşturur. Yolk sac ve allantois ise embriyonun dış kısmında kalır. Primitif gut foregut, midgut ve hindgut olmak üzere 3 kısma ayrılır. Transvers kolonun sol 1/3'ünden cloacal membrana kadar olan kısım hindgut'tan gelişmektedir. Hindgut bir ektodermal-endodermal membran olan cloacal membran ile sonlanır. Hindgut'un endodermi mesane ve üretrayı oluşturur. Hindgut'un terminal kısmı posteriorda primitif anorektal kanala, anteriorda ise primitif ürogenital sinüse dönüşür. 7. haftanın sonunda cloacal membranın rüptüre olmasıyla birlikte, anal kanal ve ürogenital sinüs açılır. Ürogenital sinüsün pelvik kısmından prostatik üretra ve membranöz üretra gelişir. 3. ayın sonunda prostatik üretranın epitelyumu proliferasyon olarak mezenkimi penetre eder. Böylelikle meydana

gelen tomurcuk yapı erkeklerde prostat bezini oluşturur. Kadınlarda ise üretranın baş kısmı üretral ve paraüretral bezleri oluşturur. Seminal veziküller, duktus deferens, epididimis ve ejakülatuar kanallar mezonefrik kanalların (wolfian kanallar) kalıntılarıdır (17). Prostatın santral zonunun wolfian kanallarından geliştiği, diğer zonların ise ürogenital sinüsten geliştiği düşünülmektedir (8).

Prostat bezi, fibromusküler stroma içinde yerleşmiş yaklaşık 30-50 tane tübüloasiner bez yapısında toplayıcı kanaldan oluşmaktadır. Bu kanal yapıları birleşerek, ejakülasyon sırasında düz kasların kasılmasıyla birlikte prostat sıvı içeriğini prostatik üretraya boşaltırlar. Prostat bezinin glandüler yapıları ihtiva eden transizyonel, santral ve periferel zonları bulunmaktadır. Tübüloasiner bezler basit veya psödostratifiye epitel ile döşelidirler. Bu bez yapıları glikoprotein, enzim ve prostaglandin içeren bir sıvı üretirler. Klinik açıdan önemli olan serin proteaz yapıdaki PSA, semenin yumuşamasını sağlar. Prostatit veya prostat kanseri durumlarında bezlerin mukozal yapılarının bozulmasına bağlı olarak PSA düzeyi artmaktadır (18).

2.4. Fizyoloji

Steroid hormon yapısında olan androjenler maskülinizan etkilere sahiptirler. Başlıca androjenler testesteron, dihidrotestesteron (DHT) ve androstenediondur. Fetal hayatta testesteron üretimi plasentadan salınan human koryonik gonadotropin (hCG) tarafından kontrol edilir. Testesteron üretimi, doğumdan sonra puberteye kadar olmamakla beraber puberteden sonra hipotalamo-hipofizer aks tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatan hormonun (GNRH) hipofiz bezinin anterior kısmını uyarması ile gonadotropik hormonlar salgılanır. Bu hormonlardan biri olan luteinizan hormon (LH) testislerden testesteron salgısını uyarırken, diğer hormon olan folikül stimulan hormon (FSH) ise spermatogenezi uyarır. Testiste seminifer tübüller arasında yerleşmiş olan leyding hücreleri tarafından üretilen testesteron, hedef organlarda daha etkin formu olan DHT'a dönüşür (19). DHT sitoplazmik protein reseptörlere bağlanır. Sitoplazmik protein reseptörler hücre çekirdeğindeki reseptörleri etkileyerek DNA-RNA

transkripsiyonunu başlatır. Bu durum prostatik hücrelerde protein sentezi artmasına, böylece prostat bezinin büyüme ve gelişmesine sebep olur (19, 20).

Prostat bezinden salgılanan sıvı içerisinde kalsiyum, sitrat, fosfat, pıhtılaşma enzimleri ve fibrinolizin bulunmaktadır. Prostatik kapsülün kasılmasıyla birlikte prostat sıvı içeriği semene katılır. Semen prostat bezinden, seminal veziküllerden, bulboüretal bezlerden gelen sıvılar ile vas deferensten gelen sıvı ve spermi içerir. Spermiler alkali sıvıda daha uygun hareket edebildikleri için, vas deferensten gelen sıvı ve vajinal sekresyonların oluşturduğu asidik ortam prostatik sıvı sayesinde alkali hale dönüşmektedir. Böylece fertilizasyon kolaylaşmaktadır (19).

2.5. Etiyoloji

Birçok çalışmada prostat kanseri ile ilişkili kişisel ve çevresel faktörlerin varlığı tanımlanmıştır. Ancak hangi faktörün prostat kanser oluşumunu başlattığı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte ailesel geçiş, hormonal faktörler, ileri yaş, etnik köken, sigara içme, yağdan zengin diyet, BPH, prekanseröz lezyonlar, obezite ve mesleki maruziyet (kadmiyum) risk faktörleri arasında sayılabilir (21).

2.5.1. Herediter ve Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar ve genetik analizler sonucunda ailesel faktörler ile prostat kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 1. derece akrabasında prostat kanseri olanlarda prostat kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu belirlenmiştir (7).

Prostat kanseri % 5-15 oranında herediter geçişli olup, bu kişilerde prostat kanseri daha erken yaşlarda gözlenmektedir (22). Hastalığın gelişmesinde, ilerlemesinde ve biyokimyasal nüks gelişmesinde genetik faktörlerin de rol aldığı bilinmektedir. Prostat kanser spesifik mortalite ile ilişkili single nükleotid pleomorfizm (SNP) genleri tespit edilmiştir. Bu genlerden olan RNASEL geni herediter prostat kanser 1 lokusunda bulunmaktadır (23). Erken yaşta gözlenen ailesel prostat kanseri ile ilişkili BRCA1 ve BRCA2 genlerinin nodal tutulum, uzak metastaz ve kötü surveyden sorumlu oldukları gösterilmiştir (24).

2.5.2. Etnik Faktörler

Prostat kanser insidansı, etnik kökenle ilişkili olup yapılan bir çalışmada Amerika'da yaşayan afroamerikan kişilerin, beyaz ırka oranla daha yüksek prostat kanseri insidansına sahip oldukları ve bu kişilerde gözlenen prostat kanserinin daha agresif ve mortal seyrettiği tespit edilmiştir. Afroamerikan kişilerde görülen yüksek risk nedeninin çevresel, hormonal ve genetik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (25, 26).

2.5.3. Hormonal Faktörler

Hormonal faktörlerin prostat kanseri oluşumunda önemli bir yeri vardır. Hayvan deneyleri sonucunda, kronik testosteron maruziyetinin prostat kanseri oluşumuna yol açtığını belirlenmiştir. Kişiler arasında serum androstenedion, DHT, sex hormon-binding globulin ve testosteron düzeyinin değişkenlik göstermesi prostat kanseri oluşumundaki etnik farklılıkları da açıklamaktadır (21).

SNP genleri androjen biyosentez yolunu etkilediğinden ırklar arasında prostat kanser insidansı ve seyri açısından farklılıklar oluşmaktadır. 2p23 kromozomunda lokalize 5 α -redüktaz tip 2 (SRD5 α 2) geni prostat dokusunda testesterondan DHT'a dönüşü kontrol etmektedir. DHT, androjen reseptörlerine bağlanıp hücre siklusunu etkileyerek karsinogenezi başlatmaktadır (27). 5 α -redüktaz inhibitörlerinin kullanılmasıyla prostat kanser insidansının azalması, androjenlerin kanser oluşumundaki etkinliğini gözler önüne sermektedir (28).

2.5.4. Diyet

Prostat kanseri insidansının etnik, çevresel ve coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermesi, beslenme alışkanlıklarındaki farklılıkların bu duruma neden olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle poliansatüre yağdan zengin diyet ile prostat kanseri insidansı ve mortalitesi arasında kuvvetli bir bağ olduğu bilinmektedir (29). Hem androjen sentezinin artması, hem de yağ peroksidasyonu ve oksidatif strese bağlı olarak gelişen inflamatuvar süreç prostat kanseri oluşumunu tetikler (30).

Kırmızı et tüketimi prostat kanseri oluşma riskini artırırken, domates gibi likopenden zengin gıda tüketimi bu riski azaltmaktadır (21).

Vitamin D steroid hormon ailesinden bir vitamindir. Vitamin D'nin hormonal formu olan 1-25 dihidroksivitamin D'nin prostat kanseri üzerine antiproliferatif ve antidiferansiye etkilerinin olduğu gösterilmiştir (29).

2.5.5. Prekanseroz Lezyonlar

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve atipik küçük asiner proliferasyon'un (ASAP) prostat kanseri için prekürsör lezyonlar olduğu düşünülmektedir. ASAP prostat biyopsilerinin % 1-2'sinde görülürken, ASAP tespit edilen hastaların bir çoğunun (% 47) tekrarlayan biyopsilerinde prostat adenokarsinomunun geliştiği bildirilmektedir (31-33).

PIN low ve high grade olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda prostat biyopsilerinde PIN tespit edilen hastaların, daha sonraki biyopsilerinde prostat kanseri geliştiği tespit edilmiştir. Özellikle high-grade PIN tespit edilen kişilerde prostat kanseri gelişme riski daha yüksektir (34).

Yine yapılan bir çalışmada prostatik adenokarsinom tespit edilen vakaların yaklaşık % 97'sinin biyopsilerinde alfa-metilasil coa rasemaz (AMACR) pozitif olarak tespit edilmiştir. Buna ilaveten AMACR ekspresyonunun prekürsör lezyonlardan olan high-grade PIN'de de artmış olması ve benign prostatik lezyonların büyük bir kısmında tespit edilmemesi AMACR'nin prostat karsinogenezinin erken dönemindeki rolünü göstermesi açısından oldukça önemlidir (35).

2.5.6. Diğer Etyolojik Faktörler

Sigara içme, prostat kanseri hastalarında hastalığın rekürrens ve hastalığa bağlı ölüm riskini artırmaktadır. Obezite, high grade prostat kanseri gelişme riski ile

ilişkilidir. Yine prostat kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yolu önemli bir yer tutmaktadır (7).

2.6. Patoloji

Prostat bezinde en sık görülen tümör adenokarsinomdur (% 95). Adenokarsinomlar % 70 oranında periferel zondan gelişirler (36). Adenokarsinomlar bir takım hücresel özelliklere (çekirdek içeriği, pleomorfizm, bez yapısı, stroma invazyonu gibi) göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılmaktadırlar (10).

RP spesmenlerinde kanser genellikle multifokal yerleşimlidir. Tümör odağının mikroskopta büyük büyütmede görülebilmesi için çapı en az 5 mm olmalıdır. Stromal desmoplazi ve inflamasyon nedeniyle sarı-beyaz renkte gözlenir. Mikroskobik görüntülemelerde küçük asiner hücre proliferasyonu vardır. Bez yapıları düzensizleşmiş, çekirdek ve çekirdekçik büyümüştür. Bazal hücre tabakası adenokarsinom tanısında kritik öneme sahiptir. Çünkü benign bez yapılarının periferinde bazal hücre tabakası tümör içermez. Maligniteden şüphelenilen durumlarda bazal hücre tabakası korunmuşsa, bazal hücre belirteçlerinden AMACR ve P63'ten prostat kanseri tanısı koymakta yararlanır. Asiner lümende bulunan asidik müsin, eozinofilik kristaller ve mikrovasküler invazyon yararlanılabilecek diğer histolojik özelliklerdir (21).

Sarkom, lenfoma, müsinöz karsinom, küçük hücreli karsinom ve transizyonel hücreli karsinom prostat kanserinin nadir görülen morfolojik varyantlarıdır (21, 36).

2.6.1. Gleason Dereceleme Sistemi

Gleason sistemi prostat kanseri için dünya genelinde standart olarak kabul edilmiş dereceleme sistemidir. Bu sistem mikroskopta küçük büyütmede gözlenen bez yapılarının farklılaşma derecesi ve tümörün büyüme paterni temel alınarak oluşturulur (37).

Tümörün büyüme paternleri agresiflik düzeyine göre 1 den 5'e kadar numaralandırılır. 1 en iyi, 5 ise en kötü farklılaşma derecesini gösterir. En sık görülen birincil patern (Gleason 1-5) ve ikincil patern (Gleason 1-5) belirlenir. Birincil ve ikincil paternler toplanarak GS oluşturulur. İki paternin toplanması nedeniyle GS 2- 10 arasında bir değer olur. Eğer sadece bir patern gözlenirse, birincil ve ikincil paternler aynı kabul edilerek GS oluşturulur. Ancak yarıdan fazla prostat kanserinde 2 veya daha fazla patern gözlenir (21, 36).

Tablo 2.1. Gleason Skoru ve Grade Grupları (7)

Gleason Skoru	Grade Grup
≤ 6	1
3+4=7	2
4+3=7	3
8	4
9-10	5

2.7. Semptomlar

Prostat kanseri sıklıkla periferel zondan gelişmektedir. Bu nedenle erken evrede herhangi bir semptom vermeyebilir. Ancak tümörün transizyonel zondan gelişmesi veya periferel zondaki bir tümörün prostatik üretraya doğru yayılması, kesik tarzda idrar yapma, sık idrara çıkma, noktüri, dizüri, tam boşalamama hissi şeklinde obstrüktif tarzda bulgulara yol açabilir. Prostatik üretra veya mesane trigonunun tutulduğu olgularda hematüri, hidronefroz, böbrek fonksiyon bozukluğu ve elektrolit dengesizliği gözlenebilir. Hastalığın ekstraprostatik yayılımı rektum komşuluğu dolayısıyla kabızlık, hematokezya, ishal ve karın ağrısı şeklinde bulgu verebilir. Ürogenital diyaframın invazyonunda perineal ağrı, kemik metastazının geliştiği durumlarda ağrı, patolojik fraktürler ve spinal kord basısına bağlı motor ve duyu kaybı, idrar ve fekal inkontinans gibi bir takım nörolojik defisitler meydana gelebilir. Pelvik lenf nodu invazyonunda lenfatik drenajın bozulmasına bağlı olarak alt ekstremitelerde ödem gelişirken, yaygın metastatik hastalık varlığında cushing sendromu, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı gibi paraneoplastik sendromlar ve

anemi, dissemine intravasküler koagulopati gibi hematolojik semptomlar gözlenebilir (7, 11, 21).

2.8. Klinik Tanı

Sıklıkla RM esnasında ve/veya PSA düzeyindeki anormal bulgular ile prostat kanserinden şüphelenilmektedir. Kesin tanı, prostat biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda ortaya konulmaktadır (1).

2.8.1. Fizik Muayene

Prostat kanseri genellikle periferel zondan geliştiği için lokal ileri, hatta metastatik evreye kadar asemptomatik olabilir. Bu nedenle prostat kanserinin erken tanısında RM önemli bir yer tutmaktadır. Yaklaşık % 25-50 kişide RM'de gözlenen düzensizlik ile biyopsi yapılması sonucu kanser teşhisi konulmaktadır. RM yaklaşık % 70 sensitif, % 50 spesifiktir (10).

