

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

NON METASTATİK PROSTAT KANSERİ  
TANILI HASTALARDA RADYOTERAPİ VE CERRAHİ SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Lasif TÜRKER SERDAR

Trabzon - 2014



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

NON METASTATİK PROSTAT KANSERİ  
TANILI HASTALARDA RADYOTERAPİ VE CERRAHİ SONUÇLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Lasif TÜRKER SERDAR  
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Emine CANYILMAZ

Trabzon - 2014



## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
KISALTMALAR .....	III
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji .....	3
2.2. Histoloji .....	7
2.3. Anatomi.....	7
2.4. Histopatolojik Sınıflandırma .....	11
2.5. Semptomlar ve Tanı.....	12
2.5.1. Semptom ve Bulgular.....	12
2.5.2. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	15
2.5.4. Patolojik Tanı Yöntemleri.....	15
2.6. Evrelendirme ve Yayılım Yolları.....	15
2.7. Prognostik Faktörler.....	21
2.8. Tedavi Yaklaşımları.....	25
2.8.1. Aktif İzlem.....	27
2.8.2. Cerrahi.....	28
2.8.3. Radyoterapi.....	29
2.8.3.1. Eksternal Radyoterapi.....	30
2.8.3.2. Hipofraksiyone Radyoterapi.....	30

2.8.3.3. Brakiterapi.....	31
2.8.4. Hormonoterapi.....	32
2.8.5. Kemoterapi.....	33
3. MATERYAL VE METOT .....	34
3.1. Hasta özellikleri.....	34
3.2. Çalışma Tasarımı ve Tedavi .....	35
3.3. Gözlem ve İzlem .....	36
3.4. İstatistiksel Analiz .....	40
4. BULGULAR .....	42
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	42
4.2. Tedavi Yöntemleri.....	55
4.3. Tedavi Toksisitesi.....	57
4.4. Tedavi Sonrası Takip ve Progresyon Durumunda Tedavi .....	69
4.5. Tedavi Sonrası Sağkalım Sonuçları .....	70
5. TARTIŞMA .....	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	112
7. TÜRKÇE ÖZET .....	113
8. İNGİLİZCE ÖZET .....	114
9. KAYNAKLAR .....	115

**KISALTMALAR**

2BRT	2 Boyutlu Radyoterapi
3BRT	3 Boyutlu Radyoterapi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHT	Adjuvan Hormonoterapi
AJCC	American Joint Commission on Cancer
AR	Androjen Reseptörü
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
bHSK	Biyokimyasal Nüksüz Sağkalım
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
bPSK	Biyokimyasal Progresyonsuz Sağkalım
BRT	Brakiterapi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCI	Charlson Komorbidite İndeksi
CI	Güven Aralığı
CS	Cerrahi Sınır
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Klinik Target Volüm
DHT	Dihidrotestosteron
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBRT	Eksternal Radyoterapi
ECİ	Ekstrakapsüler İnvazyon
ED	Eretil Disfonksiyon
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi

ERSPC	Prostat Kanseri Taraması Avrupa Randomize Çalışması
GİS	Gastrointestinal Sistem
GS	Gleason Skoru
GÜS	Genitoüriner Sistem
Gy	Gray
HDR	High-dose rate
HR	Hazard Oranı
HS	Hastaliksız Sağkalım
HT	Hormonoterapi
IMRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
LDR	Low-dose rate
LHRH	Lüteinizan Hormon Salgılayıcı Hormon
LN	Lenf Nodu
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
LNİ	Lenf Nodu İnvazyonu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCIC	Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü
NHT	Neoadjuvan Hormonoterapi
OR	Odss Oranı
PAP	Prostatik Asit Fosfataz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PFSK	Progresyonsuz Sağkalım
PIN	Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PLCO	Kuzey Amerika Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over Kanseri Taraması
PNİ	Perinöral İnvazyon
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PTV	Planlanan Target Volüm
RM	Rektal Muayene
RP	Radikal Prostatektomi



RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SH	Standart Hata
SV	Seminal Vezikül
SVİ	Seminal Vezikül İnvazyonu
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
TUR-P	Prostat Transüretal Rezeksiyon
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Yaşa ve ırka özgü PSA referans aralıkları .....	14
<b>Tablo 2.</b>	Prostat adenokarsinomunun AJCC TNM Sınıflandırması-1 .....	16
<b>Tablo 3.</b>	Prostat adenokarsinomunun AJCC TNM Sınıflandırması-2 .....	17
<b>Tablo 4.</b>	Prostat kanserinde AJCC evre gruplaması .....	18
<b>Tablo 5.</b>	Risk sınıflandırma nomogramları .....	22
<b>Tablo 6.</b>	RTOG meta-analizi risk grupları ve sağkalım oranları .....	23
<b>Tablo 7.</b>	D'Amico ve MD Anderson risk grupları ve sağkalım oranları .....	23
<b>Tablo 8.</b>	NCCN versiyon 1.2014 risk grupları .....	24
<b>Tablo 9.</b>	NCCN versiyon 1.2014 risk gruplarına göre tedavi şeması .....	26
<b>Tablo 10.</b>	WHO Performans Durumu .....	35
<b>Tablo 11.</b>	RTOG akut toksisite skorlaması .....	37
<b>Tablo 12.</b>	RTOG geç toksisite skorlaması .....	39
<b>Tablo 13.</b>	CTCAE toksisite skalası .....	40
<b>Tablo 14.</b>	Hastaların başvuru semptomu dağılımları .....	42
<b>Tablo 15.</b>	Tedavi gruplarında GS dağılımı .....	43
<b>Tablo 16.</b>	Hastaların demografik özellikleri .....	47
<b>Tablo 17.</b>	Hastaların Roach formülleri sonuçlarının dağılımı .....	49
<b>Tablo 18.</b>	RP grubundaki hastaların patolojik verileri .....	52
<b>Tablo 19.</b>	Cerrahi sınır durumuna göre hasta özellikleri .....	53
<b>Tablo 20.</b>	RP grubunda cerrahi öncesi ve sonrası GS değerlerindeki değişim .....	54
<b>Tablo 21.</b>	RT dozları arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi .....	66
<b>Tablo 22.</b>	RT tedavi teknikleri arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi .....	67
<b>Tablo 23.</b>	RT tedavi alanları arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi .....	68

<b>Tablo 24.</b>	Uygulanan primer tedavilere göre nüks ve metastaz dağılımı.....	70
<b>Tablo 25.</b>	Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre genel sağkalım.....	71
<b>Tablo 26.</b>	RT uygulananlarda genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları.....	73
<b>Tablo 27.</b>	Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre biyokimyasal nüksüz sağkalım.....	76
<b>Tablo 28.</b>	RT uygulananlarda biyokimyasal nüksüz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları.....	78
<b>Tablo 29.</b>	Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre progresyonsuz sağkalım.....	82
<b>Tablo 30.</b>	RT uygulananlarda progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçlar.....	85
<b>Tablo 31.</b>	Biyokimyasal nüksüz sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları.....	87
<b>Tablo 32.</b>	Progresyonsuz sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları.....	88

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Androjenlerin prostat gelişimi ve tümörögenezdeki rolü.....	5
Şekil 2.	Androjen-reseptör ilişkisi.....	6
Şekil 3.	MR görüntüsünde prostatın diğer organlarla anatomik ilişkisi.....	8
Şekil 4.	Prostatın zonal anatomisi.....	9
Şekil 5.	Nörovasküler demetin şematik görünümü.....	10
Şekil 6.	Gleason'un histolojik paternleri.....	12
Şekil 7.	T evresinin şematik görünümü.....	19
Şekil 8.	Pelvisin lenf nodu anatomisi.....	21
Şekil 9.	Tedavi gruplarında GS dağılımı.....	44
Şekil 10.	Tedavi gruplarına göre risk grupları dağılımı.....	45
Şekil 11.	Tedavi gruplarına göre PNI dağılımı.....	46
Şekil 12.	RP grubunda patoloji sonuçları.....	50
Şekil 13.	RP grubunda cerrahi sınır durumu.....	51
Şekil 14.	RP grubunda yakın veya pozitif cerrahi sınır bölgeleri.....	51
Şekil 15.	RP grubunda cerrahi öncesi ve sonrası GS değerleri.....	55
Şekil 16.	RT uygulama teknikleri.....	56
Şekil 17.	RT tedavi toksisitesi.....	57
Şekil 18.	RT grubunda tedavi öncesi ve sonrası ED.....	58
Şekil 19.	RT grubunda tedavi öncesi ve sonrası üriner inkontinans.....	59
Şekil 20.	RP grubunda tedavi öncesi ve sonrası ED.....	60
Şekil 21.	RP grubunda tedavi öncesi ve sonrası üriner inkontinans.....	61
Şekil 22.	RT ve cerrahi grubunda tedavi öncesi ED dağılımı.....	62
Şekil 23.	RT ve cerrahi grubunda tedavi sonrası ED dağılımı.....	63

<b>Şekil 24.</b>	RT ve cerrahi grubunda tedavi öncesi üriner inkontinans dağılımı.....	64
<b>Şekil 25.</b>	RT ve cerrahi grubunda tedavi sonrası üriner inkontinans dağılımı.....	65
<b>Şekil 26.</b>	Tüm hasta grubunda tedavi sonrası nüks ve metastaz dağılımı.....	69
<b>Şekil 27.</b>	Tedavi gruplarına göre progresyonsuz sağkalım.....	81
<b>Şekil 28.</b>	Neoadjuvan HT kullanım süresine göre progresyonsuz sağkalım.....	84

**ONAY**

“Non metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda radyoterapi ve cerrahi sonuçlarının karşılaştırılması” isimli çalışmamız, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 13.07.2011 tarih ve ‘557’ sayılı ve karar no:02 kararı ile Yrd. Doç. Dr. Emine Canyılmaz denetiminde Arş. Gör. Dr. Lasif Türker SERDAR tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

## GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağılı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1). Prostat kanserlerinin yaklaşık %95'inde tanı 45 ile 89 yaşları (ortalama 72 yaş) arasında konulmaktadır. Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10000 iken, 40-59 yaşları arasında 1/103, 60-79 yaşlarında ise 1/8'dir (2).