PSA yüksekliğinden şüphelenilerek yapılan incelemeler sonucunda kanser tanısı konulan hastaların % 40 kadarında prostat bezi nonpalpabldır (38). Bununla beraber prostat kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık % 25 kadarında ise normal PSA düzeyi izlenmesi nedeniyle RM ve PSA'nın birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (10).

2.8.2. Laboratuvar Bulguları

2.8.2.1. Prostat Spesifik Antijen

PSA prostat bezinin asiner ve duktal hücrelerinden üretilen serin proteaz yapıda bir enzimdir. Human kallikrein gen ailesinden olup 19. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. PSA esas olarak human kallikrein proteaz 3 olarak bilinmektedir. Human kallikrein 1 (Pankreas/renal kallikrein; hK1) ve human kallikrein 2 (hK2) bu ailenin diğer üyeleridir. hK1 %60, hK2 ise % 78 oranında PSA ile homolog özellik gösterirler. PSA seminal veziküllerden salgılanan

proteinlerden seminogelin 1 ve 2'yi hidrolize ederek seminal koagulumu yumuşatır (2, 7).

Serumda tespit edilen PSA düzeyi prostatın benign (BPH, prostatit gibi) ve malign durumlarında artmaktadır. Bu nedenle PSA kansere spesifik değildir. PSA'nın büyük bir kısmı alfa 1-antikimotripsin kompleksine bağlı olarak bulunurken, daha az kısmı serbest halde bulunur. Serum PSA'nın ortalama yarılanma süresi yaklaşık 2,2-3,2 gün arasında değişir. RP sonrası 4-6 hafta içinde nadir PSA değerine (tedavi sonrası ölçülen en düşük PSA değeri) ulaşması beklenir. Prostatın parmakla muayenesi, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve sistoskopi yapılması durumlarında da PSA düzeyi yükselmektedir (21).

Serum PSA düzeyi yaş, prostat volümü ve etnik farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin prostat kanseri olmayan afroamerikan erkeklerdeki PSA düzeyi beyaz erkeklere göre daha yüksek tespit edilmiştir (39).

PSA için eşik değeri önceleri 4 ng/ml kabul edilirken son zamanlarda bir çok klinisyen biyopsi yapmak üzere eşik değerini 2.5-3 ng/ml kabul etmektedirler (7). 5 α -redüktaz inhibitörü olan finasterid'in prostat kanserine karşı koruyuculuğunun araştırıldığı Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışmasında, PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan ve RM'de herhangi bir anormallik saptanmayan 2950 erkekte alınan biyopsi sonucu incelenmiş, PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olanların yaklaşık % 15.2'sinde prostat kanseri tespit edilmiştir. PSA değeri 3.1 ile 4.0 ng/ml arasında ise 193 kişinin 52'sinde (% 26.9) kanser tanısı konulurken, yaklaşık % 25'inde yüksek gradeli tümör saptanmıştır. PSA düzeyi arttıkça prostat kanseri riski artmaktadır. Ancak PSA değerinin düşük olması prostat kanseri olmadığı anlamına gelmez (40).

2.8.2.2. PSA Dansitesi

BPH durumunda serum PSA düzeyi yükselmektedir. RM'si normal, PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerin BPH ve prostat kanseri ayrımı için PSA dansitesi kavramı oluşturulmuştur. PSA dansitesi (PSAD) serum PSA düzeyinin

TRUS ile saptanan prostat volümüne bölünmesiyle elde edilmektedir. PSAD için eşik değer 0,15 kabul edilmiştir. Bu değer üstü prostat kanseri, altı ise BPH olma ihtimalini artırmaktadır. Ancak PSA'nın yaşa bağlı olarak değişmesi ve prostat volümünün TRUS'u yapan kişiye bağlı olarak değişiklik gösterebilmesi bu ölçümün başlıca sorunları arasında sayılmaktadır (2).

2.8.3. Görüntüleme

2.8.3.1. Transrektal Ultrasonografi

TRUS prostat kanseri tanısında ucuz olması ve gerçek zamanlı görüntüleme sağlaması nedeniyle sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (41). Benign ve malign lezyonların ayırımı için biyopsi alma, lokal evreleme ve brakiterapi uygulanacak durumlarda radyoaktif seed'lerin yerleştirilmesinde TRUS'tan yararlanılmaktadır. Prostat kanseri sıklıkla periferel zonda ultrasonografik olarak hipoekoik görünürken, % 20 oranında izoekoik görünebilir (21). Histopatolojik tanı için yaklaşık 10-12 biyopsi alınması önerilmektedir (42).

2.8.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Prostat kanserinde bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle prostat bezinin boyutunu ve metastatik pelvik lenf nodlarının varlığını belirlemede kullanılmaktadır. Radyoterapi planlaması yapılırken de BT'den yararlanılmaktadır (10).

2.8.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG'deki teknolojik gelişmelerle birlikte prostat bezinin morfolojik yapısının belirlenmesinde 1,5 veya 3 tesla konvansiyonel MRG'lerin T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemelerinden yararlanılmaktadır. Ayrıca endorektal koil kullanımı prostat kapsülünü değerlendirmede ve prostat kanserini tespit etmede oldukça faydalı bilgiler sunar (43).

T1 ağırlıklı görüntülemeler lenf nodu tutulumu, kemik metastazını belirleme ve biyopsi sonrası hemorajiyi değerlendirmede faydalıdır (41). Biyopsi sonrası hemorajiye bağlı artefaktları en aza indirmek amacıyla, biyopsiden en az 4-6 hafta sonra MRG yapılmalıdır. Prostat kanseri tipik olarak periferel zonda T2 ağırlıklı görüntülemelerde yüksek intensiteye sahip normal dokuyla çevrili düşük intensite özelliği gösterir (21). Ancak bu hipointens görünüm skar, prostatit ve hiperplazi durumlarında da olabileceğinden kansere spesifik değildir (44). Tümörün kapsül yapısını bozması ve düzensiz bir çıkıntı oluşturması ekstra prostatik yayılımı, seminal veziküllerdeki asimetrik sinyal azalması ise SV invazyonunu desteklemektedir (21). PSA yüksekliği olan hastada TRUS eşliğinde yapılan biyopsi ile tanı elde edilemiyorsa MRG eşliğinde biyopsi alınması önerilmektedir (45).

Dinamik kontrast MRG (DK-MRG) prostat kanserinde yeni damar oluşumunu gösterir (21). Yapılan çalışmalarda DK-MRG'nin güvenilir bir şekilde tümöral dokuyu sağlam prostat dokusundan ayırt ettiği gösterilmiştir (46). Difüzyon ağırlıklı MRG (DA-MRG) ile hücre içindeki su moleküllerinin hareketlerinden kaynaklanan görüntüler elde edilmektedir. Genellikle kanser hücrelerinin yoğun dansiteleri nedeniyle bu hücrelerdeki difüzyon normal hücrelere oranla daha kısıtlıdır (21). Hücresel metabolizmayı değerlendiren MRG spektroskopisi ise prostat kanserini benign intraglandüler değişikliklerden ayırmada kullanılır. Azalmış sitrat piki ve artmış kolin/kreatin piki prostat kanseri varlığıyla ilişkilidir (47).

Son yıllarda gündeme gelen multiparametrik MRG kullanımının, prostat kanseri tanısında ve evrelemede katkısı olmuştur. Multiparametrik MRG T2 ağırlıklı görüntülerle birlikte en az iki adet fonksiyonel MRG (DK-MRG, DA-MRG, MRG spektroskopisi) tetkikinin değerlendirilmesini içermektedir (21). Kagawa ve ark. BT-MRG füzyon görüntülerini kullanarak yaptıkları üç boyutlu konformal RT'de, MRG'nin prostat apeksini, nöromusküler demeti ve anterior rektal duvarı belirlemede BT'den daha üstün olduğunu göstermişlerdir (48).

2.8.3.4. Kemik Sintigrafisi

Prostat kanserinde kemik metastazlarının sık görülmesi nedeniyle özellikle yeni tanı yüksek risk grubu hastalarda alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği ve/veya kemik ağrıları varlığında kemik metastazından şüphelenilmelidir. Bu amaçla sıklıkla kemik sintigrafisinden faydalanılır (49). Kemik sintigrafisinin sensitivitesi yüksek olmakla birlikte; artrit, kemik kırıkları ve paget hastalığında da radyonüklid uptake'ı gözlenebilir. Şüpheli durumlarda tanıyı kesinleştirmek amacıyla BT ve MRG'den yararlanılabilir (21).

2.8.3.5. Pozitron Emisyon Tomografi

Birçok kanser türünde pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülerinden faydalanılmaktadır. Kanser hücrelerindeki artmış aktiviteye bağlı olarak hücrelere glukoz alımında artış olur. 18 F-florodeoksiglukoz (FDG) en çok kullanılan PET ajanı olmasına rağmen, prostat kanserinde sensitivitesi ve spesifitesi oldukça düşüktür. 18 F/11 C-asetat veya 18 F/11 C-kolin ajanlarının kullanıldığı PET görüntülerinin tümör evrelemede ve tedavi sonrası biyokimyasal nüksün değerlendirilmesinde, 18 F-FDG'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (50, 51).

2.9. Evreleme

Prostat kanseri klinik ve patolojik olarak evrelendirilmektedir. TNM evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) kurumları tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 2.2. AJCC 2010 TNM Evreleme Sistemi (52)

Klinik Evreleme
TX: Primer tümör değerlendirilememektedir.
T0: Primer tümöre ait kanıt yoktur.
T1: Görüntüleme yöntemleriyle veya palpasyonla klinik olarak belli olmayan tümör.
T1a: Tümörün rezeke edilen materyalin %5'inden daha azında bulunması.
T1b: Tümörün rezeke edilen materyalin %5'inden daha fazlasında bulunması.
T1c: Serum PSA yüksekliğine bağlı iğne biyopsisi ile tespit edilen tümör.
T2: Tümör prostata sınırlı.
T2a: Bir lobun yarısı ya da daha azını tutan tümör.
T2b: Bir lobun yarısından daha fazlasını tutan, ancak iki lobu tutmayan tümör.
T2c: Her iki lobu tutan tümör.
T3: Tümör prostat kapsülünü aşmıştır.
T3a: Ekstrakapsüler yayılım (tek ya da çift taraflı).
T3b: Seminal vezikül invazyonu.
T4: Tümör fikse veya seminal vezikül dışında eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları veya pelvik duvara invazyon.
NX: Rejyonel lenf nodları* değerlendirilememektedir.
N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur.
N1: Rejyonel lenf nodlarında metastaz mevcuttur.
M0: Uzak metastaz yoktur.
M1: Uzak metastaz mevcuttur.
M1a: Non-rejyonel lenf nodu tutulumu.**
M1b: Kemik metastazı.
M1c: Kemik metastazıyla birlikte veya hariç diğer organ metastazları.
Patolojik Evreleme***
pT2: Tümör prostata sınırlı.
pT2a: Tek taraflı, bir lobun yarısı ya da daha azını tutan tümör.
pT2b: Tek taraflı, bir lobun yarısından daha fazlasını tutan, ancak iki lobu tutmayan tümör.
pT2c: Her iki lobu tutan tümör.
pT3: Ekstraprostatik yayılım mevcut.
pT3a: Ekstraprostatik yayılım veya mesane boynuna mikroskopik invazyon.
pT3b: Seminal vezikül invazyonu.
pT4: Mesane, rektum invazyonu.
pNx: Rejyonel lenf nodları örneklenmemiştir.
pN0: Rejyonel lenf nodu metastazı yoktur.
pN1: Rejyonel lenf nodu veya nodlarında metastaz vardır.

*Rejyonel lenf nodları: Pelvik, hipogastrik, obturator, internal-eksternal iliak ve sarkal

**Non-rejyonel lenf nodları: Aortik (paraaortik, periaortik, lumbal), common iliak, femoral, supraklavikular, servikal, skalen ve retroperitoneal.

***Patolojik evrelemede T1 yoktur.

Histopatolojik Grade (53)

Gleason X: Gleason Skoru işlenemiyor.

Gleason \leq 6: İyi diferansiye

Gleason 7: Orta diferansiye

Gleason 8-10: Kötü diferansiye/ Undiferansiye

Tablo 2.3. Anatomik Evre -Prognostik Gruplar (53)

Grup	T	N	M	PSA	GLEASON
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason \leq 6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason \leq 6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA \geq 10 <20	Gleason \leq 6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason \leq 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason \leq 7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Herhangi bir PSA değeri	Herhangi bir Gleason değeri
	T1-2	N0	M0	PSA \geq 20	Herhangi bir Gleason değeri
	T1-2	N0	M0	Herhangi bir PSA değeri	Gleason \geq 8
III	T3a-b	N0	M0	Herhangi bir PSA değeri	Herhangi bir Gleason değeri
IV	T4	N0	M0	Herhangi bir PSA değeri	Herhangi bir Gleason değeri
	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir PSA değeri	Herhangi bir Gleason değeri
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir PSA değeri	Herhangi bir Gleason değeri

2.10. Tedavi

2.10.1. Aktif İzlem

60-75 yaş arası 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan veya düşük grade (GS \leq 6) hastalar ile T1c-T2a tümör varlığında lokal tedaviye alternatif olarak aktif izlem yapılabilir. Buna ilaveten 50-60 yaş arası hastalarda aynı özellikler ve düşük volüm varlığında (kor biyopsi < 3, herhangi bir kor biyopside tutulum < % 50) aktif izlem düşünülebilir. Hastaların yaşam beklentisi 10 yılın altında ise, prostat kanserine bağlı mortalite riski oldukça düşük olduğundan ve bu hastalar genelde

lokal definitif tedaviye uygun olmadıklarından aktif izlenmelidir. Hastalar 6 ayda bir PSA ve yıllık prostat biyopsisi ile aktif izleme alınmalıdır (21, 36).

2.10.2. Radikal Prostatektomi

İlk RP 1905 yılında Hugh Hampton Young tarafından yapılmıştır. Prostat kanserinin prostat bezine sınırlı olduğu durumlarda RP ve PLND'nun terapötik düzeyi oldukça yüksektir (10). RP iki şekilde uygulanır. Birincisi ve daha popüler olanı radikal retropubik prostatektomidir. Bu teknikte cerrah simfizis pubisin 2 cm yukarisından umblikusun 2 cm altına kadar gelecek şekilde bir insizyon yapar. Prostat çevre dokularla birlikte çıkarılır. Bu teknik lenf nodu diseksiyonuna olanak tanır. Cerrah ilk olarak lenf nodu diseksiyonu yapar ve frozen'a gönderir. Metastatik lenf nodu tutulumu yoksa prostat çıkarılır. Eğer metastatik lenf nodu tutulumu saptanırsa genellikle prostatın diseksiyonundan vazgeçilir. Bu tekniğin diğer bir avantajı ise erektil disfonksiyonu önlemek amacıyla nörovasküler demetin korunmasıdır. Diğer teknik transperineal yaklaşımdır. Genellikle tercih edilmemektedir. Perineal bölgeye insizyon yapılır. Daha az kanamanın olması ve obezlerde daha rahat uygulanabilmesi radikal retropubik prostatektomiye göre avantajlarıdır (11).

RP'ye bağlı morbidite çoğunlukla cerrahın tecrübesiyle ilgilidir. İntraoperatif komplikasyonlar sıklıkla kan kaybı, rektal ve üretral hasarı içermektedir. Postoperatif komplikasyonlardan olan impotans; yaş, preoperatif seksüel fonksiyon ve operasyon sırasında nörovasküler demetin korunması gibi faktörlerden etkilenmektedir. Günümüzde hızlı bir şekilde laparoskopik RP yaklaşımına geçilmektedir. Operasyona bağlı gelişen kan kaybı ve sonrasında gelişen ağrının azalması, ayrıca hospitalizasyon süresinin kısalması laparoskopik yaklaşımın avantajları arasında sayılabilir. Ancak pahalı olması bu yöntemin bir dezavantajıdır (33).

2.10.3. Kriyocerrahi

Kriyocerrahi tekniğinde ultrasonografi (USG) eşliğinde prostat bezi içerisine iğneler yerleştirilir. Burada amaç dokuyu çok düşük ısıya maruz bırakarak doku

ablasyonu sağlamaktır. Prostat dokusunu dondurmak için argon gazı, ısıtmak için de helyum gazı kullanılır (10). Tümör eradikasyonu için -40 derecede 3 dakikalık dondurma işlemi yeterli olmaktadır (54).

2.10.4. Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinin küratif tedavisinde RT önemli bir yere sahiptir. 1960 yılında megavoltaj teleterapi sisteminin kullanıma girmesiyle birlikte eksternal beam radyoterapi (EBRT) metastatik olmayan prostat kanseri tedavisinde standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Son 20 yılda EBRT alanında önemli gelişmeler oldu. Bu gelişmeleri 3D-CRT, IMRT, görüntüleme rehberliğinde RT (IGRT), stereotaktik vücut RT (SBRT) ve proton beam RT (PBRT) şeklinde belirtebiliriz. Benzer şekilde brakiterapi de lokalize prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Radyoterapi alanındaki teknolojik gelişmelerle birlikte prostat kanseri tedavisi daha etkin hale gelmiştir (21).

Üç boyutlu konformal RT'nin kullanıma girmesinden önce prostat kanserli hastalar konvansiyonel EBRT ile tedavi edilirdi. Konvansiyonel EBRT'de tedavi planı yapılırken anatomik yapılardan (kemik dokusu) yararlanılmaktadır. Modern görüntüleme tekniklerinin, özellikle BT ve MRG'nin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte hedef volümlerinin 3 boyutlu olarak belirlenmesi mümkün hale gelip hedef volümlere daha uygun doz dağılımı (konformal RT) sağlanmıştır (21).

3D-CRT yapılırken tedavi planında doz dağılımı 3 düzlemde meydana gelmektedir. Konformal RT'nin avantajı planlanan hedef volüme (PTV) daha iyi ve homojen doz dağılımı sağlamasıdır. Sağlıklı dokuların en iyi şekilde korunabilmesi amacıyla koruma blokları kullanılmaktadır. Koruma kişiye özel hazırlanmış bloklar ile yapılabildiği gibi, günümüzde lineer hızlandırıcılarda bulunan çok yapraklı kolimatörler (MLC) ile de yapılabilmektedir. 3D-CRT ile PTV'de daha homojen doz dağılımı elde edilmesi ve sağlıklı dokunun daha iyi korunabilmesi büyük ölçüde mümkün olabilmekle birlikte, bazı organların anatomik yerleşiminden ve riskli organlara yakınlığından dolayı istenilen dozlar uygulanamamaktadır (55). Smit ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, prostat kanseri tedavisinde konformal RT ile 70

Gy'in üzerine çıkıldığında riskli organlarda (ince bağırsak, mesane, rektum gibi) toksisite meydana geldiği bildirilmiştir (56).

IMRT tekniği ile daha fazla ışınlama alanı oluşturularak, hedef volümlere istenilen ölçüde RT uygulanırken, riskli organların maksimum seviyede korunması sağlanmaktadır. IMRT'nin 3D-CRT'ye üstünlüğü, daha yüksek dozlara çıkılabilmesi ve yan etkilerin daha az gözlenmesidir. 748 hastanın incelendiği RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) faz 3 çalışmasında, grade 2 ve üstü gastrointestinal toksisitenin 3D-CRT'ye göre IMRT'de belirgin derecede daha az görüldüğü tespit edilmiştir (21). IMRT tekniğine göre daha gelişmiş olan volümetrik ayarlı ark terapide (VMAT) hem MLC hem de gantry hareketlidir. Ancak diğer tekniklerde gantry sabittir. VMAT, IMRT'ye göre ışınlama süresi daha az, doz dağılımları ise daha iyi olan bir tekniktir. Görüntüleme yöntemlerinin RT'de kullanımı oldukça eski olmasına rağmen, IGRT yeni bir uygulamadır. Radyoterapi uygulanırken günlük fraksiyonlar arasında (inter-fraksiyon) veya tedavi sırasında (intra-fraksiyon) tedavi alanlarında yer değişiklikleri olabilmektedir. Bu yer değişikliklerinin görüntüleme yöntemleriyle tespit edilip düzeltilerek tedavinin yapılmasına IGRT denir (55).

Günümüzde düşük risk grubundaki hastalara 70-72 Gy, orta risk grubundaki hastalara 75-76 Gy ve yüksek risk grubundaki hastalara ise 80 Gy önerilmektedir (7).

Radyoterapi süresince ve sonrasında, tedaviye bağlı yan etkiler ve komplikasyonlar görülebilir. Genellikle halsizlik ve cilt reaksiyonları gözlenir. Diyare gelişmesi durumunda lopermide hydrochloride, proktit ve tenezm durumlarında steroid veya lokal anestezi suppozituarlar önerilir. Dizüri, sık idrara çıkma ve noktüri gibi üriner semptomlar geliştiğinde öncelikli olarak idrar yolu enfeksiyonu dışlanır; problemler obstrüksiyon kaynaklı ise alfa-blokerlerden faydalanılır. Hastalarda % 30-50 oranında impotans gelişebilir. Bu oranı azaltmak için tedavi planlaması yapılırken penil bulb korunmalıdır (3, 57).

2.10.5. Brakiterapi

1920 yılında radium implantı uygulaması şeklinde yapılan prostat brakiterapisi, 1960 yılından sonra radyoaktif altın seed'lerin kullanımıyla geliştirilmiştir. Monoterapi veya EBRT ile kombine bir şekilde yapılabilir (21).

Amerikan Brakiterapi Topluluğu'nun (ABS) önerileri doğrultusunda monoterapi düşük risk grubu (klinik T1-T2a, PSA \leq 10 ng/ml ve GS \leq 6) hastalara uygulanır. Dozimetrik ölçümlerin uygun yapılması halinde uzun dönem sonuçlarının iyi olacağı bilinmektedir. Orta risk grubunda ekstraprostatik yayılım, SV invazyonu veya bilinmeyen lenf nodu tutulumu gibi olumsuz faktörler olabilir. Düşük risk faktörlerinin (düşük volümlü hastalık, predominant patern 3, sadece bir tane olumsuzluk faktörü) olması halinde orta risk grubunda da monoterapi yapılabilir. RTOG 0232 çalışması ise en az bir tane olumsuzluk faktörünün olması durumunda monoterapi veya EBRT ile kombine tedavi yapılmasını önermiştir. Monoterapinin kötü sonuçlarının bildirildiği yüksek risk grubunda ise asıl tedavi EBRT ile birlikte HT'dir. EBRT ile kombine kullanımının, prostat kanserinde lokal kontrolü sağladığı ve metastazsız surveye katkısı olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (58).

Brakiterapi işlemi takiben idrar retansiyonu gelişebileceğinden işlem yapılacak hastaların önceden üriner obstrüksiyon bulguları açısından değerlendirilmeleri önemlidir. Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) <12 ve idrar akım hızı >15 ml/s olması idealdir (57).

Brakiterapi düşük doz hızında (LDR) ve yüksek doz hızında (HDR) olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Sıklıkla LDR brakiterapisinde iyot-125 ve paladyum-103, HDR brakiterapisinde ise iridyum-192 kullanılır. Genellikle HDR implantları LDR implantlarından daha az sıklıkta uygulanmaktadır (3, 57).

Brakiterapi uygulaması ile görülebilecek komplikasyonlar ağrı, dizüri, idrar retansiyonu, hematüri ve sık idrara çıkma şeklinde sayılabilir. Obstrüktif semptomlar hastaların % 10'unda gözlenir ve implanttan 6-12 ay içerisinde iyileşmesi beklenir. Hastaların % 1-5'inde rektal hasar gelişebilir (3)

2.10.6. Hormonoterapi

HT lokal ileri ve yüksek risk grubu hastalarda neoadjuvan, eş zamanlı ve adjuvan olarak RT ile birlikte veya ilerlemiş hastalıkta sistemik tedavi amacıyla kullanılmaktadır (53). Bir çok faz 3 çalışma HT'nin RT ile kombine olarak kullanılmasının genel sağkalım (GSK), kanser-spesifik sağkalım ve progresyonsuz hastalık üzerine olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir (7).

HT, cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) veya medikal kastrasyon (luteinizan hormon-salgılatan hormon (LHRH) agonist veya antagonistleri) şeklinde uygulanabilir. LHRH agonistleri hipofizer LHRH reseptörlerini aktive ederek geçici bir süre testesteron düzeyini artırır. Tek başlarına kullanıldıklarında kemik ağrıları, üriner sistem obstrüksiyonu ve nörolojik bulgularla karakterize alevlenme fenomeni gelişir. Bunu önlemek amacıyla LHRH agonisti kullanımından 7 gün önce androjen reseptör blokerleri kullanılmalıdır (59). LHRH antagonistlerinin kullanımında, hızlı bir şekilde androjen salınımı azaldığı için alevlenme fenomeni gözlenmemektedir. Medikal veya cerrahi kastrasyonun anti-androjenlerle birlikte kullanımına kombine androjen blokajı denir. Anti-androjenlerin tek başlarına kullanıldıklarında etkileri medikal veya cerrahi kastrasyona göre oldukça düşük olmaktadır. Bu nedenle anti-androjenler primer tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (53).

HT orta risk grubunda kısa dönem, yüksek risk grubunda ise uzun dönem kullanılmaktadır. Orta risk grubunda uzun dönem HT kullanımının faydası gösterilememiştir (53). RTOG 9202 çalışmasında yüksek risk grubu hastalara EBRT öncesi ve EBRT ile birlikte 4 ay HT uygulanmış. Daha sonra bir grup takibe alınırken, diğer gruba 2 yıla tamamlanacak şekilde HT uygulanmasına devam edilmiş. Bu hastaların 10 yıllık takiplerinde uzun dönem HT kullanımının yüksek risk grubu hastalarda surveye belirgin katkısının olduğu gözlenmiştir (60). Yine RP sonrası metastatik lenf nodu tespit edilmesi halinde adjuvan HT kullanılması önerilmektedir (61). Tanı anında metastatik olan hastalara başlangıç tedavisi olarak HT uygulanması altın standart kabul edilmekte ve 7 ay HT sonrası PSA değeri 4 ng/ml altına düşmesi, surveyin iyi olacağını göstermektedir (53).

HT kullanımına bağılı bir takım yan etkiler gözlenebilir. Bu yan etkiler alevlenme (flare) fenomeni, sıcak basması, cinsel işlev bozuklukları, anemi, lipit ve glukoz metabolizmasının bozulması ve osteoporoz şeklinde sayılabilir (59).

2.11. Risk Sınıflaması

D'Amico ve ark. tarafından 1998 yılında hastalar risk gruplarına göre sınıflandırılmıştır (62).

Tablo 2.4. D'Amico Risk Sınıflaması

Risk Grupları	PSA (ng/ml)	Gleason Skoru	Evre
Düşük Risk	<10 ng/ml	≤6	T1-T2a
Orta Risk	10-20 ng/ml	7	T2b
Yüksek risk	>20 ng/ml	≥8	T2c-T3a

2.12. NCCN'e Göre Tedavi Algoritması (53)

Düşük Risk Grubu (T1-T2a, GS ≤6, PSA< 10ng/ml)

Yaşam beklentisi ≥ 10 yıl ise:

- 1) Aktif İzlem
- 2) EBRT veya Brakiterapi
- 3) RP ± PLND:
 - a) Olumsuz faktörler* varsa EBRT veya takip
 - b) Lenf nodu metastazı varsa HT ± EBRT veya takip

Yaşam beklentisi <10 yıl ise: Takip

Orta Risk Grubu (T2b-T2c veya GS=7 veya PSA 10-20 ng/ml)

Yaşam beklentisi ≥10 yıl ise:

- 1) RP ± PLND:

- c) Olumsuzluk faktörleri* varsa EBRT veya takip
 - d) Lenf nodu metastazı varsa HT± EBRT veya takip
- 2) EBRT ± HT (4-6 ay) ± Brakiterapi veya sadece Brakiterapi

Yaşam beklentisi <10 yıl ise:

- 1) EBRT ± HT (4-6 ay) ± Brakiterapi veya sadece Brakiterapi
- 2) Takip

Yüksek Risk Grubu (T3a veya GS=8-10 veya PSA>20 ng/ml)

- 1) EBRT+ HT (2-3 yıl)
- 2) EBRT+ Brakiterapi ± HT (2-3 yıl)
- 3) EBRT + HT (2-3yıl) + Dosetaksel
- 4) RP ± PLND:
 - a) Olumsuzluk faktörleri* varsa EBRT veya takip
 - b) Lenf nodu tutulumu varsa HT ± EBRT veya takip

*Olumsuzluk Faktörleri: Cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu, ekstrakapsüler yayılım veya saptanabilir PSA.

2.13. Biyokimyasal Nüks

Prostat kanserinde küratif tedavi sonrası PSA yükselmesiyle karakterize biyokimyasal nüks gelişebilmektedir. Ancak hastaların takiplerinde, tedavi seçeneğine göre biyokimyasal nüks geliştiğini kabul etme kriterleri farklılık arz etmektedir.

2.13.1. RP Sonrası Biyokimyasal Nüks

PSA'nın ortalama yarılanma süresi yaklaşık 2,2-3,2 gün arasında değişmektedir. Başarılı bir cerrahi sonrası PSA değerinin 4-6 hafta içinde ölçülemez düzeye inmesi beklenir. PSA değerinin RP sonrası ≥ 0.2 ng/ml ve sonraki ölçümde > 0.2 ng/ml tespit edilmesi biyokimyasal nüks olarak kabul edilmektedir (63).

2.13.2. RT Sonrası Biyokimyasal Nüks

2006 yılında Phoenix’de Amerikan Radyasyon Onkolojisi Topluluğu (ASTRO) ve RTOG, EBRT sonrası biyokimyasal nüks tanımı için ortak bir görüş birliğine varmışlardır. HT alsın veya almasın EBRT sonrası PSA’nın nadir PSA’dan 2 ng/ml veya daha fazla yükselmesi biyokimyasal nüks olarak kabul edilmiştir. Hastaların en az 2 yıl takibi önerilmektedir (64).