Prostat kanserlerinin %95'inden fazlası adenokarsinom histolojisinde olup yaklaşık %4'ünü ise transizyonel hücreli kanserler oluşturmaktadır (3). Diğer alt tipler ise nöroendokrin karsinom (küçük hücreli) ve sarkomlardır.

Prostat kanseri, olguların %70'inde periferik zondan, %15-20'sinde santral zondan, %5-10'ununda transizyonel zondan gelişmektedir. Çoğu prostat kanseri multifokal olup, prostatın değişik zonlarında farklı grade'lerde bulunabilmektedir. Erken evrelerde hastaların çoğu asemptomatik olup, semptomların varlığı genellikle lokal ileri evre veya metastatik hastalığı düşündürür (4).

Prostat kanserinin genellikle uzun bir geçmişi vardır. Hastalığın yüksek prevalansına rağmen tanı alan hastaların çoğu başka sebeplerden kaybedilir. Erkeklerin çoğunda yaşam süresince semptom oluşturmayan, tedavi gerektirmeyen veya ölüme sebebiyet vermeyen "klinik okült" prostat kanseri gelişebilmektedir (5). Prostattan salgılanan bir hormon olan prostat spesifik antijen (PSA) taraması ile ortalama tanı yaşında düşüş olsa da mortalite hala 70 yaş ve üstü hastalarda yüksektir (5). Yaşam süresi arttıkça da prostat kanseri önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir (5).

Prostat kanseri tedavi seçenekleri arasında izlem, cerrahi, radyoterapi (RT) ve hormonoterapi (HT) yer almaktadır. Genellikle erken evre, düşük-orta risk grubundaki hastalarda tedavi seçenekleri arasında izlem, cerrahi veya RT yer almaktadır. Yüksek risk

grubundaki hastalarda ve lenf nodu (LN) (+) hastalarda ise RT tercih edilmektedir. Tedavi şemasına göre RT planlanan hastaların risk gruplarına bağlı olarak tedavilerine ek olarak HT eklenmektedir. Düşük risk grubundaki hastalara HT verilmesine gerek yokken, orta risk grubuna 4-6 ay, yüksek risk grubuna 2-3 yıl HT, RT tedavisi ile birlikte uygulanmaktadır (6).

Günümüzde RT tekniklerinin ilerlemesi, hastalıklı dokuya maksimum sağlam dokuya minimum RT dozunun verilme imkanlarının sağlanması ile RT'nin başarısı giderek artmaktadır.

Bu çalışmada non-metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda RT ve cerrahi tedavilerinin yan etki profili üzerine etkilerinin karşılaştırılması, hasta popülasyonunda genel sağkalım, biyokimyasal nüksüz sağkalım (bHSK), progresyonsuz sağkalım (PFSK) önsonuçlarının ve sağkalımla ilişkili prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (7). Prostat kanserlerinin yaklaşık %95'ine 45 ile 89 yaşları (ortalama 72 yaş) arasında tanı konulmaktadır (2, 8, 9). Otopsi serilerinde gözlenen insidental ve klinik olarak aşikar prostat kanserinin insidansı ve prevalansı yaşla birlikte önemli artış gösterir (10). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre 40-59 yaş arası Amerikan erkeklerinin yaklaşık %1,8'i prostat kanseri tanısı alırken 60-79 yaş arası erkeklerin ise %15'i bu yaşa gelene kadar prostat kanserine yakalanmaktadır (11, 12). İnsidans oranları arasında geniş coğrafik değişkenlikler gözlenmektedir. Çin ile Kuzey Amerika arasında 80 kat fark bulunmaktadır (13).

PSA taraması prostat kanseri insidansı ve mortalitesi üzerine önemli bir etki yapmıştır. 1980-2001 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde prostat kanseri insidansı önemli şekilde artarken, bu, yıllar sonrasında azalmıştır. Prostat kanserindeki düşük riskli hastalık yüzdesi artarken yaşa bağlı ölüm oranları azalmıştır. Ancak genel popülasyonda PSA taraması tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (13). Prostat Kanseri Taraması Avrupa Randomize Çalışması'nda (ERSPC), tarama ile prostat kanserine bağlı ölümlerde %20 azalma gösterilmişken Kuzey Amerika Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over Kanseri Taraması (PLCO) çalışmasında tarama yapılmış olsada olmasada prostat kanserinde genel mortalitenin düşük olduğu belirtilmiştir (14, 15).

Prostat kanserinin etiyojisini araştıran çeşitli çalışmalar olmasına karşın prostat karsinogenezinin hangi faktörlerden kaynaklandığı henüz anlaşılabilmiş değildir (10). Çeşitli araştırmacılar, androjenlere uzun dönem maruziyetin, ileri yaş, ırk/etnisite ve prostat kanseri için ailesel hikaye varlığının en çok üzerinde durulan risk faktörleri olduklarını

belirtmektedirler (10). Diğer ilişkili risk faktörleri açısından diyet, vücut kitle indeksi, enerji dengesi ve fiziksel aktivite, prostat inflamasyonu ve enfeksiyonu gibi etmenler giderek daha çok şüphe çekmektedir (10, 13).

Yaş prostat kanser gelişimi ile ilişkili tek başına en önemli faktör sayılabilir. Çünkü yaşlı erkeklerin çoğu prostat bezinde, kanserin histolojik kanıtına sahiptir ve klinik tespit oranı yaşla doğru orantılıdır (16, 17). Erkeklerde 39 yaşın altında prostat kanseri gelişme oranı 1/10000 iken, 40-59 yaşları arasında 1/103, 60-79 yaşlarında ise 1/8'dir (2). İmmün sistemin yaşlanması, daha yüksek oksidatif stres seviyeleri, karsinojenlere daha uzun süre maruz kalma ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına bozulmuş cevap gibi birçok neden sayılabilmesine rağmen, bu ilişki tam olarak açıklanmış değildir (10).

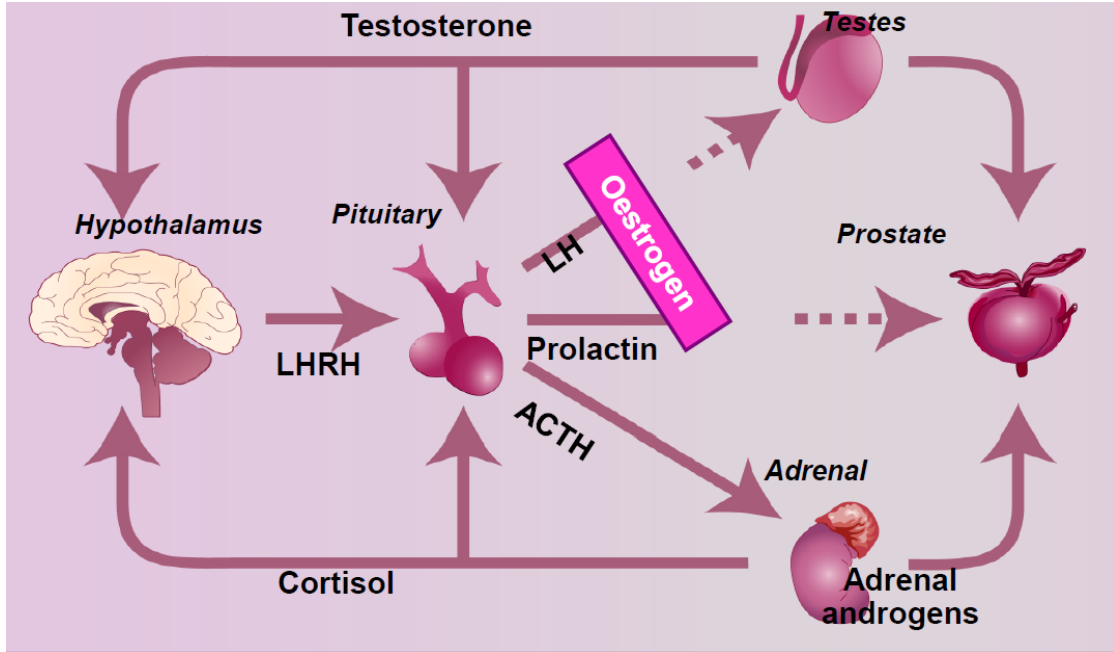
Prostat kanseri insidansı coğrafik faktörlere bağlı olarak bariz ırksal/etnik değişikliklerle karakterizedir (16). Örneğin hastalık insidansında siyah erkeklerle Asyalılar arasında 30-50 katlık fark gözlenmektedir (18). Prostat kanseri batı ülkelerinde daha yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Irklar arası bu farklılıklar steroid metabolizması, genetik, çevresel etkenler ve sosyal faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, ABD'ye Çin ve Japonya'dan göç eden erkeklerde Çin ve Japonya'da yaşayanlara göre prostat kanseri insidansı daha fazladır. Bu durum çevresel faktörlerin (diyet, yaşam vs.) rolüne işaret etmektedir (5).

Birkaç çalışmacı prostat kanserinin ailesel kümeleşmesini gözlemiş ve genetik alt yapının hastalığa yatkınlığı artırabileceğini bildirmişlerdir (19, 20). Prostat kanserinin %5-15'inin ailesel veya kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir (21, 22). Bu hastalar tipik olarak sporadik vakalara kıyasla daha erken yaşta tanı alırlar (21). Carter ve ark. (19) sporadik vakalara kıyasla ailesel tipte hastalığın başlangıcının daha erken yaşta olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle genç yaştaki olguların %40'ının kalıtsal olduğu düşünülmektedir (23, 24). Prostat kanseri gelişme riski yaşa bağlı olarak ailesel olanlarda olmayanlara göre 2 kat daha fazladır (19, 25). Bununla beraber hastalıklı birinci derece akraba sayısının artışına bağlı olarak bu risk oranında da artma gözlemlendiği çalışmalarda bildirilmiştir (20). Prostat kanserinin genetik altyapısı bildirilmekle beraber meme ve kolon kanserinde olduğu gibi prostat kanserinde genetik tarama amaçlı bir spesifik genetik lezyon tanımlanamamıştır. 1q24 lokusu herediter prostat kanseri için duyarlı olsa da ilişkili genler halen araştırılmaktadır (26, 27). Son yıllarda BRCA1/BRCA2 mutasyonları taşıyan erkeklerde artmış prostat kanseri riski

gösterilmiştir (28, 29). Ailesel olguların olmayanlara göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmemiş olsa da bu bilginin bireysel bazda hasta yaklaşımını nasıl etkileyeceği net değildir (5).