2.14. Metastatik Prostat Kanseri

Son 10 yılda metastatik prostat kanserine yönelik yeni tedavi yöntemleri geliştirildi. Bunlar arasında anti-androjenik ilaçlar, sitotoksik kemoterapi, immünoterapi, kemiğe yönelik ajanlar, aşular ve radyofarmasötikler sayılabilir (21).

Özellikle kastrasyon dirençli prostat kanseri (CRPC) olgularında anti-androjen olarak abirateron ve enzalutamid kullanılmaktadır. Yine bu hastalarda dosetaksel ve kabazitaksel kullanılabilecek kemoterapötik ilaçlardır. Bir otolog kanser aşısı olan Sipuleucel-T immünoterapi amacıyla kullanılmaktadır. Çok sayıda metastatik kemik lezyonu olan hastalara sistemik radyofarmasötik (Radium-223, Strontium-89, Samarium-153) uygulaması düşünülebilir. Ayrıca ağrılı kemik metastazı varlığında palyasyon amaçlı RT uygulanabilir (21).

CRPC ve kemik metastazı varlığında ayda bir zoledronik asit (4 mg veya 8 mg) veya denosumab (120 mg) uygulaması kemik dokunun güçlenmesine katkı sağlayacaktır. Zoledronik asit veya denosumab uygulanırken, kalsiyum ve D vitamini kullanımı hastalara önerilmelidir. Zoledronik asit uygularken serum kreatin değeri göz önünde bulundurulmalıdır (53).

2.15. Radyoterapi Uygulaması

2.15.1. İmmobilizasyon-Simülasyon

En uygun RT planını oluşturabilmek için öncelikli olarak hastanın simülasyonuna gerekli önem verilmelidir. Simülasyon supin veya prone pozisyonunda yapılabilir. Bayley ve ark.nın yapmış oldukları bir randomize çalışmada supin pozisyonda prostat hareketinin daha az olduğu, riskli organ dozlarının daha iyi ayarlandığı ve bu pozisyonun hasta için daha konforlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca prone pozisyonunda riskli organların daha fazla doza maruz kaldıklarını tespit etmişlerdir (65).

Hasta supin pozisyonunda eller göğüste birleştirilmiş bir şekilde uygun ekipmanlar ile immobilize edilir. Hastaya immobilizasyon amacıyla baş altı yastık, diz altı ve ayakaltı aparatı kullanılır. Böylelikle hastanın günlük tedavi sırasındaki hareketleri de en az seviyeye indirilmiş olur. Simülasyon sırasında mesane dolu, rektum ise boş olmalıdır. Bu nedenle hasta tedavi boyunca barsak düzenleyici diyet ve ilaç hususunda bilgilendirilmelidir. Böylelikle prostat bezi ışınlanırken, mesane ve rektumun pozisyonları tedavi boyunca aynı kalır (21). Dolu bir rektum prostata bası yaparak prostatın öne doğru hareket etmesine neden olacağından, tedavi planı üzerinde olumsuz etkilere sebep olur. Rektumun boş olması RT uygulamaları sırasında meydana gelebilecek proktit riskini de büyük oranda azaltmış olacaktır. Ayrıca dolu rektumla simülasyon yapılan hastalarda biyokimyasal nüks oranının arttığı çalışmalarda bildirilmiştir (66). Hastaya idrarını yaptıktan sonra, hem simülasyon hem de günlük tedaviden 20 dakika önce 200 cc su içmesi önerilir (57).

Hastayı yeteri derecede immobilize etmemize rağmen prostat vücut içindeki hareketine devam edebilir. Bu nedenle prostatın sabitlenmesi ve rektum arka duvarının RT alanının dışında tutulması için rektal balon yöntemi kullanılabilir. Rektuma yerleştirilen özel bir sonda 40 cc havayla şişirilir (55).

Hastaya BT simülasyon öncesi 50 cc kadar intravenöz kontrast madde verilir. Bir tanesi orta hatta, iki tanesi yanlarda olmak üzere 3 adet fidusial yerleştirilir.

Sonrasında sakroiliak bileşkedeki iskiyumun 1 cm aşağısına kadar 3-5 mm'lik kesitler halinde BT çekilir. Pelvik lenf nodları tedavi alanına ilave edilecekse, BT çekimi L3 vertebranın üzerinden başlar. Hastanın BT görüntüleri planlama sistemine aktarılır (57).

2.15.2. Hedef Volümler

Radyoterapide amaç hedef dokuya yüksek doz radyasyon uygularken normal dokuların maksimum seviyede korunmasını sağlamaktır. Radyoterapi uygulanacak alanların belirlenebilmesi için ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) tarafından bazı volüm tanımlamaları yapılmıştır (11).

GTV: Görünür tümör volümü (Gross Tumor Volume) tabiri primer tümör için kullanılmaktadır.

CTV: Klinik hedef volüm (Clinical Target Volume) prostatın tamamını içerir. Seminal veziküller, ekstrakapsüler yayılım ve SV invazyon riskinin oranına göre CTV'ye eklenebilir. Roach formülüne göre SV invazyon riski < %15 ise seminal vezikül tabanı (SVT), T3 evre veya SV invazyon riski >%15 ise SV'ün tamamı CTV alanına dahil edilir. Ancak genel yaklaşım olarak SVT tüm risk gruplarında CTV'ye eklenir (57).

Roach Formülü: Periferik zon yerleşimli kanserler prostatik kapsüle yayılmaya ve SV invazyonu yapmaya meyillidirler. Bu nedenle klinik evre ekstra kapsüler yayılımla ilişkilidir (10). Roach, PSA ve Gleason değerlerini kullanarak invazyon riskinin hesaplaması üzerine bir formül geliştirmiştir (67).

Kapsül invazyon riski: $(3/2) \times \text{PSA} + [(\text{GS}-3) \times 10]$

Seminal vezikül invazyon riski: $\text{PSA} + [(\text{GS}-6) \times 10]$

Lenf nodu metastaz riski: $(2/3) \times \text{PSA} + [(\text{GS}-6) \times 10]$

Tablo 2.5. EBRT Uygulanacak Hastaların Risk Gruplarına Göre Klinik Hedef Volümleri (57)

Risk Grubu	CTV
Düşük Risk	Prostat+SVT
Orta Risk	Prostat+SVT/ SV±TPRT*
Yüksek Risk	Prostat+SV±TPRT

*TPRT: Tüm Pelvis Radyoterapisi

PTV: Günlük set-up hatalarını ve pozisyonel değişikliklere bağlı olabilecek aksaklıkları en aza indirmek amacıyla CTV'ye belli bir oranda marj verilir. Oluşturulan bu yeni alana planlanan hedef volüm (Planning Target Volume) denir. Genel olarak CTV'ye rektum dozunu azaltmak amacıyla posteriordan 0,5 cm, diğer taraflardan 1 cm marj verilir. Rektum çapı <4 cm'nin altına düşürülemezse CTV ve PTV posteriorda bir miktar genişletilir. PTV izodozunun % 95'lik kısmını içermelidir.

Pelvik Lenf Nodu Alanı: Seçilmiş hastalarda Roach formülüne göre lenf nodu invazyon riski % 15-35 arasında ise, pelvik lenf nodu ışınlamasının faydası olabileceği bildirilmiştir. CTV bu hastalarda prostat, seminal veziküller, common iliak, eksternal iliak, internal iliak, presakral, hipogastrik ve obturator lenf nodlarını içerir.

Prostatik Yatak Alanı: RP sonrası GTV yoktur. BT görüntüleri eşliğinde prostatik loj CTV olarak konturlanır. Konturlama yapılırken varsa operasyon öncesinde çekilmiş MRG görüntülerinden yararlanılır. Cerrahi klipsler CTV içinde kalır. Patolojik olarak SV invazyonu varsa veya Roach formülüne göre SV invazyon riski >% 15'in üstündeyse, SV operasyon öncesi lokalizasyonuna göre CTV'ye dahil edilir.

2.15.3. Riskli Organlar

RT sahasının çevresinde, uygulanacak olan radyasyon dozundan etkilenebilecek sağlıklı dokulara riskli organlar denilmektedir. Prostat RT'sinde rektum, mesane, femur başları, penil bulb'un komşuluğunda bulunan prostatik pleksusa ait sinirler ve ince bağırsaklar riskli organlardır. Doz dağılımını en uygun

şekilde yapabilmek ve normal dokuları koruyabilmek amacıyla bu organların da konturlaması yapılır (57).

2.15.4. Doz –Volüm Histogramları

Tanımlanan dozu PTV'ye verebilecek birden fazla tedavi planı oluşturmak mümkündür. Ancak hangi planın hasta için daha uygun olacağına karar vermek önemlidir. Bunun için plandaki kritik organ dozlarının karşılaştırılması gerekmektedir. Doz-volüm histogramları (DVH) bu karşılaştırmayı kolaylaştırır. DVH üç boyutlu doz bilgilerini her organ için bir eğri olacak biçimde grafiksel olarak özetler. Diferansiyel ve kümülatif olmak üzere iki tip DVH vardır. Diferansiyel DVH volümdeki doz farklılığını en düşükten en yükseğe gösterirken, kümülatif DVH ise spesifik doz almış anatomik yapının volümünü gösterir (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2005- 2015 tarihleri arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesine başvuran ve prostat kanseri tanısı olarak definitif RT veya RP uygulanmış fakat küratif tedavi sonrası herhangi bir kurtarma tedavisi yapılmamış, 3 aylık aralıklarda en az 2 yıl sürede serum PSA seviyeleri ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışma kriterlerini sağlayan toplam 128 hasta vardı. Olgular, tedavi öncesi PSA değerleri, GS, klinik evreleri ve radyolojik incelemeler doğrultusunda D'Amico risk sınıflaması dikkate alınarak düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmışlardı. 82 hastaya radikal retropubik prostatektomi +/- PLND yapıldığı, 46 hastaya ise definitif RT uygulandığı tespit edilmiştir. RT uygulanan hastaların, neoadjuvan, eş zamanlı veya adjuvan olmak üzere orta risk grubuna (n= 14) 6 ay, yüksek risk grubuna (n=21) ise 24 ay HT verildiği belirlendi. RT öncesi BT yardımı ile 5 mm'lik aralıklarla kesitsel görüntüler alınarak planlama yapılmıştı. Planlama sisteminde CTV, PTV ve riskli organlar belirlenerek, 3D-CRT tekniği ile hastalara günlük 2 Gy fraksiyon dozu ile toplamda 70-74 Gy doz RT uygulandığı saptandı. Tüm hastalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında rutin PSA, tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri bakılarak tedavi sonrası ilk 2 sene 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir izleme alınmıştı.

Hastaların takiplerinde, tedavi seçeneğine göre biyokimyasal nüks geliştiğini kabul etme kriterleri farklılık arz etmektedir. RP yapılan grupta biyokimyasal nüks tedavi sonrası PSA düzeyinin $\geq 0,2$ ng/ml ve sonraki ölçümde ise 0,2 ng/ml üzerinde olması iken, RT sonrası HT alsın veya almasın PSA'nın nadir PSA'dan 2ng/ml veya daha fazla yükselmesi olarak kabul edilmiştir.

Biyokimyasal nüksüz sağkalım, tanı anından itibaren biyokimyasal nüks tespit edilenlerde nüks tarihi, eksitus olanlarda eksitus tarihi, son durumu hakkında haber alınamayan hastalarda ise son kontrol tarihi esas alınarak hesaplanmıştır.

Genel sağkalım, tanı anından itibaren herhangi bir nedenden dolayı eksitus olanlarda eksitus tarihi ve son durumu hakkında bilgi alınamayan hastalarda son kontrol tarihi esas alınarak hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler ve bulgular için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra; normal dağılımı olan numerik değerşkenler için student-t testi, tek yönlü ve iki yönlü ANOVA testi, kategorik değerşkenler için ki kare testi, sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi; karşılaştırmalarında ise Log Rank testi kullanılmış olup % 95 güven aralığında anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

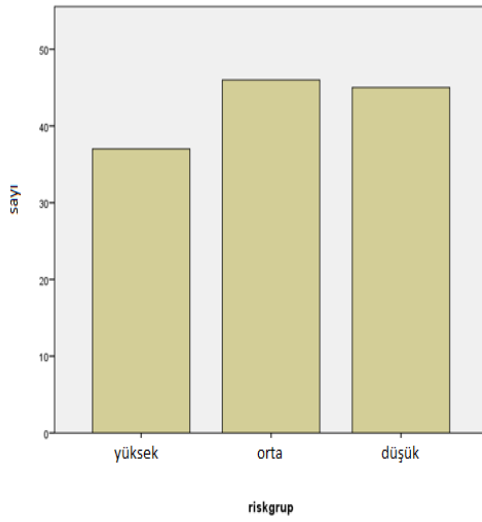
4.1. Genel Bulgular

Prostat kanseri nedeniyle RP yapılan 82 ve RT yapılan 46 olmak üzere toplam 128 hasta incelendi. Ortalama takip süresi 45.8 ay (24-130), ortalama tanı yaşı 66.5 yıl (46-86) ve ortalama biyokimyasal nüksüz geçen süre 43.2 ay (9-80) idi. 71 hastanın (% 55.5) sigara, 5 hastanın (% 3.9) ise alkol kullandığı belirlendi. Hastalara ait diğer sosyodemografik özellikler aşağıdaki gibidir (tablo 1).

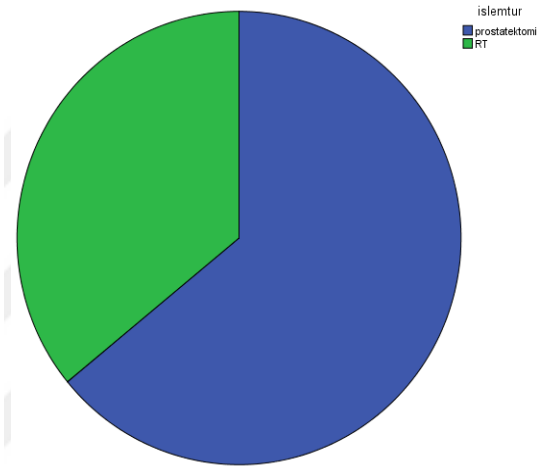
Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

		N	%
İşlem türü	Prostatektomi	82	64,1
	Radyoterapi	46	35,9
Sigara	Evet	71	55,5
	Hayır	57	44,5
Alkol	Evet	5	3,9
	Hayır	123	94,6
Risk grup	Düşük	45	35,2
	Orta	46	35,9
	Yüksek	37	28,9
Nüks	Var	15	11,7
	Yok	113	88,3
Sağkalım	Sağ	112	87,5
	Ölü	16	12,5
Ölüm nedeni	Prostat Kanseri	4	25
	Prostat Dışı Malignite	4	25
	Kronik Hastalık	4	25
	Diğer Nedenler	3	18,8
	Bilinmiyor	1	6,2
Hormonoterapi	Orta	14	40
	Yüksek	21	60
PSA (ng/ml)	0-10	64	50
	10-20	38	29,7
	>20	26	20,3
Gleason Skoru	≤6	83	64,8
	7	29	22,7
	8-10	16	12,5
T evrelemesi	T1c-T2a	76	59,4
	T2b	31	24,2
	T2c ve üstü	21	16,4

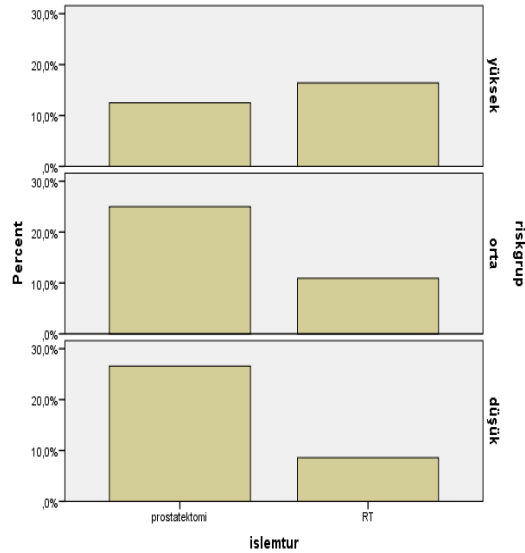
Hastalar D'Amico risk sınıflamasına göre gruplandırılmıştı. Tüm hastaların 45'i (% 35.2) düşük risk, 46'sı (% 35.9) orta risk ve 37'si (% 28.9) yüksek risk grubunda idi (Şekil 4.1). Bu hastaların 82'sine (% 64.1) RP, 46'sına (% 35.9) definitif RT uygulanmıştı (Şekil 4.2). RP kolundaki hastaların 34'ü (% 41.5) düşük risk, 32'si (% 39) orta risk ve 16'sı (% 19.5) yüksek risk grubunda iken, RT yapılan hastaların 11'i (% 23.9) düşük risk, 14'ü (% 30.4) orta risk ve 21'i (% 45.7) yüksek risk grubunda idi (Şekil 4.3, Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Risk Gruplarının Sayısal Değeri



Şekil 4.2. İşlem Türü Oranları



Şekil 4.3. İşlem Türüne Göre Risk Gruplarının Oransal Dağılımları

Tablo 4.2. Risk Gruplarına Göre Hastalara Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

	Düşük n,(%)	Orta n,(%)	Yüksek n,(%)	Total n,(%)	P
RP	34,(41.5)	32,(39)	16,(19.5)	82,(100)	<i>P=0,006*</i>
RT	11,(23.9)	14,(30.4)	21,(45.7)	46,(100)	

*istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Ortalama tanı yaşı RP kolunda 64.6 ± 7 yıl iken, RT kolunda 69.9 ± 6.7 yıl olarak tespit edildi. Biyokimyasal nüksüz geçirilen süre RP kolunda 47.1 ± 20.5 ay, RT kolunda 37.3 ± 23 ay ve ortalama takip süresi RP kolunda 46.6 ± 23 ay, RT kolunda 44.3 ± 21.9 ay olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İşlem Türüne Göre Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

	RP (ort.± S.D.)	RT (ort.± S.D.)	p
Tanı yaşı(yıl)	64.6 ± 7	69.9 ± 6.7	<i>p=0,00*</i>
Nüksüz geçirilen süre(ay)	47.1 ± 20.5	37.3 ± 23	$p > 0,05$
Takip süresi(ay)	46.6 ± 23	44.3 ± 21.9	$p > 0,05$

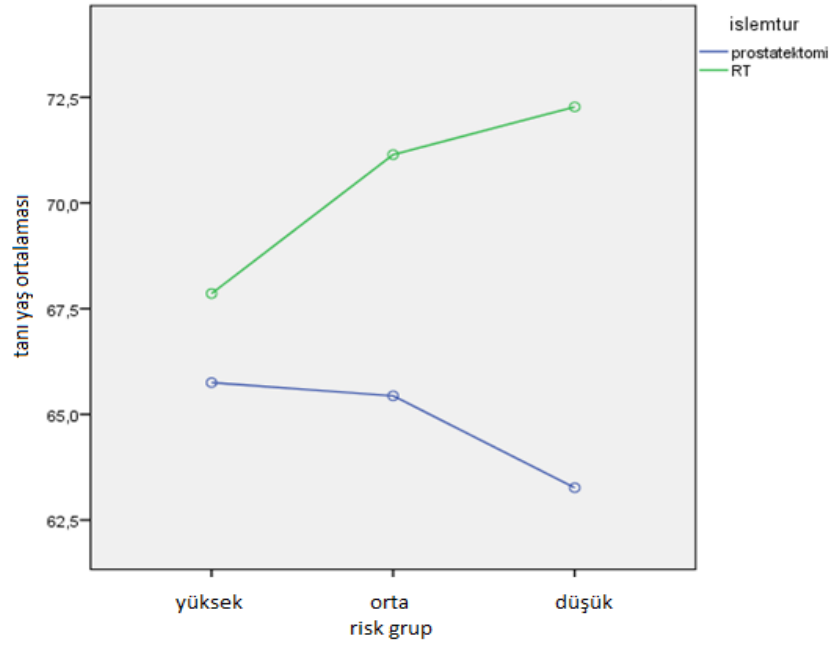
*istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Düşük risk grubundaki hastaların 34'üne (% 75,6) RP, 11'ine (%24,4) RT uygulanmıştı. Bu gruptaki hastaların ortalama tanı yaşı 65.4 ± 7 yıl iken; RP kolunda 63.2 ± 6.3 yıl ve RT kolunda 72.2 ± 4.6 yıl olarak belirlendi. Orta risk grubu hastaların 32'sine (% 69.6) RP, 14'üne (% 30.4) RT uygulanmıştı. Bu gruptaki hastaların ortalama tanı yaşı 67.1 ± 8 yıl iken; RP kolunda 65.4 ± 7.8 yıl ve RT kolunda 71.1 ± 7.9 yıl olarak belirlendi. Yüksek risk grubu hastaların 16'sına (% 43.2) RP, 21'ine (% 56.8) RT uygulanmıştı. Bu gruptaki hastaların ortalama tanı yaşı 66.9 ± 6.8 yıl iken; RP kolunda 65.7 ± 7.3 yıl ve RT kolunda 67.8 ± 6.5 yıl olarak belirlendi (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Tablo 4.4. Numerik Verilerin İşlem Türüne Göre Risk Grupları Açısından Karşılaştırılması

		Düşük (Ort.±S.D.)	Orta (Ort.±S.D.)	Yüksek (Ort.±S.D.)	
Tanı yaşı(yıl)	RP	63.2 ± 6.3	65.4 ± 7.8	65.7 ± 7.3	p>0,05
	RT	72.2 ± 4.6	71.1 ± 7.9	67.8 ± 6.5	
Nüksüz geçen süre (ay)	RP	49.8 ± 25.6	43.8 ± 23	41.5 ± 17.1	p>0,05
	RT	42.1 ± 19.9	38 ± 14.3	44.7 ± 25.5	
Takip süresi(ay)	RP	49.8 ± 25.6	43.8 ± 23	45.6 ± 16.3	p>0,05
	RT	42.1 ± 19.9	43.4 ± 18.8	46 ± 25.3	

*istatistiksel anlamlılık düzeyi p< 0,05 olarak kabul edilmiştir.



Şekil 4.4. İşlem Türüne Göre Risk Gruplarının Tanı Yaşı Ortalamaları

Hastalar nüks gelişme durumu açısından incelendiğinde nüks gelişen hastaların tanı yaşı ortalaması 65.3 ± 5.4 yıl, nüks gelişmeyen hastaların tanı yaşı ortalaması ise 66.6 ± 7.6 yıl olarak tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0,05$). Tüm hastaların 10 yıllık takiplerine bakıldığında düşük risk grubu hastalarda biyokimyasal nüks tespit edilmezken; orta risk grubunun RP kolundaki hastalarının 2'sinde (% 6.2), RT kolundaki hastalarının

3'ünde (% 21.4) biyokimyasal nüks saptandı. Yüksek risk grubunun RP kolundaki hastalarının 7'sinde (% 43.8), RT kolundaki hastalarının ise 3'ünde (% 14.3) biyokimyasal nüks tespit edildi ve kollar arasında nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,04).

Tablo 4.5. Risk Gruplarına Göre İşlem Türlerinin Nüks Açısından Karşılaştırılması

Risk grubu		Nüks varlığı		P
		Evet n,(%)	Hayır n,(%)	
Düşük	RP	0,(0.0)	34,(100)	p>0,05
	RT	0,(0.0)	11,(100)	
Orta	RP	2,(6.2)	30,(93.8)	p>0,05
	RT	3,(21.4)	11,(78.6)	
Yüksek	RP	7,(43.8)	9,(56.2)	p=0,04*
	RT	3,(14.3)	18,(85.7)	
TOPLAM	RP	9,(11)	73,(89)	p>0,05
	RT	6,(13)	40,(87)	

*istatistiksel anlamlılık düzeyi p< 0,05 olarak kabul edilmiştir.

RP kolundaki hastalar HT almazken; RT kolunda orta risk grubu hastaların 6 ay, yüksek risk grubu hastaların ise 24 ay süre ile HT aldığı saptandı. HT uygulanan tüm hastaların 29'unda (% 82.9) biyokimyasal nüks gelişmediği ve gruplar arasında biyokimyasal nüksüz geçirilen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Orta risk grubunda biyokimyasal nüksüz geçirilen süre 38±14.3 ay iken, yüksek risk grubunda bu süre 44.7±25.5 ay olarak saptandı.

Tablo 4.6. Uzun ve Kısa Dönem HT Uygulamasının Nüks Açısından Karşılaştırılması

		Nüks varlığı		P
		Evet n,(%)	Hayır n,(%)	
HT	6 ay	3,(21.4)	11,(78.6)	p>0,05
	24 ay	3,(14.3)	18,(85.7)	
Toplam		6,(17.1)	29,(82.9)	

*istatistiksel anlamlılık düzeyi p< 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Düşük risk grubundaki hastaların 40'ının (% 88.9) takip süresi boyunca sağ kaldığı; 1'inin prostat dışı malignite, 2'sinin kronik hastalık nedeniyle ve 2'sinin ise diğer kaza v.b. nedenlerle öldüğü tespit edildi. Orta risk grubundaki hastaların 40'ının (% 82.9) takip süresi boyunca sağ kaldığı; 1'inin prostat dışı malignite, 2'sinin kronik hastalık nedeniyle ve 2'sinin ise diğer kaza v.b. nedenlerle öldüğü tespit edildi.

87) takip süresi boyunca sağ kaldığı; 1'inin prostat dışı malignite, 1'nin bilinmeyen bir neden ve 2'sinin ise diğer kaza v.b. nedenlerle öldüğü tespit edildi. Yüksek risk grubundaki hastaların 32'sinin (% 86.5) takip süresi boyunca sağ kaldığı; 3'ünün prostat dışı malignite ve 2'sinin ise prostat dışı bir maligniteden öldüğü tespit edildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Risk Gruplarına Göre Ölüm Nedenlerinin İşlem Türü Açısından Karşılaştırılması

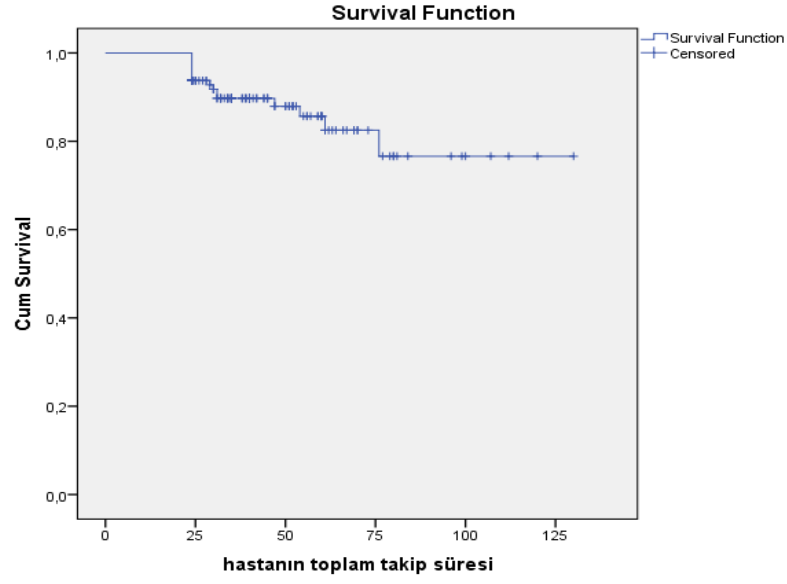
Risk Grup	Ölüm Nedeni	İşlem Türü		P
		RP n,(%)	RT n,(%)	
Düşük	Prostat Dışı Malignite	1,(100)	0	p>0,05
	Kronik Hastalık	0	2,(100)	
	Diğer	0	2,(100)	
Orta	Prostat Kanseri	0	1,(100)	p>0,05
	Prostat Dışı Malignite	0	1,(100)	
	Kronik Hastalık	1,(50)	1,(50)	
	Diğer Nedenler	1,(100)	0	
	Bilinmiyor	1,(100)	0	
Yüksek	Prostat Kanseri	1,(33.3)	2,(66.7)	p>0,05
	Prostat Dışı Malignite	1,(50)	1,(50)	

*istatistiksel anlamlılık düzeyi p< 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.2. Sağkalım Analizleri

4.2.1. Genel Sağkalım

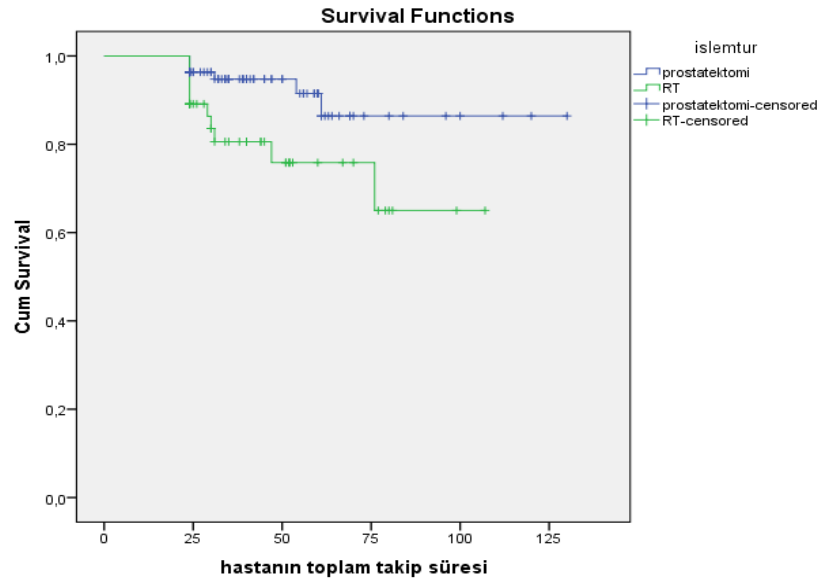
Tüm hastaların GSK oranı % 92.8 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.5. Genel Sağkalım

İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım

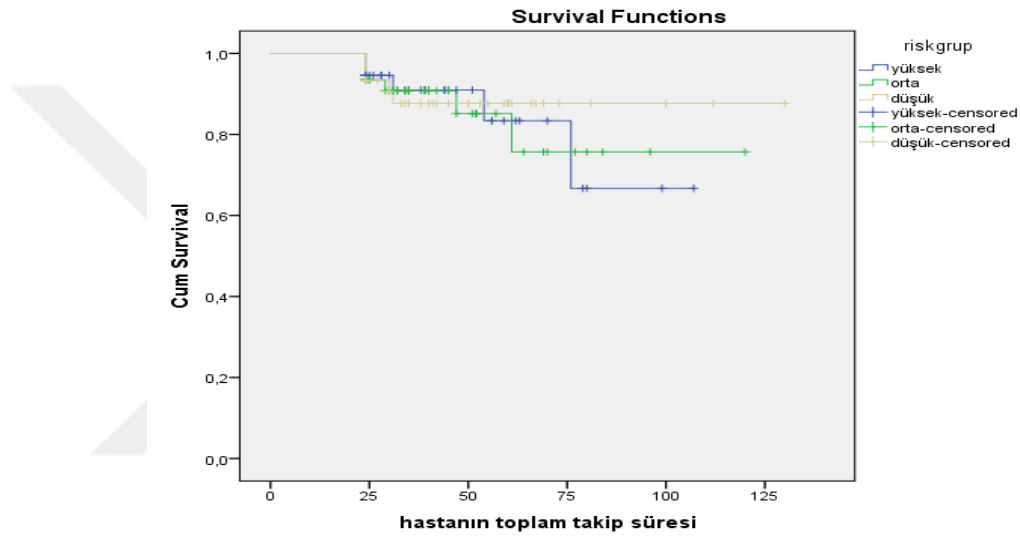
İşlem türlerine göre GSK oranları RP için % 94.8 ve RT için % 86.3 olarak bulundu. Yapılan sağkalım analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (log rank p=0,019).