Diyet, yüksek kalori ve obezitenin prostat kanseri gelişiminde potansiyel risk faktörleri olduğunu destekleyen klinik ve deneysel kanıtlar vardır (30). Obez prostat kanseri hastalarında, radikal prostatektomi (RP) veya RT sonrasında daha çok rekürrens geliştiği çalışmalarda gösterilmiştir (31-33). Prostat kanseri insidansının güneşe maruziyet ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu D vitamini metabolizması ile prostat kanseri epidemiyolojisi arasında ilişki olabileceği yönünde bilgiler vermektedir (5).

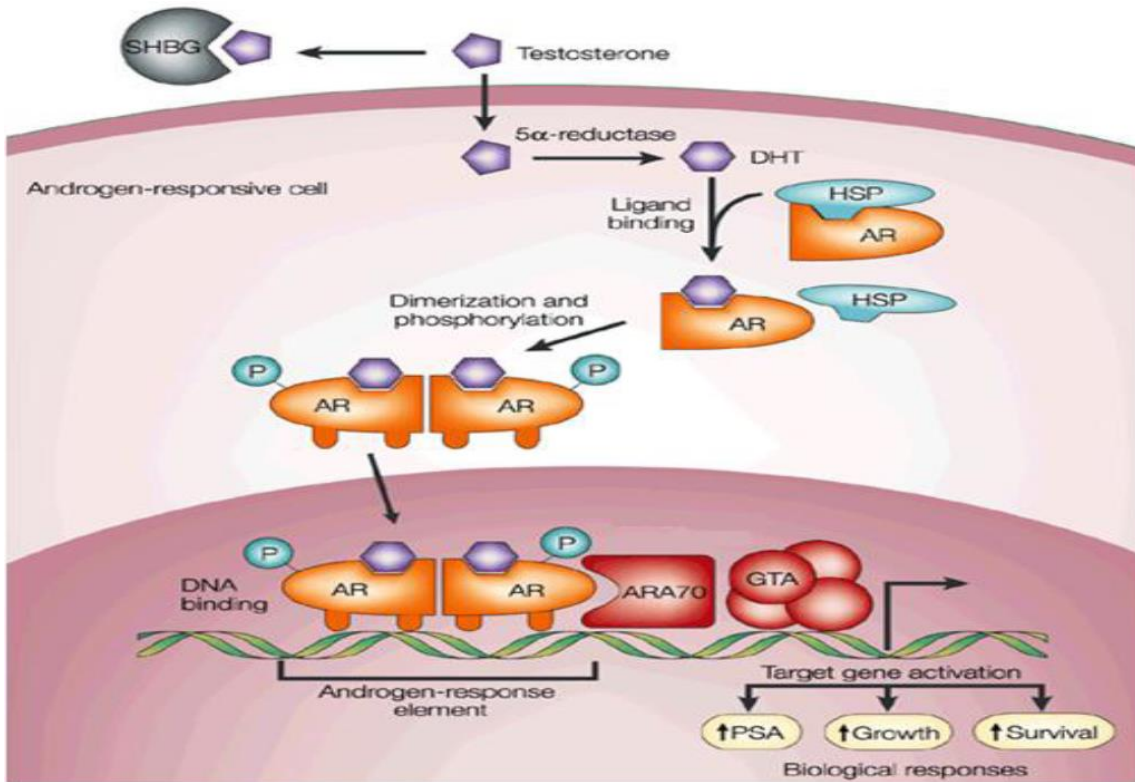
Prostat gelişimi ve tümörögenezden sorumlu ana faktör androjenlerdir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Androjenlerin prostat gelişimi ve tümörögenezdeki rolü (34)

Androjenler prostat bezinin normal büyümesi, diferansiyasyonu ve fonksiyonunda ana rolü oynamaktadır. Bununla birlikte androjen-reseptör (AR) sinyalinin, karsinogenez ve progresyondaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (10, 35). Klinik kastrasyona (serum testosteron <50 ng/ml) rağmen prostat kanser hücrelerinin AR'leri üzerinden uyarıya devam

ettiği yönünde kanıtlar artmaktadır (35). Kronik testosteron maruziyetinin karsinojenlerin prostat dokusu üzerindeki etkisini artırdığı deney hayvanları üzerindeki çalışmalarda gösterilmiştir (36). Ayrıca hem benign prostat hiperplazisi (BPH) hem de prostat kanseri eşzamanlı olarak androjen stimülasyonu altında gelişmektedir. Bazı çalışmalarda BPH'lı erkeklerde prostat kanseri gelişmesi riskinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (37, 38). Prostat kanserli erkeklerde androjenlerin serum seviyelerinin, ırka/etnisiteye göre değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (10). Testosteron dolaşımdaki ana androjen olup, prostat ve diğer periferel dokularda, 5- $\alpha$  redüktaz ile dihidrotestosteron (DHT)'a çevrilir. DHT androjen reseptörüne bağlanarak androjen responsif genlerin transkripsiyonunun aktivasyonuna yol açar. Alfa redüktazın aktivitesi çeşitli etnik gruplarda farklılık gösterir. Dolayısıyla bu durum, prostat kanseri insidansı ve agresifliğinin ırka göre farklılık göstermesini kısmen açıklayabilmektedir (39, 40) (Şekil 2).



Şekil 2. Androjen-reseptör ilişkisi (41)

## 2.2. Histoloji

Prostatik epitelyum 3 ana histolojik tipten oluşur (10). Bunlar;

1) Sekretuvar hücreler: Epitelyal elemanların en düşük proliferatif aktivitesine sahip olmalarına rağmen, PSA, prostatik asit fosfataz (PAP), asit musin ve diğer sekretuvar ürünleri salgırlar (10).

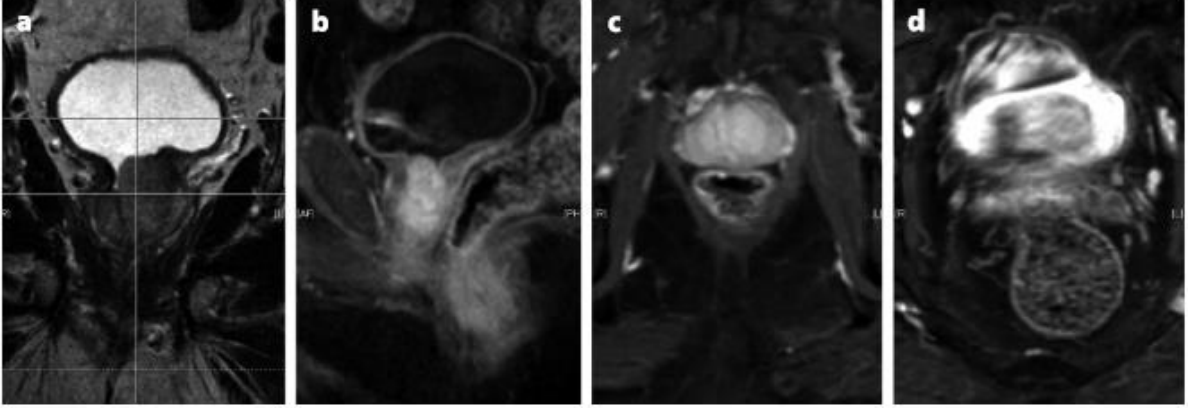
2) Bazal hücreler: Bezlerin periferinde bazal membranın üzerinde düz bir tabaka oluştururlar. Prostatik epitelyumun en yüksek proliferatif aktivitesine sahip hücreleridir. Sekretuvar hücre tabakasını repopule eden kök veya rezerv hücreler olarak faaliyet gösterdikleri düşünülmektedir (42). Bu hücreler keratine karşı üretilmiş yüksek molekül ağırlıklı antikorlar ile işaretlenerek, benign asiner prosesleri adenokarsinomdan ayırmada kullanılır. Adenokarsinomlar bazal hücre tabakası içermemektedir (10).

3) Nöroendokrin hücreler: En az olan epitelyal hücre tipidir. Rutin boyanmış kesitlerde tanımlanmazlar.

Seminal veziküller değişken bir anatomik dağılıma sahiptir. Prostatik kapsülün içinde bulunan kısımları muayenede prostatik nodularite veya sertlik ile karıştırılabilir. Epitelyal komponentin hücreleri büyük ve düzensiz hiperkromatik çekirdeklere sahiptir (10).

## 2.3. Anatomi

Prostat; erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup, tabanı yukarda tepesi aşağıda olacak şekilde kemik pelvis boşluğunda prostatik uretranın etrafını saran koni şeklinde bir organdır. Tabanı mesane boynuyla, tepesi ise membranöz uretra ile devamlılık gösterir (4) (Şekil 3). Prostat hem fibromüsküler hem de glandüler yapılardan oluşur. Erişkinde sekretuvar bir organ olarak görev yapan prostat, 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik uretraya açılır (43). Prostat önden symphysis pubise, puboprostatik bağ ile bağlanırken arkada, denonvillier fasyası (retrovezikal septum) ile rektumdan ayrılır. Denonvillier fasyası üstte peritona, altta ise üro-genital diyaframa bağlı şekilde uzanır (44). Denovillier fasyasından dolayı prostat kanseri direkt rektuma invazyon yapamaz (45). Prostat apeksi ürogenital diyaframın superior fasyasının üstünde uzanır ve tümörlerin %50-80'i prostatın apeksini tutar (46, 47).