Şekil 4.6. İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım

Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım

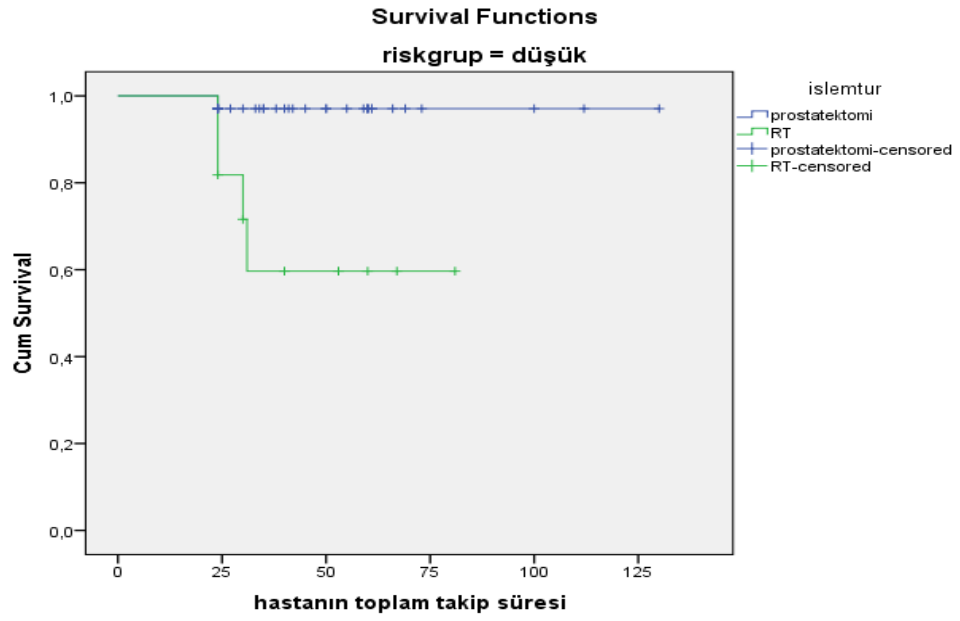
Risk gruplarına göre GSK analizi yapıldığında düşük risk grubu için hesaplanan sağkalım oranı % 90, orta risk grubu için hesaplanan sağkalım oranı % 90 ve yüksek risk grubu için hesaplanan sağkalım oranı % 91 olarak tespit edildi. Yapılan sağkalım analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log rank $p > 0,05$).



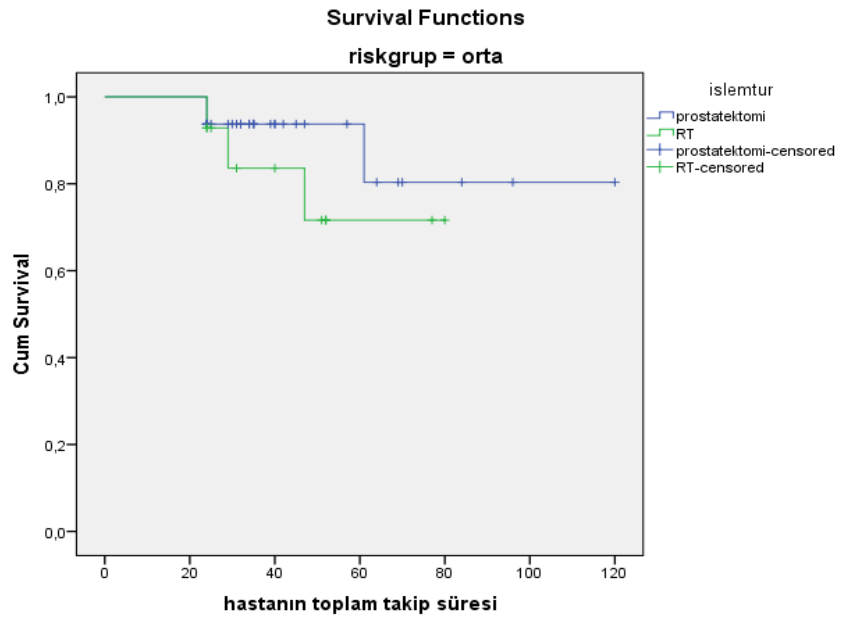
Şekil 4.7. Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım

Risk Gruplarına Göre İşlem Türünde Genel Sağkalım

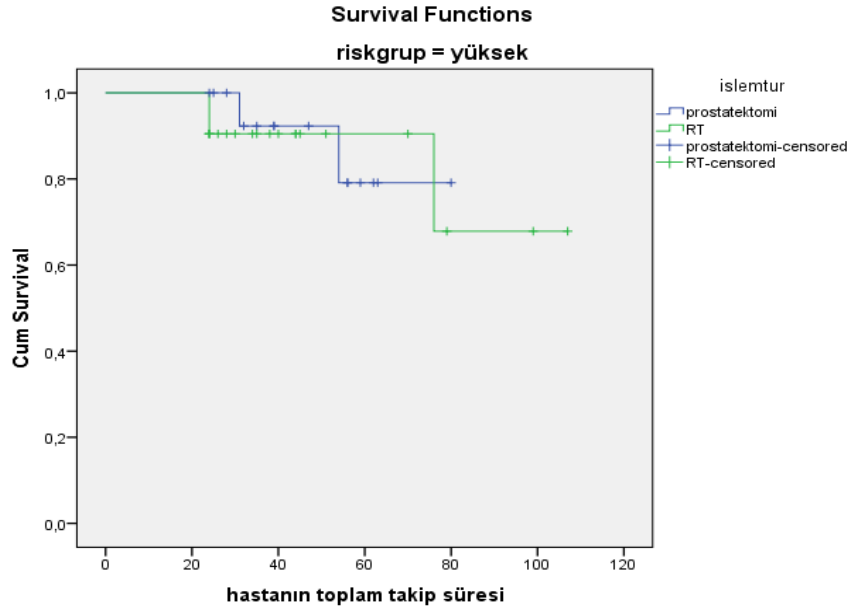
Risk grubuna göre işlem türünde GSK analizi yapıldığında düşük risk grubunda RP yapılan hastaların sağkalım oranı % 97.1, RT yapılan hastaların sağkalım oranı % 81.8, orta risk grubunda RP yapılan hastaların sağkalım oranı % 93.8, RT yapılan hastaların sağkalım oranı % 92.9 ve yüksek risk grubunda RP yapılan hastaların sağkalım oranı % 92.3, RT yapılan hastaların sağkalım oranı % 90.5 olarak hesaplanmıştır. Yapılan sağkalım analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log rank $p > 0,05$).



Şekil 4.8. Düşük Risk Grubunda İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım



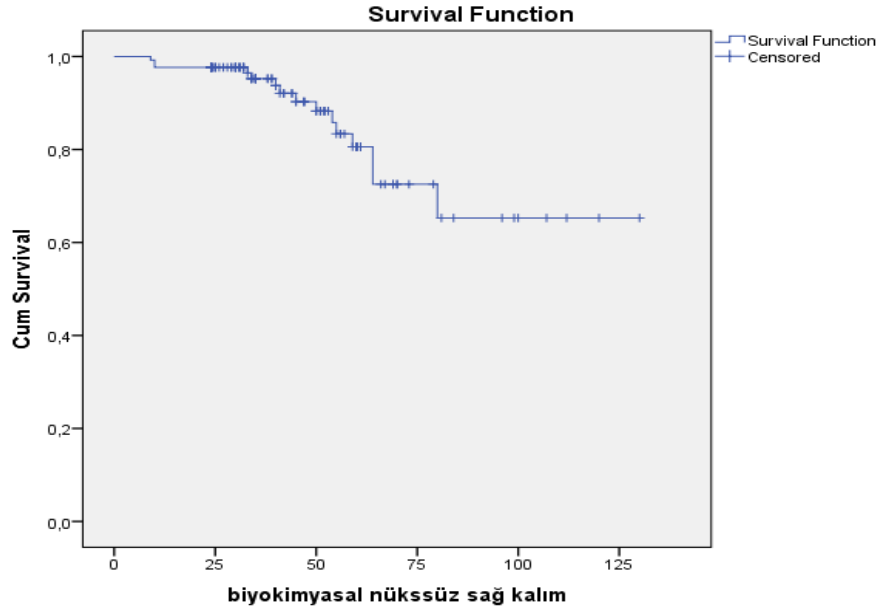
Şekil 4.9. Orta Risk Grubunda İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım



Şekil 4.10. Yüksek Risk Grubunda İşlem Türüne Göre Genel Sağkalım

4.2.2. Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

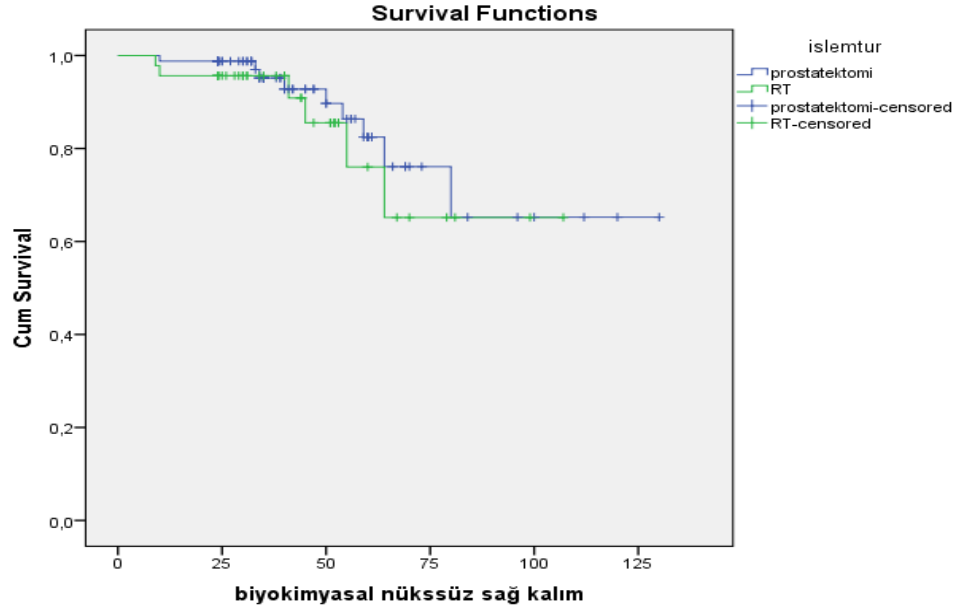
Tüm hastalarda BNSK oranı % 96.5 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.11. Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

İşlem Türüne Göre Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

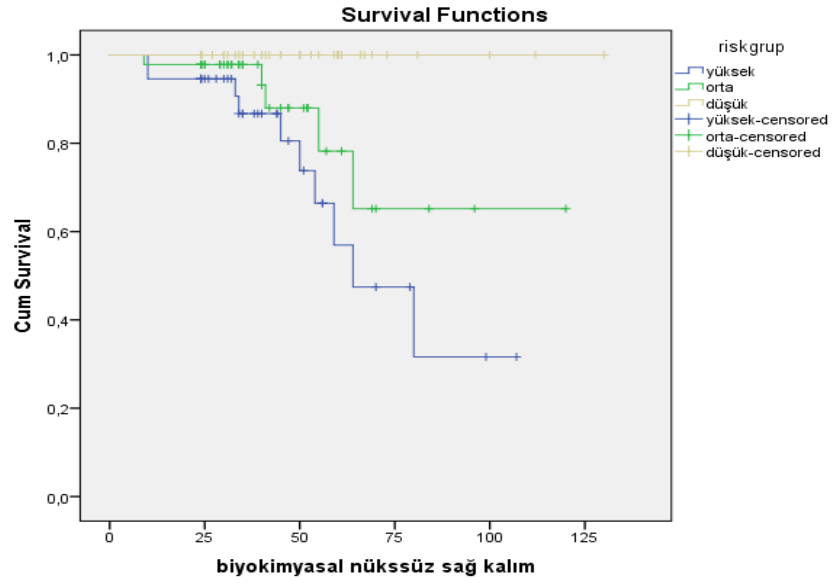
İşlem türlerine göre BNSK oranları RP için % 97 ve RT için % 90.9 olarak bulundu. Yapılan sağkalım analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log rank $p>0,05$).



Şekil 4.12. İşlem Türüne Göre Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

Risk Gruplarına Göre Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

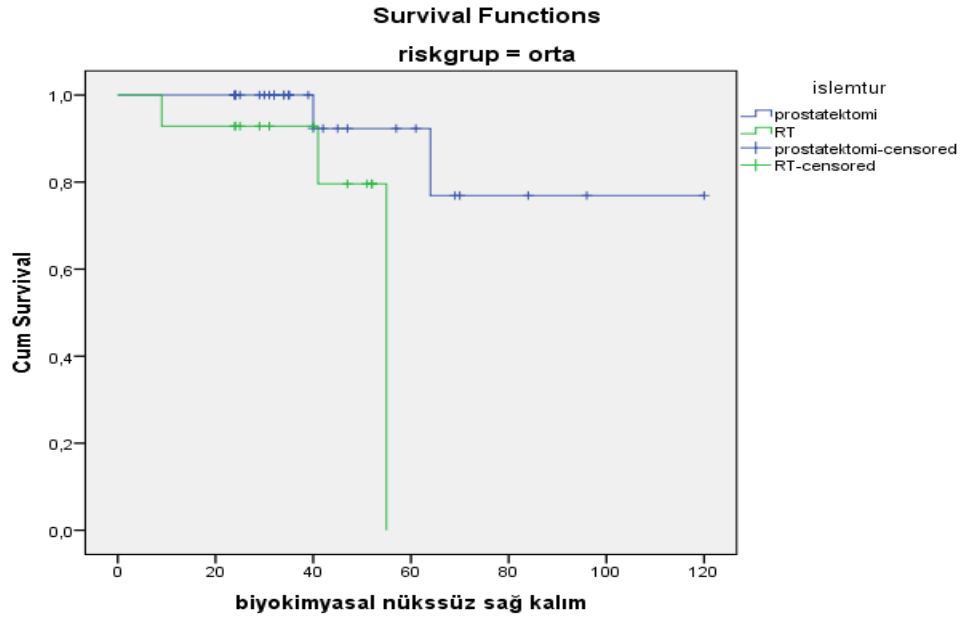
Risk gruplarına göre BNSK analizi yapıldığında düşük risk grubu için hesaplanan sağkalım oranı % 100, orta risk grubu için hesaplanan sağkalım oranı % 93.2 ve yüksek risk grubu için hesaplanan sağkalım oranı % 90.7 olarak tespit edildi. Yapılan sağkalım analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (log rank $p=0,001$).