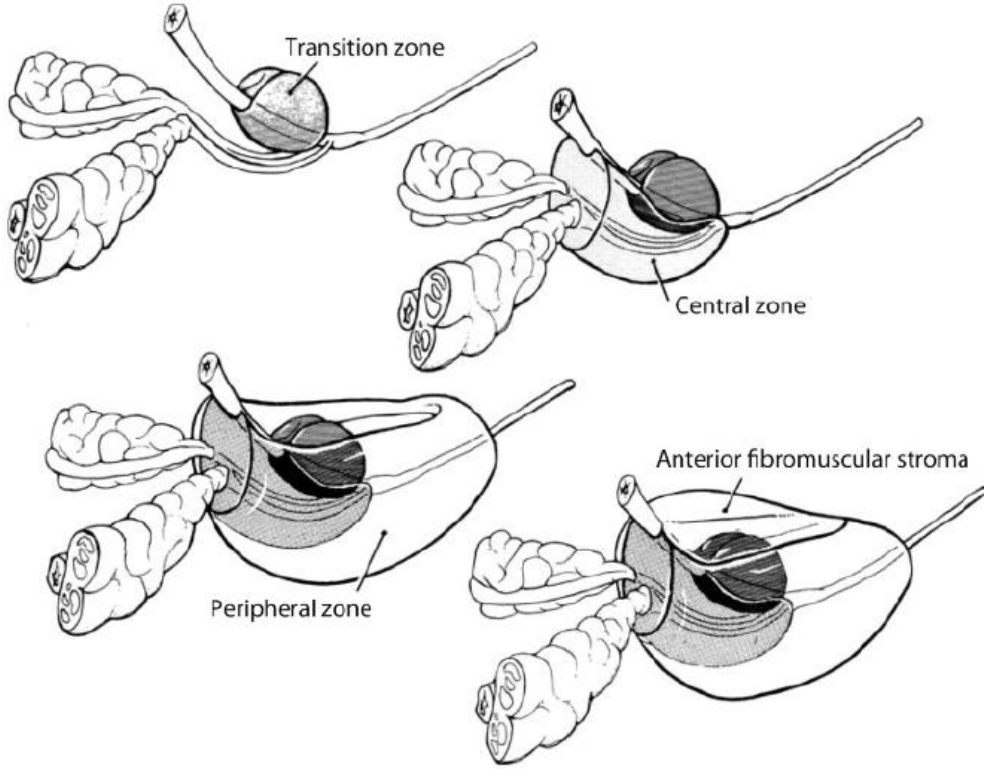
**Şekil 3.** a) Koronal, b) Sagittal, c) Superior ve d) İnfierior. MR görüntüsünde prostatın diğer organlarla anatomik ilişkisi (13)

Prostatın non-glandüler yapıları, anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterdir (48). Anterior fibromüsküler stroma, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Preprostatik sfinkter ise üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir (49).

Prostat morfolojik olarak periferel, santral ve transizyonel zondan oluşmaktadır (Şekil 4). Periferel zon prostatın en büyük parçasıdır. Prostat volümünün %70'ini oluşturur (10). Patolojik olarak prostat kanserlerinin çoğu multifokal olup karsinomların %80-85'i periferel zondan, %10-15'i transizyonel zondan ve %5-10'u santral zondan kaynaklanmaktadır (50). Bezin tüm arka yüzeyi boyunca uzanan periferel zon rektal muayenede (RM) hissedilir (44). Bu nedenle prostat kanseri tanısında RM önemli bir yer tutmaktadır (50).

Santral zon, ejakülatör duktusları saran koni şeklinde bölgedir. Prostat volümünün %25'ini oluşturur (10). Santral zon içinde glandüler doku ile ejakülatör kanallar arasında gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu bölge prostat içindeki karsinom odağının, prostat dışına yayılması için potansiyel bir anatomik yoldur (51).

Transizyonel zon, en küçük kısımdır. Prostatın %5'ini oluşturmakla birlikte yaşın ilerlemesiyle birlikte BPH'a bağlı olarak boyutu genellikle artmaktadır (10).



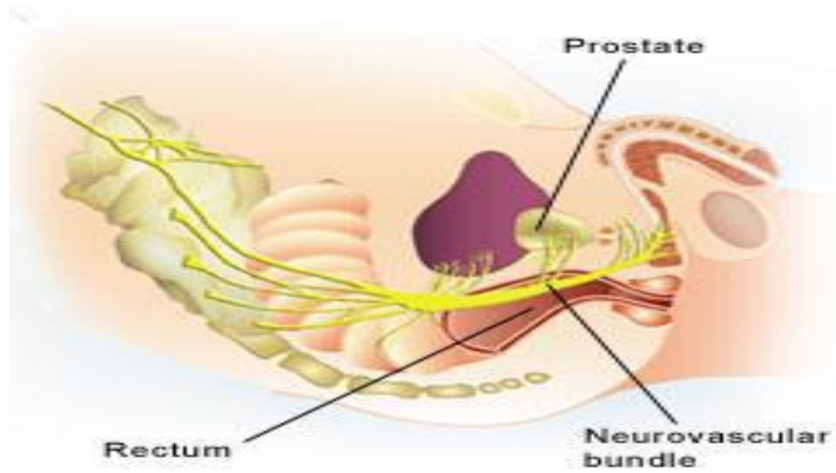
**Şekil 4.** Prostatın zonal anatomisi (13).

Seminal veziküller ve vas deferensler bezin postero-superior yüzünü delerek geçer ve verumontanumdan üretraya girerler (44). Santral zona girdikleri bölgede belirgin bir prostat kapsülü olmadığından anatomik olarak zayıf bir bölge oluşmaktadır (51).

Prostat glandının dışında fibromüsküler stroma yoğunlaşarak anatomik bir kapsül oluşturur. Prostatik kapsül anatomik bir yapı olmayıp mikroskopik olarak prostat glandının bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. 2-3 mm kalınlığında olan bu kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusu ile karışan lifler verdiğiinden belirgin bir sınıra da sahip değildir (52). Prostat kapsülünün kollajen/düz kas oranı bölgelere göre değişiklik göstermektedir (10). Özellikle prostat apeksinde, prostat kapsülü incedir, bu nedenle kanserlerin yayılımı açısından apeks riskli bir anatomik yapı olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

Kapsül haricinde prostat zengin ven pleksuslarını içine alan ince bir kılıf ile çevrilidir. Bu periprostatik kılıf anteriorda puboprostatik ligaman ile inferiorda ise transvers perine kasının derin fasyasıyla devamlılık gösterir (4).

Kavernöz sinirler, pelvik pleksustan kaynaklanır ve prostatla ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Kavernöz sinirler prostatik pleksustan geçtikten sonra prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerler. Bu nörovasküler demet retroperitoneal bağ dokusu içinde prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde yer alır (53) (Şekil 5). Nörovasküler demetlerin yanında otonomik gangliyonlar kümeleşmiştir (10). Prostat kapsülü ile damar-sinir paketi arasındaki mesafe prostatik apekte en kısadır (4).



**Şekil 5.** Nörovasküler demetin şematik görünümü (54)

Prostatı besleyen damarlar internal iliak arterden gelirler ve venöz drenaj prostatik pleksus içinden geçerek internal iliak vene dökülür. Bu yol sıklıkla kemiklerde ortaya çıkan hematogen metastazları açıklayabilir (10).

Modern cerrahi serilerde pelvik lenf nodu diseksiyonu (LND) sonrası sıklıkla obturator fossa, eksternal ve internal iliak bölgelerde tutulu LN olduğu bildirilmiştir. Prostat kanserindeki LN metastazlarının %85'i bu bölgelere olur. Presakral, paraveziküler ve pararektal bölgelerdeki LN metastazı oranı %15 civarındadır (10).

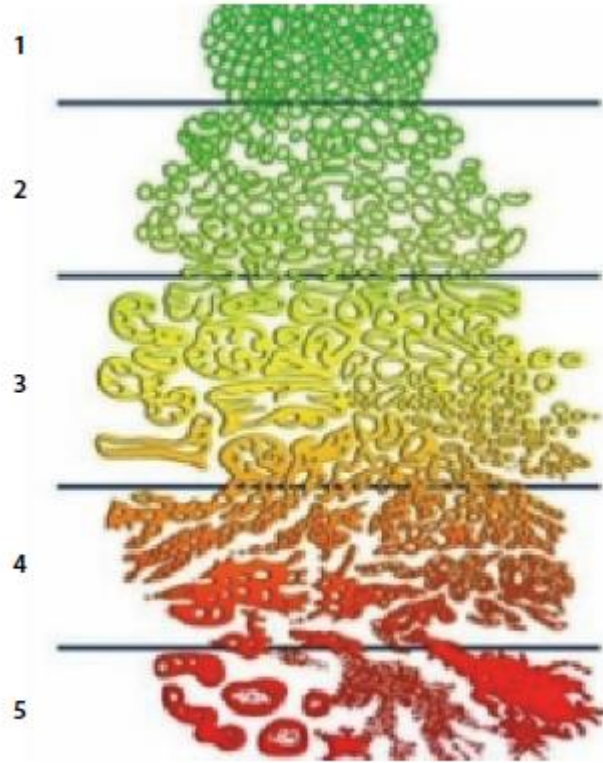


#### 2.4. Histopatolojik Sınıflandırma

Prostat kanseri, hastalarının yaklaşık %85'inde multifokal olup prostatın değişik zonlarında farklı grade'lerde bulunabilmektedir (4, 47). Periferik asiner glandlardan çıkan adenokarsinomlar prostattaki en sık tümörlerdir ve prostat kanserlerinin %95'inden fazlasını oluştururlar. Prostat kanserlerinin yaklaşık %4'ünü ise transizyonel hücreli kanserler oluşturmaktadır (3, 44). Prostat kanserinin diğer histolojik alt-tipleri, üretral kanal karsinomu, duktal adenokarsinom, nöroendokrin karsinom (küçük hücreli), karsinosarkom, sarkomatoid karsinom ve diğer sarkom tipleridir (13).

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prekürsör lezyondur. Sitolojik olarak prostat kanserine benzemekle birlikte glandüler yapısında bazal hücre tabakası bulunmasıyla prostat kanserinden ayrılır (55). Yüksek grade'li ve düşük grade'li olmak üzere iki grupta incelenir. Prostat iğne biyopsisinde yüksek grade'li PIN tespit edilenlerin %80'ine, düşük grade'li PIN tespit edilenlerin ise %20'sine prostat kanseri eşlik edebilmektedir (4).

Histolojik değerlendirme prostat kanserinde önemli prognostik bilgi sağlar. Adenokarsinom için mevcut skorlama sistemi Gleason ve ark. tarafından geliştirilmiş ve en son 2005 Uluslararası Üroloji Patoloji Cemiyeti Konsensus Bildirisi'nde revize edilmiştir (13). Histolojik değerlendirmede en sık kullanılan sistemdir. Gleason sistemi glandüler diferansiyasyonun derecesini baz alarak oluşturulmuştur. Klasik Gleason sistemi diyagramı, teknik olarak tümör grade'i olarak adlandırılan 5 temel doku biçimi gösterir. Grade'leme 1'den 5'e kadar seviye içerir. 5 en kötü seviyedir (13) (Şekil 6).



**Şekil 6.** Gleason'un histolojik paternleri (13)

Primer Gleason grade'i, toplam paternin %50'sinden fazlasını ifade eden paternin derecesidir. Sekonder Gleason grade'i gözlenen toplam kanserin %50'sinden az ancak %5'inden fazla olmalıdır. Gleason skoru (GS) 2 ile 10 arasında değişir ve primer ve sekonder Gleason grade'lerinin toplamı olarak hesaplanır (13).

## **2.5. Semptomlar ve Tanı**

### **2.5.1. Semptom ve Bulgular**

Hikaye ve fizik muayene tanıda ilk aşamayı oluşturmaktadır. Semptomların değerlendirilmesi, başlangıç erektil fonksiyonu ve üriner durumu, kemik ağrısı ve RM'yi içerecek şekilde yapılmalıdır (47).

Erken evrelerde hastaların çoğu asemptomatik olup, semptomların varlığı genellikle lokal ileri evre veya metastatik hastalığı düşündürür (4). Tümörün üretraya veya mesane boynuna ilerlemesi veya direkt olarak trigona doğru yayılması irritatif ve obstrüktif semptomlara, hematüriye yol açabilir. Metastatik hastalıkta iştahsızlık ve kilo kaybı, kemik metastazları olanlarda, kemik ağrıları ve patolojik kırıklar, spinal kord basısı ve buna bağlı alt ekstremitelerde parastezi veya güçsüzlük, üriner veya fekal inkontinans gelişebilir. Üretral obstrüksiyona veya retroperitoneal LN metastazlarına bağlı üremik semptomlar gelişebilir. Seminal vezikül invazyonuna (SVİ) bağlı hematospermi, LN metastazı sonucunda gelişen lenfatik ve venöz obstrüksiyona bağlı alt ekstremitelerde ödem, kavernöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon (ED) gelişebilecek semptomlar arasında yer almaktadır (4).

Komorbid hastalığın değerlendirilmesi terapötik karar verme ile ilişkilidir (10). Aile hikayesinin tanımlanması prostat kanseri için yüksek riske sahip diğer aile fertlerinin belirlenmesi için önemlidir (10).

Fizik muayenenin ana temelini oluşturan RM, tümör evrelemesi için önemlidir (10). RM'de prostat kanseri, prostatta sertlik ve nodülarite şeklinde tespit edilebilir. Ancak prostatta sertlik olması tek başına kanser için patognomonik değildir, birçok benign duruma bağlı olarak gelişebilir (10). RM tümör evrelemesi için önemli olmasına rağmen prostat kanseri taraması için uygun değildir. 13 prostat kanseri tarama çalışmasını içeren bir meta-analizde sensitivite %53,2, spesifisite %83,6 ve pozitif prediktif değer %17,8 olarak bulunmuştur (56).

### **2.5.2. Laboratuvar Bulguları**

Laboratuvar testleri olarak PSA, testosteron, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri yapılması gereken testler arasında sayılabilir (47). Anemi metastatik hastalıkta, azotemi bilateral ureter obstrüksiyonunda görülebilir. Kemik metastazına bağlı alkalin fosfataz, ekstraprostatik yayılıma bağlı olarak da asit fosfataz düzeylerinde yükselme karşımıza çıkabilir (4).

PSA, normal prostatik asiner ve duktal epitelyal hücreler tarafından ve prostat orjinli neoplastik hücreler tarafından üretilmektedir (57, 58). Prostat bezindeki benign (prostatik hiperplazi, prostatit) ve malign durumlarda yükselebilir (57). PSA, nötral serin proteaz olup

seminal vezikül proteinlerinden seminogelin 1 ve 2'yi hidrolize ederek seminal koagulumu likefaksiye eder (4).

PSA'nın çok küçük bir miktarı serbest olarak bulunmakta olup büyük bir kısmı proteinlere bağlıdır (4). PSA'nın yarılanma ömrü 2,2 ile 3,2 gün arasında değişmektedir (59). RP'yi takiben 2-3 hafta içinde en alt seviyeye ulaşır (4). Prostatın RM'si, prostat masajı, transrektal ultrasonografi (TRUS), ejakülasyon ve sistoskopi, serum PSA değerleri üzerine önemli bir etki göstermemesine karşın, prostat biyopsisi PSA seviyelerinde orta düzeyde bir yükselmeye (medyan 7,9 ng/ml) neden olmaktadır (10). Prostat transüretal rezeksiyon (TUR-P) uygulaması ise PSA seviyelerinde medyan 5,9 ng/ml'lik yükselmeye yol açmaktadır. TUR-P sonrası PSA'nın yeni bazal değere düşmesi için medyan 17 gün gerekmektedir (60). PSA'nın üretimi ve sekresyonu androjene bağımlı olması nedeniyle androjen baskılama tedavisi, PSA seviyelerinde çarpıcı azalmaya yol açmaktadır (61).

Serum PSA değerinde üst sınır 4,0 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların %20'sinde PSA değeri 4'ten düşüktür. PSA düzeyi 4-19 ng/ml arasında olanların ise sadece %25'inde biyopsilerde prostat kanseri tespit edilmiştir. Bu nedenlerden dolayı yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), serbest ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır (4). Yaşa ve ırka özgü PSA referans aralıkları Amerikan Üroloji Birliği tarafından özetlenmiştir (4) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Yaşa ve ırka özgü PSA referans aralıkları (4)

Yaş aralığı (yıl)	Asyalı	Afrika kökenli Amerikalı	Beyaz
40-49	0-2,0	0-2,0	0-2,5
50-59	0-3,0	0-4,0	0-3,5
60-69	0-4,0	0-4,5	0-4,5
70-79	0-5,0	0-5,5	0-6,5

Tedavi öncesi PSA değeri, prostat kanseri tedavi sonuçlarını öngörmeye önemli bir prognostik faktördür tedavi stratejisini belirlemede önemli bir role sahiptir. Genellikle yüksek PSA seviyeleri; ekstrakapsüler invazyon (ECİ), SVİ, LN tutulum riskini arttırmaktadır. Bu da tedavi seçimi için majör etmendir (10).

PSA düzeylerine göre biyopside prostat kanseri bulma riski PSA < 4 olanlarda yaklaşık %5-25 iken PSA 4-10 olanlarda yaklaşık %15-25 ve PSA >10 olanlarda ise %50-67'dir (47).

RP veya RT öncesi PSA hızının yılda >2 ng/ml olması, prostat kanseri ölüm riskinde artışa neden olabilir (47). Fakat sonucun bağımsız bir öngörücüsü olarak tedavi öncesi PSA kinetiğinin (PSA velositesi ve doubling time) değerini inceleyen bir sistematik derlemede erken evre prostat kanserinde tedavi öncesi klinik karar almada PSA dinamiklerinin kullanımına dair yeterli kanıt görülmemiştir (47).

### 2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Erken evrelerde evreleme için ek görüntüleme tekniklerine gereksinim olmamakla birlikte T3-T4, GS $\geq$ 8, PSA>20, T2+PSA>10 veya klinik semptom varlığında kemik sintigrafisi önerilmektedir (6, 47). Ayrıca T3-T4 tümörde veya T1-2 ve nomogramlarda LN tutulum ihtimali >%10 ise pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır (6).

Yaşam beklentisi <5 yıl olan hastalarda; yüksek riskli (bulky T3-4, GS 8-10) hastalar haricinde semptomatik olmadıkça herhangi bir tetkik yapmak önerilmemektedir (6).

### 2.5.4. Patolojik Tanı Yöntemleri

Patolojik tanı için TRUS eşliğinde biyopsi (>8 ayrı kordan) önerilmektedir (47). Biyopsi sonrası cerrahiye giden hastalarda prostatektomi materyalinde "upgrading" (örneğin biyopsi GS'sini  $\leq$ 6'dan  $\geq$ 7'ye çıkarma veya 7'den >7'ye çıkarma), 10'dan fazla biyopsi kolları yapılmış olsa bile hastaların yaklaşık %25-30'unda gözlenebilmektedir (62). GS'nin "down-grading"i ise yaygın görülmemektedir (47).

## 2.6. Evrelendirme ve Yayılım Yolları

Tanı ve klinik evreleme hikaye, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerine göre yapılmaktadır. Patolojik evreleme ise klinik evrelemede gerekenlere ilaveten patolojik muayene ve cerrahi rezeksiyon bulgularına dayanır (13).

Patolojik sınıflandırma ve evreleme kriterleri Amerikan Kanser Birleşik Komisyonu (American Joint Commission on Cancer) (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

(Union Internationale Contre le Cancer) (UICC) tarafından geliştirilmiştir (10). Bugün için kullanılan evreleme sistemi AJCC sınıflandırmasının 7. baskısıdır (50) (Tablo 2, 3, 4) (Şekil 7).

**Tablo 2.** Prostat adenokarsinomunun AJCC TNM Sınıflandırması-1 (50)

<b>Primer tümör (T)</b>	
<b>Klinik</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Klinik olarak belirsiz, palpe edilemeyen ve görüntüleme teknikleri ile gösterilemeyen tümör
T1a	Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümör
T1b	Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha fazlasında tümör
T1c	Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilmiş (Ör: Yükselmiş PSA seviyesi nedeniyle)
T2	Prostata sınırlı tümör*
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan fakat iki lobu tutmayan tümör
T2c	Her iki lobu tutan tümör
T3	Tümör prostat kapsülüne ulaşmış **
T3a	Ekstrakapsüler yayılım mevcut (tek ya da iki taraflı)
T3b	Seminal veziküllere yayılan tümör
T4	Tümör fiske veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş; örneğin eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı

**Tablo 2.** Prostat adenokarsinomunun AJCC TNM Sınıflandırması-1 (50) (Devam)

<b>Patolojik (pT)***</b>	
pT2	Organa sınırlı
pT2a	Tek taraflı, bir tarafın yarısı veya daha azı
pT2b	Tek taraflı, bir tarafın yarısından daha fazlası ancak iki taraflı değil
pT2c	Bilateral hastalık
pT3	Ekstraprostatik yayılım
pT3a	Ekstraprostatik yayılım veya mesane boynuna mikroskopik invazyon****
pT3b	Seminal vezikül invazyonu
pT4	Rektum, levator kas ve/veya pelvis duvar tutulumu

\*İğne biyopsisi ile bir ya da iki lobda saptanan tümör, palpe edilemiyor veya görüntüleme ile güvenilir olarak gösterilemiyorsa T1c olarak sınıflandırılır.