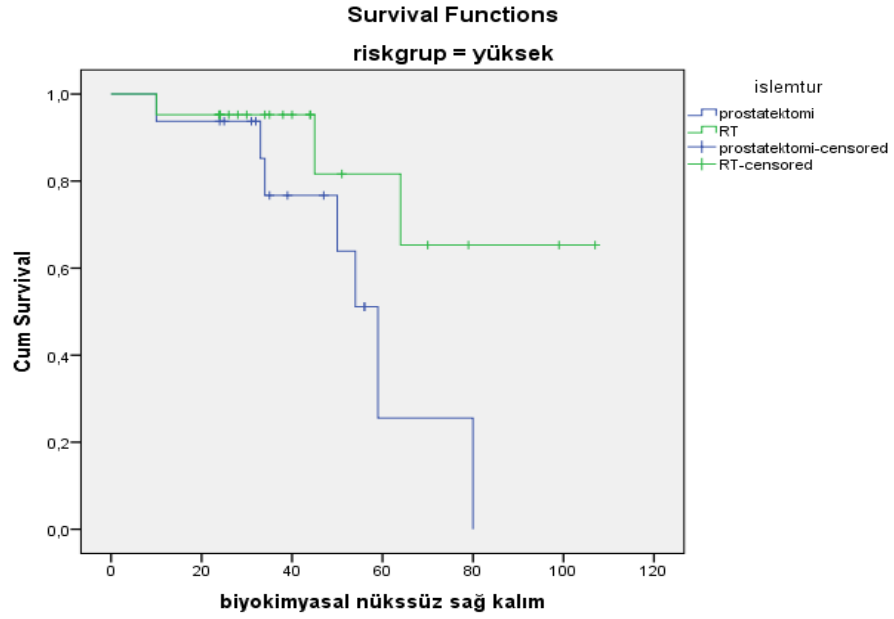
Şekil 4.13. Risk Gruplarına Göre Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

Risk Grubuna Göre İşlem Türünde Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

Risk grubuna göre işlem türünde BNSK analizi yapıldığında orta risk grubunda RP yapılan hastaların sağkalım oranı % 92.3, RT yapılan hastaların sağkalım oranı % 79.6 ve yüksek risk grubunda RP yapılan hastaların sağkalım oranı % 95.2, RT yapılan hastaların sağkalım oranı % 81.6 olarak hesaplanmıştır. Yapılan sağkalım analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log rank $p>0,05$).



Şekil 4.14. Orta Risk Grubuna Göre İşlem Türünde Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım



Şekil 4.15. Yüksek Risk Grubuna Göre İşlem Türünde Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen non-kutanöz kanserdir. Serum PSA düzeyinin tarama testi olarak kullanılmasından bu yana prostat kanseri daha erken evrede teşhis edilebilmektedir. Günümüzde lokalize prostat kanseri tedavisinde RP veya definitif RT etkin olarak uygulanmaktadır. Ancak modern bir randomize çalışma olmamasından dolayı hastaya hangi tedavi şeklinin öncelikli olarak uygulanacağı halen tartışma konusudur. Yaşam beklentisi, komorbid durumlar, tedaviye bağlı yan etkiler ve hastanın yaşam kalitesi tedavi şeklini belirlemede etkili faktörlerdir. RP sonrası PSA düzeyinin $\geq 0,2$ ng/ml ve sonraki ölçümde ise 0,2 ng/ml üzerinde olması (63) ve RT sonrası HT alsın veya almasın PSA'nın nadir PSA'dan 2ng/ml veya daha fazla yükselmesi (64) biyokimyasal nüks kabul edilmekte ve tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir. Bu durumda hastalığı kontrol altında tutabilmek için ilave kurtarma tedavileri gerekmektedir.

Günümüzde prostat kanseri tedavisinde uygulanan RP ve RT'yi sağkalım analizleri açısından kıyaslayacak prospektif çalışmaların yetersizliği nedeniyle, geniş çaplı retrospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. D'Amico ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, RP (n=2254) ve RT (n=381) uygulanmış olan toplam 2635 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların 8 yıllık BNSK oranları düşük ve olumlu orta risk grubunda RP kolunda anlamlı derecede iyi bulunurken, olumsuz orta risk grubu ve yüksek risk grubunda işlem türleri açısından anlamlı fark elde edilememiştir. Bu çalışmada hastalara HT verilmezken, RT dozu ≤ 70.4 Gy olarak belirlenmiştir (68). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak düşük risk grubu hastalarda her iki tedavi kolunda da nüks yoktu. Ancak daha uzun takip süresinde nüks saptanma olasılığı mevcuttur. Orta risk grubu hastalarımızda tedavi kolları arasında gerek nüks sayısı gerekse 10 yıllık BNSK oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Yüksek risk grubundaki hastalarımızda ise nüks sayısı açısından RT yöntemi anlamlı derecede iyi idi (Tablo 4.5). Ancak bu hastalarda diğer gruplarda olduğu gibi 10 yıllık BNSK oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Aizer ve ark. yapmış oldukları çalışmada RP (n=204) ve IMRT (n=352) yapılan toplam 556 hastayı retrospektif olarak taramışlardır. Risk grupları açısından

5 yıllık BNSK oranı incelendiğinde düşük ve orta risk grubunda RP ve RT kolları arasında anlamlı fark tespit edilmezken, yüksek risk grubunda RT kolunun RP koluna göre anlamlı derecede iyi olduğu saptanmıştır. RT kolundaki hastalara HT uygulanmış ve RT dozu 72-77.4 Gy arasında tutulmuştur (69). Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmadan farklı olarak yüksek risk grubu hastalarda RP ve RT kolu arasında BNSK oranı açısından anlamlı fark yoktu. Bunun nedeni çalışmamızdaki RT dozunun 70-74 Gy'e sınırlandırılması ve retrospektif olarak değerlendirilen hasta sayımızın bu çalışmaya göre oldukça az olması olabilir. Daha fazla hasta sayısı ve yüksek RT dozu ile bu çalışmanın sonucuna benzer sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.

EBRT uygulama sırasında ve sonrasında tedaviye bağlı özellikle intestinal, üriner ve genital sisteme ait komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu nedenle RT dozu, yapılan RT tekniğine göre belirli bir düzeyde tutulmaktadır. 3D-CRT ile riskli organların tolerans dozlarının düşük olması nedeniyle hedef dokuya daha düşük RT dozları uygulanırken, IMRT tekniği ile daha yüksek RT dozlarına çıkılabilmektedir.

Zelevsky ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada 1100 lokalize prostat kanserli hastaya 3D-CRT ile 64.8-70.2 Gy, IMRT ile 75.6-86.4 Gy RT uygulanmıştır. IMRT dozlarının çok daha yüksek olmasına rağmen rektum ve mesane toksisitesi minimal düzeyde olmuştur. Ayrıca 5 yıllık BNSK oranları da IMRT kolunda anlamlı derecede iyi bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızdaki hastalara 3D-CRT uygulanmıştı ve yan etki potansiyelinin daha az olması için RT dozları düşük tutulmuştu. Pollack ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 3D-CRT ile 301 prostat kanserli hastanın 150'sine 70 Gy, 151'ine 78 Gy RT uygulanmıştır. Tedavi öncesinde PSA düzeyi 10 ng/ml'nin üstünde olan hastalarda 5 yıllık biyokimyasal ve/veya hastaliksız sağkalım (HSK) oranları 78 Gy uygulananlarda 70 Gy uygulananlara göre anlamlı derecede iyi bulunurken, tedavi öncesi PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olanlarda anlamlı fark bulunamamıştır (71). Ancak bu çalışmada 78 Gy RT dozu IMRT ile değil de 3D-CRT ile uygulandığı için, 70 Gy doza oranla anlamlı derecede grade ≥ 2 rektal toksisite görülmüştür (72). Bu çalışma gösteriyor ki özellikle orta ve yüksek risk grubu hastalarda RT doz artırımını belirgin derecede fayda sağlamaktadır. Dolezel ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada bu sonucu desteklemektedir. Hastaların bir kısmına 3D-

CRT (70-74 Gy), diğerk kısmına ise IMRT (78-82 Gy) ile tedavi uygulanmıştır. Risk grupları açısından değerlendirme yapıldığında IMRT yapılan kolda 5 yıllık BNSK ve HSK oranları açısından orta ve yüksek risk grubunda anlamlı derecede olumlu sonuçlar elde edilmiştir (73).

Kupelian ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada klinik T1-T2 evrede olan 2991 prostat kanser hastası retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalara RP, brakiterapi, <72 Gy EBRT, ≥72 Gy EBRT ve EBRT ile brakiterapi kombinasyonunun kullanıldığı tedaviler uygulanmıştır. 622 hastaya ≤6 ay neoadjuvan HT uygulanırken, lokal tedavi sonrası herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmamıştır. Bu tedavi uygulamalarının hastalardaki 5 ve 7 yıllık BNSK oranları benzerlik gösterirken, <72 Gy EBRT yapılan grupta elde edilen sonuç diğer tedavi şekillerine göre oldukça kötü bulunmuştur (74).

Yüksek RT dozu uygulanan prostat kanser vakalarında olumlu sonuçlar elde edilmesi nedeniyle son yıllarda IMRT tekniği yaygınlaşmıştır. Schreiber ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada RP (n=251) ve RT (n=469) yapılan toplam 720 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. RT kolundaki hastalara ≥7560 cGy (7560-8100 cGy) RT uygulanmıştır. Risk gruplarına göre 6 yıllık BNSK oranları incelendiğinde; düşük risk grubunda RP ve RT yapılan kollarda sonuçlar benzer çıkarken, orta ve yüksek risk grubunda RT kolunda anlamlı derecede iyi sonuçlar elde edilmiştir (75).

Taguchi ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada RP (n=569) ve RT(n=322) yapılan klinik evresine göre toplam 891 T1-T4N0M0 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. RT kolundaki hastalara ortalama 76 Gy RT uygulanmıştır. Risk gruplarına göre 5 yıllık BNSK oranları her üç risk grubunda da RT yapılan kolda RP koluna göre anlamlı derecede iyi bulunurken, 5 yıllık GSK oranının RP kolunda RT koluna göre anlamlı derecede iyi olduğu saptanmıştır (76). Merino ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada RP (n=993) ve RT (n=207) yapılan toplam 1200 hasta retrospektif olarak taranmıştır. RT kolundaki hastalara ortalama 76 Gy RT uygulanmıştır. İşlem türleri açısından 5 ve 7 yıllık GSK oranları RP kolunda RT koluna göre anlamlı derecede iyi bulunmuştur. 5 ve 7 yıllık GSK oranı düşük risk grubunda tedavi kollarında benzer bulunurken, orta ve yüksek risk grubunda RP

kolunda RT koluna göre anlamlı derecede iyi bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde RP kolunun GSK açısından RT koluna göre üstün olduğu saptandı. Risk grupları açısından işlem türlerinin GSK oranları arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, her üç risk grubunda da RP kolundaki GSK oranlarının RT koluna göre fazla olduğu tespit edildi.

Yüksek doz RT ile BNSK'da RT lehine elde edilen başarı, GSK'da elde edilememiştir. Diğer çalışmalarda (69, 76, 77) olduğu gibi bizim çalışmamızda da RT yapılan hastaların tanı yaşı ortalaması RP yapılan hastalardan anlamlı derecede fazladır. RP yapılan hastalar çoğunlukla düşük ve orta risk grubundayken, RT yapılan hastalar daha çok yüksek risk grubundadır (Tablo 4.2). RT kolundaki hastaların tanı yaşlarının daha ileri, yüksek risk grubu hasta sayısının daha fazla olması ve bu hastalarda yaşa bağlı olarak ilave komorbid rahatsızlıkların eşlik etmesi GSK açısından RT kolunun etkinlik oranını açıklamaktadır. Çalışmamızda RT kolunda tanı yaşı ortalaması en fazla olan grup düşük risk grubu olup, aynı zamanda ölüm sayısının da en fazla görüldüğü gruptur. Ölüm sebepleri incelendiğinde düşük risk grubundaki hastaların kronik hastalıklar ve diğer nedenlerden dolayı öldükleri tespit edildi. Benzer çalışmalarda da RT kolundaki ölüm nedenlerinin sıklıkla prostat kanseri dışı nedenler olduğu belirtilmiştir (76-78).

RTOG 8610 çalışması, RT ile kısa dönem neoadjuvan HT kombinasyonunun sadece RT ile karşılaştırıldığı ilk randomize çalışmadır. Pelvik lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın, bulky (5x5cm) tümör ve klinik T2-T4 evrede olan 456 hasta ele alınmıştır. 232 hastaya sadece RT uygulanırken, 224 hastaya RT'den iki ay önce başlamak kaydıyla 4 ay goserelin asetat ve flutamid uygulamıştır. Pilepich ve ark.nın yapmış olduğu değerlendirmede 8 yıllık uzak metastaz oranında azalma, HSK, BNSK, ve lokal kontrol üzerine HT kolunda anlamlı derecede olumlu sonuçlar elde edilirken, GSK açısından anlamlı fark elde edilememiştir. Alt grup analizinde ise GS 2-6 olan hastalarda GSK dahil tüm istatistiksel analizlerde anlamlı derecede iyi sonuçlar alınırken, GS 7-10 olanlarda sağkalım ve lokal kontrol üzerinde olumlu sonuçlar elde edilememiştir (79). Roach ve ark.nın yapmış oldukları analizde ise 10 yıllık GSK açısından yine gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmezken, HT verilen grupta hastalığa özgü sağkalım, HSK, metastaz gelişme oranı ve

biyokimyasal nüks oranında RT'nin tek başına uygulandığı kola göre anlamlı derecede iyi sonuçlar elde edilmiştir (80). Bulky tümörün artmış nüks riskine sebep olduğu (81), böylece neoadjuvan HT'nin tümör hücre ölümüne ve volüm azalmasına yol açarak tümörün lokal kontrolünü sağladığı söylenebilir (79).