\*\*Prostat apeksine ya da prostat kapsülünün içine invazyon (dışına değil), T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.

\*\*\*Patolojik evrelemede T1 hastalık mevcut değildir.

\*\*\*\*Cerrahi sınır pozitifliği R1 belirteciyle tanımlanmalıdır (mikroskopik rezidüel hastalık).

**Tablo 3.** Prostat adenokarsinomunun AJCC TNM Sınıflandırması-2 (50)

<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>	
<b>Klinik</b>	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu veya nodlarına metastaz var
<b>Patolojik</b>	
NX	Bölgesel lenf nodları örneklenmemiş
N0	Bölgesel lenf nodları pozitif değil
N1	Bölgesel lenf nodu veya nodlarına metastaz var

**Tablo 3.** Prostat adenokarsinomunun AJCC TNM Sınıflandırması-2 (50) (Devam)

<b>Uzak Metastazlar (M)*</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer bölgelere metastaz

\*Birden fazla metastaz bölgesi varlığında en ileri kategori kullanılır. pM1c en ileri kategoridir.

**Tablo 4.** Prostat kanserinde AJCC evre gruplaması (50)

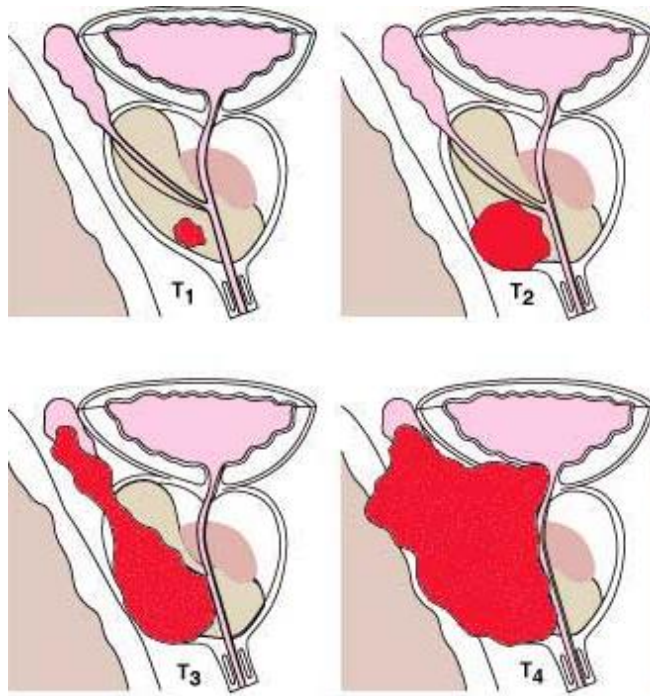
<b>Anatomik evre/Prognostik Grup</b>					
Grup*	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gleason Skoru
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X	X
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	10≤, <20	≤6
	T2a	N0	M0	10≤, <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	X	X
IIB	T2c	N0	M0	Herhangi	Herhangi
	T1-2	N0	M0	20≤	Herhangi
	T1-2	N0	M0	Herhangi	8≤
III	T3a-b	N0	M0	Herhangi	Herhangi



**Tablo 4.** Prostat kanserinde AJCC evre gruplaması (50) (Devam)

IV	T4	N0	M0	Herhangi	Herhangi
	Herhangi T	N1	M0	Herhangi	Herhangi
	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi	Herhangi

\*PSA seviyesi veya Gleason skorundan herhangi biri mevcut değilse, gruplama T-evresi ve/veya PSA seviyesi veya Gleason skorundan mevcut olan ile yapılmalıdır.

**Şekil 7.** T evresinin şematik görünümü (63)

Lokal yayılım başlıca prostat kanserinin direkt ekstrakapsüler uzanımı veya SVİ ile olmaktadır. GS ve serum PSA ile lokal yayılım olasılığı prediktif modeller kullanılarak tahmin edilmeye çalışılır (64).

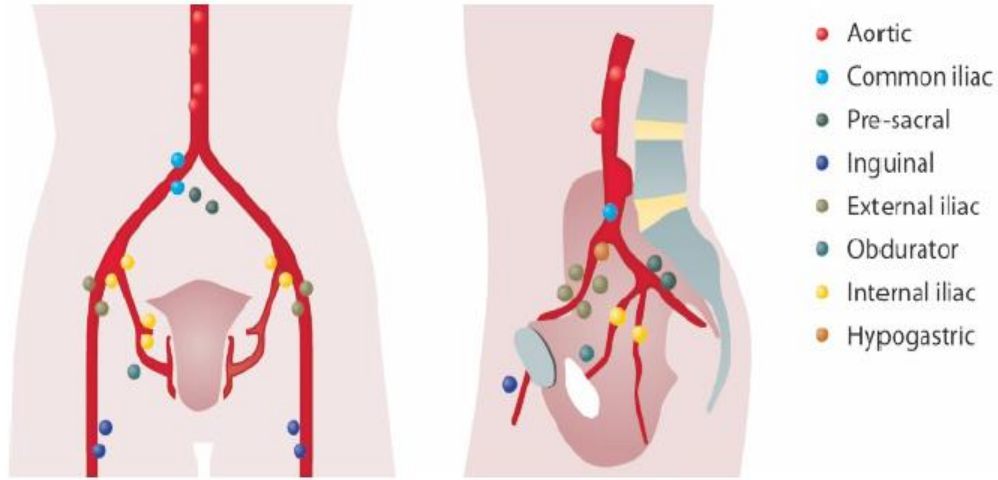
Tümör yerleşiminin %50-80'inin görüldüğü prostat apeksinde ekstraprostatik yayılımın raporlanması, bu bölgede kapsülün sınırlarının belirsiz olması nedeniyle zordur (10, 47). Ekstraprostatik yayılımı olan hastaların çoğu (%57-81) cerrahi sınır (CS) pozitifliğine

sahiptir. Bu da kötü prognoza işaret eder (10). Lokal yayılımının varlığı tedavi stratejilerini ve RT tedavisi alacak hastalarda tedavi portalını etkilemektedir (64).

SVİ hastalık nüksü için artmış riski gösteren patolojik bir bulgudur ve seminal vezikül ve vas deferenslerin invazyonunu gösterir. Mesane boyunun mikroskopik tutulumu pT4 olarak değil pT3a olarak evrenir. Ancak prognozu seminal vezikül tutulumu olan hastalara benzemektedir (10).

Bölgesel lenf nodları gerçek pelvise ait lenf nodları olup, özellikle ana iliyak arterlerin bifurkasyon noktasının altında kalan lenf bezlerini kapsamaktadır. Bu LN bölgeleri; hipogastrik, obturator, iliyak (eksternal, internal) ve sakral (lateral, presakral, promontor) lenf nodlarıdır. Uzak lenf nodları pelvis dışında yerleşim göstermektedir. Ultrason, BT, MRG veya lenfanjiyografi ile görüntülenmeleri mümkündür. Her ne kadar büyümüş lenf nodlarının radyolojik görüntülemelerle tespiti nadiren mümkün olabilse de; başlangıçta klinik olarak metastaz bulgularına sahip hastalık prezantasyonu azdır (50). Görüntüleme için hastaların tedavi öncesi lenfatik tutulum riskinin belirlenmesi amacıyla risk tabloları sıkça kullanılmaktadır (64).

Uzak LN tutulumu M1a olarak kabul edilir. Bu LN bölgeleri; Aortik (paraaortik, lomber), ana iliyak, derin inguinal, yüzeysel inguinal (femoral), supraklaviküler, servikal, skalen ve retroperitoneal lenf nodlarıdır (50) (Şekil 8). LN metastazının varlığı bölgesel olsun olmasın, hastayı evre IV'e taşır (13). Bununla beraber LN metastazlarının sıklığı ve lokalizasyonlarının prognostik önemi büyüktür (44).



**Şekil 8.** Pelvisin lenf nodu anatomisi (13)

Osteoplastik kemik metastazları en sık görülen lenfatik dışı metastaz şeklidir. Bu hematojen metastazın en yaygın yolu, Batson'un venöz pleksusu aracılığıyla lomber vertebra korpusuna olan kan akımıdır. İlave olarak, uzak lenfatik metastazları da görülebilmektedir. Akciğer ve karaciğer metastazları gibi diğer organ metastazları genelde hastalığın daha ileri safhalarında ortaya çıkmaktadır (50, 64). Bu organların uzak metastazın ilk tutulum bölgesi olma ihtimali düşüktür (64). Lomber vertebralardan sonra diğer kemiklerin tutulum oranı sıklık sırasına göre proksimal femur, pelvis, torakal vertebralara, kaburgalar, sternum, kafatası kemikleri ve humerus şeklindedir (4).

## 2.7. Prognostik Faktörler

Prostat kanserinin klinik davranışı yavaş seyirden agresif seyire kadar değişkenlik gösterebildiği için sonuçları ve tedavi seçimini öngörmek için prognostik değerlendirme önemlidir (13).

Tanı anında hastalık evresi ve tedavi sonrası hastalık prognozunu öngörebilen ve sayıları sürekli artan moleküler belirteçler (plöidi durumu, p53 ve bcl-2 gibi) ve klinik faktörler bulunmaktadır. Bu verilerin kullanımıyla lokal hastalık evresi, lenf bezi tutulum riski veya tedavi başarısızlığı riskinin öngörülmesinde faydalı olabilecek birkaç algoritma

yayınlanmıştır. TNM evreleme sisteminde yer alan tanı öncesi serum PSA değeri, patolojik tümör diferansiyasyonu (GS'nin) ve tümör evresinin prognoz üzerinde açık ve genel kabul gören anlamlı etkisi bulunmaktadır (47, 50). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada 1500 hasta incelenmiş olup GS'nin prostat kanserine bağlı ölümü öngörme açısından en önemli prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Ayrıca RTOG çalışmalarında PSA değerinin 20 ng/ml'den büyük olmasının yüksek başarısızlık riski ve artmış HT ihtiyacı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). Ayrıca GS, tedavi öncesi PSA ve tanıdaki evreye ek olarak, biyopsi korundaki pozitif yüzde (>%50 ise daha agresif), PSA dansitesi ve velositesi, tümör tarafından kor tutulum uzunluğu ve perinöral invazyon (PNİ) varlığını içeren ilave patolojik faktörlerde prognostik öneme sahiptir (13, 47).

Bu parametreler kullanılarak prostata sınırlı olmayan hastalığı başlangıçta tahmin etmek için hazırlanan birçok nomogram, tablo ve formüller ile hastaların risk gruplarına ayrılması ve bu gruplara göre tedavi kararlarının verilmesi amaçlanmıştır (5, 6, 47, 64, 65) (Tablo 5, 6).

**Tablo 5.** Risk sınıflandırma nomogramları (47, 64, 65, 66)

Partin nomogramları	T evresi, GS ve tedavi öncesi PSA' ya dayanarak patolojik evreyi (organa sınırlı, ECİ, SVİ veya LN tutulumu) tahmin eder. Bu yöntemle cerrahiye aday olabilecek olguların seçiminde kullanılır.
Roach formülleri	Orijinal Partin verilerine dayanarak patolojik evreyi tahmin eder. $ECİ (\%) = 3/2 \times PSA + 10 \times (GS-3)$ $SVİ (\%) = PSA + 10 \times (GS-6)$ $LNİ (\%) = 2/3 \times PSA + 10 \times (GS-6)$
Brignanti nomogramları	Uzatılmış LN diseksiyonu kullanarak daha yüksek oranlar gösterir ve tutulumu tespit etme ihtimalini artırmak için daha fazla sayıda LN (örneğin, %90'ı tespit etmek için 28) elde etmenin önemini destekler.
Kattan nomogramları	Bilgisayar temelli ve başlıca PSA rekürrensini tahmin eder, fakat bazıları progresyonsuz sağkalımı ve RP, 3BRT veya brakiterapi sonrası prostat kanserine spesifik mortaliteyi de öngörür.

**Tablo 6.** RTOG meta-analizi risk grupları ve sağkalım oranları (47)

<b>RTOG meta-analizi risk grupları</b>		<b>10 yıllık HS</b>
<b>(GS ve hastalısız sağkalımı öngörür )</b>		
I-Düşük:	T1-2 ve GS $\leq$ 6	86%
II-Orta:	T1-2 ve GS=7, veya T3 veya N1 ve GS $\leq$ 6	75%
III-Yüksek:	T1-2 ve GS=8-10, veya T3 veya N1 ve GS=7	62%
IV-Çok yüksek:	T3 veya N1 ve GS=8-10	34%

RP veya RT sonuçlarını tahmin etmek için ek modeller geliştirilmiştir. D'Amico'nun çalışmasına dayanarak tedavi öncesi PSA, GS ve klinik evrenin kombinasyonuna göre hastalar risk gruplarına ayrılmışlardır. Bu gruplar sayesinde lokal tedavi (RP veya RT) sonrası biyokimyasal nüks riski ve sağkalım tahmini yapılabilmektedir (5, 67) (Tablo 7).

**Tablo 7.** D'Amico ve MD Anderson risk grupları ve sağkalım oranları (68)

<b>D'Amico ve MD Anderson risk grupları</b>		<b>EBRT sonrası</b>	<b>EBRT sonrası</b>
<b>(bPSK ve HS'yi öngörür)</b>		<b>5 yıllık bPSK</b>	<b>10 yıllık bPSK</b>
Düşük	T1-2a ve GS $\leq$ 6 ve PSA $\leq$ 10	%85-90	%80-85
Orta	T2b (MD Anderson T2b-T2c) ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10 <- $\leq$ 20	%70	%65
Yüksek	$\geq$ T2c (MD Anderson T3-4) veya GS=8-10 veya PSA >20	%40	%35

Benzer şekilde Kattan ve ark. RP sonrası rekürrensi tahmin etmek için post-op nomogramlar geliştirmiştir (5) (Tablo 5). Lokal yayılımın olasılıklarının tahmini için Partin's tablosu ve Roach formülleri gibi prediktif modeller ve tedavi kararı verilmesinde National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından oluşturulan çok aşamalı klinik gruplama sistemi en çok kullanılan modeller arasında yer almaktadır (6, 47, 64-66). (Tablo 8).

**Tablo 8.** NCCN versiyon 1.2014 risk grupları (6)

<b>Risk grupları</b>	<b>Özellikler</b>
Çok düşük	T1c ve GS $\leq 6$ ve PSA <10 ng/ml ve Kor pozitif prostat biyopsisi 3'den az, her korda $\leq$ %50 kanser ve PSA dansitesi <0,15 ng/ml/g
Düşük	T1-2a ve GS $\leq 6$ ve PSA <10 ng/ml
Orta	T2b-T2c veya GS 7 veya PSA 10-20 ng/ml
Yüksek	T3a veya GS 8-10 veya PSA >20 ng/ml
Çok yüksek	T3b-T4
Metastatik	N1, M1

Tümöre bağlı faktörler arasında sayılabilen tümörde anöploid varlığı hastalığın diploid lezyonlara göre daha agresif seyir gösterebileceğinin göstergesidir. S-faz fraksiyonu ise DNA plöidisine oranla prostat kanserli hastaların sağkalımları için daha iyi bir belirteçtir, bununla beraber lokal ileri veya metastatik prostat kanserinde bağımsız bir prognostik faktör değildir (44). Lokalize prostat kanserinde p-53 gen mutasyonları seyrek (44). p-53 artmış ekspresyonunun radyasyona karşı cevabın azalması (radyorezistans) ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (44). GS değerlendirmesinde toplam skor yanında, paternlerinde önemi bulunmaktadır. Tersiyer komponenti (>%10) Gleason 5 olan GS 7'li hastalar, GS 8-10 olan hastalarla benzer bHSK'ya sahip olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir (69).

Prostat kanserinde prognostik faktörler arasında hastaya bağlı faktörlerde bildirilmektedir. Aynı evreye sahip hastalar arasında siyah ırkta beyazlara oranla daha düşük sağkalım oranları bazı çalışmalarda bildirilirken, bazı çalışmalarda ise bu fark gözlemlenmemiştir (44). Bu fark, büyük tümör hacmi (tedavi öncesi yüksek PSA), immün sistem zayıflığı, testosteron seviyesi, çevresel-ekonomik faktörler, genetik veya diğer bilinmeyen faktörlerle ilişkili olabilir (44).

Radyolojik veya cerrahi evreleme yapılmış olmasının da prognostik önemi bulunmaktadır. Asbell ve ark. (70) yaptığı çalışmada 5 yıllık hastaliksız sağkalım (HS) oranları lenfadenektomi sonrası negatif pelvik nodu olan hastalarda %76 iken, radyolojik görüntüleme sonucu evrelenenlerde ise %63 olarak bulunmuştur (p=0,008).

Bu prognostik faktörler sadece hastaların tedavi yaklaşımına değil aynı zamanda klinik çalışmalarda hastaları sınıflandırmaya da yardım etmektedir. Örnek olarak düşük riskli hastalar aktif izlem çalışmalarına alınırken yüksek riskli hastalar adjuvan/neoadjuvan çalışmalara yönlendirilebilmektedir (5).

Sonuç olarak GS’u, klinik evre, başlangıç PSA değeri ve cerrahi evreleme, relaps riski ve kanser-özgü mortalite riski açısından prediktiftir. Tedavi sonuçlarının tahmininin geliştirilmesi lokal tedavinin riski/katkıları konusunda klinisyen ve hastalara bilgi vermektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmalara rağmen aynı morfoloji ve klinikopatolojik özellikteki tümörler bazen biyolojik heterojenite göstermektedir. Bazı düşük riskli tümörler hızlı progres olurken bazı yüksek riskli olanlar göreceli olarak yavaş seyrederek. Bu sebeple daha gelişmiş modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Şüpheli nodların veya ECI’nin MRG veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile değerlendirilmesi, seminal vezikül ve ekstraprostatik dokunun evreleme biyopsisi ve moleküler işaretlemeleri kapsayan araştırmaların amacı risk sınıflandırmasını geliştirmek yönündedir (5).

## **2.8. Tedavi Yaklaşımları**

Bugün için prostat kanserinde standart tedavi algoritmalarını tanımlayan risk adaptif tablolar incelenerek tedavi kararları verilmektedir (13). NCCN rehberi versiyon 1.2014’ün risk gruplarına göre tedavi şeması tablo 9’da belirtilmiştir (6).

**Tablo 9.** NCCN versiyon 1.2014 risk gruplarına göre tedavi şeması (6)

<b>NCCN risk kategorileri</b>	<b>Yaşam beklentisi</b>	<b>Tedavi stratejisi</b>
Çok düşük	< 10 yıl	-Gözlem
	10-20 yıl	-Aktif izlem*
	20≤ yıl	-Aktif izlem* -RT veya BRT -RP± pelvik LND** (LN metastaz ihtimali ≥%2 ise)
Düşük	< 10 yıl	-Gözlem
	10≤ yıl	-Aktif izlem* -RT veya BRT -RP± pelvik LND** (LN metastaz ihtimali ≥%2 ise)
Orta	< 10 yıl	-Gözlem -RT ± HT (4-6 ay) ± BRT veya sadece BRT
	10≤ yıl	-RP + pelvik LND** (LN metastaz ihtimali ≥%2 ise) -RT ± HT (4-6 ay) ± BRT veya sadece BRT
Yüksek		-RT + HT (2-3 yıl) -RT + BRT ± HT (2-3 yıl) -RP + pelvik LND**
Çok yüksek		-RT + HT (2-3 yıl) -RT + BRT ± HT (2-3 yıl) -RP + pelvik LND** (Fiksasyonu olmayan seçilmiş hast.) -HT (Definitif tedavi alamayacak seçilmiş hastalarda)
Metastatik (N1)		-HT -RT + HT (2-3 yıl)



**Tablo 9.** NCCN versiyon 1.2014 risk gruplarına göre tedavi şeması (6) (Devam)

Metastatik (M1)	-HT
*Aktif izlem: Klinik endikasyon varsa en az 6 ayda bir PSA, en az 12 ayda bir dijital RM ve en az 12 ayda bir prostat biyopsisi (>75 yaş ise önerilmez)	
** Cerrahi sonrası;	
-Cerrahi sınırlar (+), ECI, SVI veya ölçülebilir PSA varsa → Adjuvan RT veya gözlem	
-Lenf nodu (+) ise → Gözlem veya HT ± RT	

Lokalize düşük evre hastalıkta; aktif izlem, cerrahi ve RT tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Her hastanın tedavi seçenekleri konusunda bilgilendirilmesi en iyi seçimi yapmak adına kritiktir (5).