RTOG 8531 çalışmasında elektif HT kullanımının terapötik HT kullanımı ile prostat kanserli hastalarda hastalık progresyonu ve sağkalım açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Histolojik olarak prostat kanser tanısı alan ve beraberinde reyonel lenf nodu tutulumu veya prostat dışına yayılım olan (klinik evre T3), klinik T1-T2 evre ve beraberinde pelvik/paraaortik lenf nodlarına yayılımı olan veya RP sonrası histolojik olarak kapsül dışına uzanımı olan ve/veya cerrahi sınır pozitifliği ve/veya SV invazyonu olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Lenf nodu tutulum varlığını lenfanjiyogram, BT veya lenfadenektomi ile değerlendirmek zorunlu kriter olarak kabul edilirken, çalışmanın yapıldığı dönemde PSA yaygın kullanılmadığı için zorunlu kriterler arasında değildir. Bir kola (n=488) RT ile birlikte adjuvan goserelin uygulanırken, diğer kola (n=489) sadece RT yapılarak takibe alınmış ve relaps geliştiğinde goserelin başlanmıştır. Adjuvan goserelin RT'nin son haftası başlanarak süresiz veya progresyona kadar kullanılmıştır. Hastalara 65-70 Gy RT dozu uygulanmıştır. Postoperatif dönemde ise RT dozu 60-65 Gy'e sınırlandırılmıştır. Bu çalışmanın ilk analizinde hastalar ortalama 4.5 yıl takip edilmiş ve 5 yıllık GSK oranında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak adjuvan HT'nin özellikle GS 8-10 olan hastalarda lokal kontrol, hastaliksız ve uzak metastazsız sağkalım üzerine anlamlı derecede fayda sağladığı görülmüştür (82). Bu çalışmanın güncel analizinde tüm hastalar ortalama 7.6 yıl, yaşayan hastalar ise ortalama 11 yıl takip edilmişler ve adjuvan HT kolunda özellikle GS 7-10 olan hastalarda GSK dahil tüm analizlerde anlamlı derecede fayda elde edilmiştir. Ancak GS 2-6 olanlarda genel sağkalım ve GS 2-7 olanlarda BNSK açısından adjuvan HT kolunda bir yarar saptanmamıştır (83).

RTOG 8531 ve RTOG 8610 çalışmalarının ilk analizlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, lokal ileri prostat kanseri tedavisinde uzun dönem HT uygulanmasıyla birlikte, kısa dönem HT uygulamasına göre BNSK ve uzak metastaz gelişme oranında anlamlı derecede olumlu sonuçlar elde edilmiştir (84).

RTOG 9408 çalışması orta risk grubu hastalarda kısa dönem HT kullanımının etkisini inceleyen randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada klinik evresi T1b,T1c,T2a ve T2b ve serum PSA düzeyi $\leq 20\text{ng/ml}$ olan 1979 hasta incelenmiştir. Bir kola (n=992) sadece RT verilirken, diğer kola RT (n=987) ile birlikte RT'den 2 ay önce başlamak kaydıyla toplam 4 ay HT verilmiştir. Total RT dozu 66.6 Gy'e sınırlandırılmıştır. Kısa dönem HT uygulaması, orta risk grubu hastalarda 10 yıllık GSK oranını anlamlı derecede artırırken, hastalığa bağlı ölümü anlamlı derecede azaltmıştır. Ancak düşük risk grubu hastalarda kısa dönem ADT kullanımının yararı gösterilememiştir (85). Bununla birlikte orta risk grubu hastalarda uzun dönem HT kullanımının sağkalım üzerine etkisi halen tam olarak bilinmemektedir. Uzun dönem ve kısa dönem HT kullanımının değerlendirildiği RTOG 9202 çalışmasının ikinci analizinde Mirhadi ve ark. sadece orta risk grubu hastaları incelemişlerdir. Orta risk grubuna dahil edilen 133 hastanın 74'üne uzun dönem, 59'una kısa dönem HT uygulanmıştır. 10 yıllık değerlendirmede GSK ve hastalığa özgü sağkalım açısından orta risk grubu hastalarda kısa dönem ve uzun dönem HT kullanımı arasında anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte, uzun dönem HT kolunda sağkalım oranları daha yüksek çıkmıştır (86).

Çalışmamızda RT kolundaki yüksek risk grubu hastalara uzun dönem, orta risk grubu hastalara ise kısa dönem HT uygulanmış olup; gerek nüks sayısı gerekse biyokimyasal nüksüz geçirilen süre açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak uzun dönem HT uygulanan yüksek risk grubu hastalarda biyokimyasal nüksüz geçirilen sürenin daha uzun olduğu görüldü. Çalışmamızın ortalama takip süresi çok uzun olmamasıyla birlikte, HT'nin uzun süre kullanılmasının serum PSA düzeyini bir süreliğine kontrol altında tutması bu duruma neden olabilir. Yaşam beklentisi daha az olan yüksek risk grubu hastalarda sağkalım analizi yapmak için daha kısa takip süresi yeterliyken, orta risk grubu hastalarda daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır. Orta risk grubunda uzun dönem HT'nin etkinliğini tam olarak açıklayabilmek için sadece bu grubu ele alan ve uzun dönem takibin yapılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte uzun dönem HT kullanımına bağlı olarak görülebilecek osteoporoz (87) ve metabolik sendrom (88) gibi yan etkiler de akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda retrospektif olarak taranan prostat kanserli hastalarda definitif RT'nin risk gruplarına göre biyokimyasal nüks gelişme oranı üzerindeki etkisi incelendiğinde yüksek risk grubu hastalarda daha başarılı olduğu görüldü. RP'nin ise sadece işlem türüne göre GSK oranı açısından daha üstün olduğu saptandı. RT kolundaki hastaların yaş ortalamaları ile komorbid hastalık oranlarının yüksek olması, grupların homojen dağılmamış olması ve 3D-CRT ile daha etkin yüksek RT dozlarına çıkılamamış olması RT kolunun dezavantajları olmasına rağmen, BNSK ve GSK oranları incelendiğinde her iki kolda risk grupları açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Sonuç olarak; normal dokuların maksimum seviyede korunarak güvenli bir şekilde yüksek doz uygulanabilen, RT'nin daha etkin olduğu IMRT gibi tedavi teknikleri ile multidisipliner yaklaşıma katkı sağlayacak daha uzun takip süreli karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG. 2016.
2. Beyzadeoglu M, Ebruli C. Temel Radyasyon Onkolojisi. 2008:335-56.
3. Hansen EK, Roach M. Handbook of evidence-based radiation oncology. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology 2nd Edition. 2010:431-78.
4. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(7):1117-23.
5. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2. 0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 10 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. This report provide estimates of the incidence of major type of cancers, at the national level, for 184 countries of the world. 2013.
6. http://www.who.int/cancer/country-profiles/tur_en.pdf?ua=1. turkey cancer country profiles 2014 [
7. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition International Edition: Elsevier Health Sciences; 2016.
8. Standring S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice: Elsevier Health Sciences; 2015.
9. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
10. Halperín ECP, Carlos A, Brady LW, Halperin EC, Perez CA, Brady LW, et al. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology/Principles and practice of radiation oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008 078176369X.
11. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology: Springer; 2010.
12. Kirby R, Montorsi F, Smith JA, Gontero P. Radical prostatectomy: From open to robotic: CRC Press; 2007.

13. Amin M, Khalid A, Tazeen N, Yasoob M. Zonal anatomy of prostate. *Annals of King Edward Medical University*. 2010;16(3).
14. Üroloji T. Güneş Kitabevi. Prof Dr Kadri ANAFARTA, Prof Dr Nihat ARIKAN, Prof Dr Yaşar BEDÜK. 2012.
15. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy, Professional Edition: including NetterReference. com Access with Full Downloadable Image Bank*: Elsevier Health Sciences; 2014.
16. Snell RS. *Clinical anatomy by regions*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
17. Sadler T. *Langman's Medical Embryology*. 2014.
18. Mescher A, Junqueira L. *Junqueira's basic histology: text and atlas*. 2013.
19. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*: Elsevier Health Sciences; 2011.
20. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrine reviews*. 2004;25(2):276-308.
21. Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical radiation oncology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
22. Bratt O, Damber J-E, Emanuelsson M, Grönberg H. Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *The Journal of urology*. 2002;167(6):2423-6.
23. Lin DW, FitzGerald LM, Fu R, Kwon EM, Zheng SL, Kolb S, et al. Genetic variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF genes are prognostic markers of prostate cancer-specific mortality. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2011;20(9):1928-36.
24. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(14):1748-57.
25. Barrington WE, Schenk JM, Etzioni R, Arnold KB, Neuhouser ML, Thompson IM, et al. Difference in association of obesity with prostate cancer risk between US African American and non-Hispanic white men in the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA oncology*. 2015;1(3):342-9.

26. Lopez DS, Peskoe SB, Joshu CE, Dobs A, Feinleib M, Kanarek N, et al. Racial/ethnic differences in serum sex steroid hormone concentrations in US adolescent males. *Cancer Causes & Control*. 2013;24(4):817-26.
27. Choi SY, Kim HJ, Cheong HS, Myung SC. The association of 5-alpha reductase type 2 (SRD5A2) gene polymorphisms with prostate cancer in a Korean population. *Korean journal of urology*. 2015;56(1):19-30.
28. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(13):1192-202.
29. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho Sm, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004;101(S10):2371-490.
30. Shankar E, Bhaskaran N, MacLennan GT, Liu G, Daneshgari F, Gupta S. Inflammatory Signaling Involved in High-Fat Diet Induced Prostate Diseases. *Journal of urology and research*. 2015;2(1).
31. Leone A, Rotker K, Butler C, Mega A, Li J, Amin A, et al. Atypical Small Acinar Proliferation: Repeat Biopsy and Detection of High Grade Prostate Cancer. *Prostate cancer*. 2015;2015.
32. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *The Journal of urology*. 2001;166(3):866-70.
33. Mcaninch JW. *Smith & Tanagho's general urology*: McGraw-Hill; 2012.
34. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is risk factor for Adenocarcinoma: Predictive Accuracy in Needle Biopsies. *The Journal of urology*. 1995;154(4):1295-9.
35. Jiang Z, Wu C, Woda B, Iczkowski K, Chu P, Tretiakova M, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology*. 2004;45(3):218-25.
36. Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. 2014.

37. Gleason DF. Histologic grading of prostatic carcinoma. *Pathology of the Prostate*. 1990;83-93.
38. Catalona W, Richie J, Ahmann FR, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
39. Fowler JE, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA. Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. *Urology*. 1999;53(6):1175-8.
40. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(22):2239-46.
41. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urologia internationalis*. 2011;86(4):373-82.
42. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2013;190(2):419-26.
43. Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Current opinion in urology*. 2009;19(2):168-76.
44. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric mr imaging at 3 t for detection—histopathologic correlation 1. *Radiology*. 2010;255(1):89-99.
45. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2010;183(2):520-8.
46. Padhani Ar, Gapinski Cj, Macvicar Da, Parker Gj, Suckling J, Revell PB, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with

- morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clinical radiology*. 2000;55(2):99-109.
47. Zakian KL, Hricak H, Ishill N, Reuter VE, Eberhardt S, Moskowitz CS, et al. An exploratory study of endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy of the prostate as preoperative predictive biomarkers of biochemical relapse after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2010;184(6):2320-7.
 48. Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE, Hunt MA, Shaer AH, Hanks GE. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1997;38(2):319-25.
 49. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single-and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(2):287-97.
 50. Sanz G, Robles J, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodriguez-Rubio F, et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU international*. 1999;84:1028-31.
 51. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F-or 11C-acetate, and 18F-or 11C-choline. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(1):81-9.
 52. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *Cancer staging manual*. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th ed New York: Springer. 2010.
 53. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate cancer, version 2.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016.
 54. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002;60(2):40-9.
 55. Çetingöz R, Garipağaoğlu M, Uzal C, Bilge H, Gökçe ŞÇ, Özyiğit G, et al. *Temel ve Klinik Radyoterapi*2013.
 56. Smit W, Helle P, Van Putten W, Wijnmaalen A, Seldenrath J, Van Der Werf-Messing B. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high

- dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1990;18(1):23-9.
57. Barrett A, Dobbs J, Roques T. *Practical Radiotherapy Planning Fourth Edition*: CRC Press; 2009.
 58. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6-19.
 59. Şimşir A, Çal Ç. Androjen baskılama tedavisinin prostat kanserli hastalardaki yan etkileri. *Üroonkoloji Bülteni*. 2006
 60. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2497-504.
 61. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The lancet oncology*. 2006;7(6):472-9.
 62. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):969-74.
 63. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *The Journal of urology*. 2007;177(2):540-5.
 64. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the

- RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;65(4):965-74.
65. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, et al. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2004;70(1):37-44.
 66. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;62(4):965-73.
 67. Roach M. Equations for predicting the pathologic stage of men with localized prostate cancer using the preoperative prostate specific antigen (PSA) and Gleason score. *J Urol*. 1993;150(1923):4.
 68. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002;95(2):281-6.
 69. Aizer AA, James BY, Colberg JW, McKeon AM, Decker RH, Peschel RE. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;93(2):185-91.
 70. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2001;166(3):876-81.
 71. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 2000;18(23):3904-11.
 72. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III

- randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2002;53(5):1097-105.
73. Dolezel M, Odrazka K, Zouhar M, Vaculikova M, Sefrova J, Jansa J, et al. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2015;191(4):338-46.
 74. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy \geq 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004;58(1):25-33.
 75. Schreiber D, Rineer J, Weiss JP, Safdieh J, Weiner J, Rotman M, et al. Clinical and biochemical outcomes of men undergoing radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer. *Radiation oncology journal*. 2015;33(1):21-8.
 76. Taguchi S, Fukuhara H, Shiraishi K, Nakagawa K, Morikawa T, Kakutani S, et al. Radical Prostatectomy versus External Beam Radiotherapy for cT1-4N0M0 Prostate Cancer: Comparison of Patient Outcomes Including Mortality. *PloS one*. 2015;10(10):e0141123.
 77. Merino T, San Francisco IF, Rojas PA, Bettoli P, Zúñiga Á, Besa P. Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *BMC cancer*. 2013;13(1):530.
 78. Kim Y-J, Cho KH, Pyo HR, Lee KH, Moon SH, Kim TH, et al. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2015;191(4):321-9.
 79. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;50(5):1243-52.
 80. Roach III M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for

- locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(4):585-91.
81. Pilepich M, Krall J, Sause W, Johnson R, Russ H, Hanks G, et al. Prognostic factors in carcinoma of the prostate—analysis of RTOG study 75-06. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1987;13(3):339-49.
 82. Pilepich M, Caplan R, Byhardt R, Lawton C, Gallagher M, Mesic J, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1013-21.
 83. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;61(5):1285-90.
 84. Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;49(4):947-56.
 85. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(2):107-18.
 86. Mirhadi AJ, Zhang Q, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Peters CA, et al. Effect of Long-Term Hormonal Therapy (vs. Short-Term Hormonal Therapy): A Secondary Analysis of Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients Treated on Trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016.
 87. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(2):154-64.

88. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3979-83.