Düşük evre prostat kanseri için farklı tedavilerin özelliklerini kıyaslamak oldukça güçtür. Bunun sebebi bu hastaların lokal tedavi sonrası %80< PFSK şanslarının olmasıdır (71, 72, 73). Prostat kanserinin doğal uzun bir seyri vardır ve 10 yıllık veriler prostat kanserine spesifik sağkalımı ve HS'yi değerlendirmek için yetersiz kalmaktadır.

Geçikmiş HT'nin katkısı ve geç PSA rekürrensünün her hastada tehditkar olmayışı tedavi modalitelerini kıyaslamayı güçleştirmektedir (5).

### 2.8.1. Aktif İzlem

Lokalize düşük evre prostat kanserindeki problem her hastaya müdahale gerekip gerekmediği konusudur. Birçok araştırmacı artan bir şekilde histolojik prostat kanseri tanısı almış hastaların tümünde hastalığın ölümcül potansiyeli olmadığını düşünmektedir (74). Bu nedenle günümüzde “aktif izlem” tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Aktif izlem hastayı semptomlar çıkana kadar takip etmemeyi değil aksine düzenli olarak PSA, RM ve tekrarlanan biyopsileri gerektirmektedir. Bu sayede, hastalığı stabil olanlar lokal tedavinin morbiditelerinden kurtulmuş olurken, klinik veya patolojik hastalık ilerlemesi tespit edildiğinde definitif tedavi fırsatının kaçırılmaması sağlanmaktadır (5, 13).

Aktif izlem çok düşük riskli hastalarda (yaşam beklentisi <20 yıl) veya düşük riskli hastalarda (yaşam beklentisi <10 yıl) endikedir ama hala tartışmalı bir konu olmaya devam

etmektedir (13). Popülasyon bazlı çalışmalar hastaların çok az bir kısmının aktif izlemi seçtiğini göstermiştir (13).

Düşük evre hastalıkta (çok düşük ve düşük risk grubunda) aktif izlem düşünülebilecek iki grup vardır (5, 13). Birincisi komorbid nedenlerden (koroner arter hastalığı gibi) ötürü ölüm riski daha yüksek olanlar, ikincisi ise hastalığı biraz risk taşısa da tedavi ile ilişkili toksisiteler (üriner inkontinans ve ED gibi) açısından endişesi olanlardır (5). Aktif izlemin iki ana eleştirisi vardır. Bunların birincisi hala elimizde progresyonu tam tahmin edecek, değeri kanıtlanmış bir yöntemin olmayışı, ikincisi ise hasta seçimi yapılırken tam olarak güvenilir bir yöntemimizin olmayışıdır (5). Bu nedenlerden dolayı bu strateji yaşam beklentisi daha kısa olan hastalar için geçerlidir.

Aktif izlemdaki diğer bir konu ise tümör progresyonunun olası dezavantajları ve daha agresif ve toksik tedaviye ihtiyaç duyulma potansiyeli taşıma ihtimalidir. Düzenli olarak multipl değerlendirme ve periyodik biyopsilerle yapılan takibin hastalara getirdiği fiziksel ve psikolojik yük de ayrı bir dezavantajdır. Hastaların çoğu bu yük nedeniyle zaman içinde lokal tedaviyi seçmektedir (5, 13).

NCCN rehberinde belirtilen gözlem seçeneği, semptomların yakında ortaya çıkacağına işaret eden muayene ve PSA'da bir değişiklik için veya semptomların gelişimi için palyatif tedavi kararı verme beklentisi ile hastalığın seyrini izlemeyi içerir. Aktif izlemden farkı prostat biyopsisi alınmamasıdır ve aktif izlemden progresyon kanıtı olunca küratif tedavi amaçlanırken gözlemlerde ise semptomlar gelişinceye kadar veya eli kulağında (PSA>100) oluncaya kadar izleme devam edilir ve gerektiğinde palyatif tedavi verilir (6).

### **2.8.2. Cerrahi**

RP 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan klinik lokalize prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. RP standart cerrahi şeklidir (13). Cerrahi, izleme kıyasla mortalite (RR =0,56), lokal progresyon (RR = 0,33) ve metastazı (RR =0,6) azaltan tek lokal tedavidir (72, 75). Lokalize hastalıkta cerrahinin semptomsuz ve genel sağkalıma katkısı vardır (5). Cerrahi sonrası 15 yıllık genel prostat kanserine spesifik mortalite %12 (%5-38)'dir (13).

Cerrahi prosedür, yan etkileri azaltmak amacıyla zaman içinde perineal cerrahiden retropubik, retropubik sinir koruma, laparoskopik ve robot-yardımlı yaklaşıma kadar gelişmiştir. Potansiyel yan etkiler intraoperatif kanama, üriner inkontinans ve ED'dir (13).

Organa sınırlı prostat kanserli hastalarda prostatektomi ile yüksek kontrol oranları sağlanırken özellikle yüksek GS ve pozitif marjini olan, kapsül ötesine uzanan prostat kanseri vakalarında cerrahi sonrası yetmezlik oranları daha fazla oranda karşımıza çıkmaktadır (13). RP sonrası %15-40 olguda PSA nüksü görülmektedir (47). RP sonrası PSA artışı olan hastalarda tedavi uygulanmazsa 10 yıl içinde uzak metastaz gelişme ihtimali %60, prostat kanserinden mortalite riski ise %20'dir (47). PSA yetmezliğinden uzak metastaza kadar geçen süre medyan ~8 yıl iken, GS yüksek ve PSA doubling time <3 ay olan hastalarda sadece ~3 yıldır (76, 77). Uzak metastazdan ölüme kadar geçen medyan süre ~5 yıldır (47).

Bu nedenle T3N0M0 hastalar üzerindeki randomize klinik çalışmalar başka bir tedavi stratejisini gündeme getirmiştir. Bu hastalarda RP sonrası uygulanan RT ile metastaz riskinde azalma ve genel sağkalıma katkı olduğu gösterilmiştir (5). Yüksek riskli hastalıkta (pT3N0 ve/veya pozitif marjin), cerrahi sonrası post-operatif RT kanıt I düzeyinde önerilmektedir. Adjuvan/salvage post-prostatektomi RT için önerilen dozlar standart fraksiyonlarla 64-70 Gy'dir. Tanımlanan hedef hacimler prostat yatağını içermektedir (6).

### 2.8.3. Radyoterapi

RT tüm evrelerdeki lokalize prostat kanseri için en önemli definitif tedavi yöntemlerinden biridir (13). RT düşük risk ve seçilmiş orta riskli hastalar için monoterapi şeklinde uygulanırken orta, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda HT ile birlikte kullanılmaktadır. Bununla birlikte yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası endikasyon varlığında adjuvan tedavi olarak da uygulanabilir. Ayrıca primer veya metastatik bölgelere palyatif tedavi şeklinde verilebilir (13).

Düşük evre hastalıkta RT ve cerrahi tedavi modaliteleri arasında birçok tartışma olsa da her iki tedavinin üstün yaşam katkısı olması nedeniyle, seçimi etkileyen asıl etken tedavi ilişkili morbitidedir. Bu tedavi yöntemleri arasındaki rekabet her iki tedavi yönteminde de morbitide de azalmaya neden olmuştur (5). Lokalize hastalıkta cerrahinin RT'ye üstünlüğünü gösteren klinik çalışma yoktur. Her iki tedavide de bazı morbitideler gözlenebilmektedir.

Başlangıç impotans oranları cerrahi ile daha fazladır. RT ile görülen ED oranının, zamanla RT tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak azaldığı gözlenmiştir. RT cerrahiye uygun olmayan veya klasik cerrahi alanlarının ötesine taşmış hastalıkta ideal bir tedavi yöntemidir (5).

### **2.8.3.1 Eksternal Radyoterapi**

Eksternal Radyoterapi (EBRT), klinik lokalize prostat kanseri için başlıca tedavi seçeneklerinden biridir. Cerrahi çalışmalar genellikle daha uzun izlem sürelerine sahip olmalarına rağmen, modern RT ve cerrahi serileri, düşük riskli hastalarda benzer PFSK göstermektedir (6).

Prostat kanseri RT'sinde yapılan çalışmalarda doz-artırım stratejileri önem kazanmıştır. Son yıllarda RT teknikleri daha yüksek radyasyon dozlarının güvenli şekilde verilmesine olanak sağlayacak şekilde gelişmiştir. 1990'ların başlarına kadar kullanılan standart 2 boyutlu planlama teknikleri akut ve kronik toksisitelerden dolayı total dozları 67-70 Gy'e sınırlamış iken 1990'lı yıllarda 3 boyutlu planlama tekniklerinin geliştirilmesi ile akut toksisite riski azaltılmış ve yüksek dozlarla tedaviye olanak sağlanmıştır (6). Olgunlaşmakta olan 3 boyutlu konformal ve onu takip eden yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) çalışmaları kolektif şekilde 2 boyutlu yöntemlere kıyasla biyokimyasal kontrolde iyileşmeler ve azalmış toksisite göstermektedir (13).

IMRT tedavisi ile 3 boyutlu radyoterapi (3BRT)'ye göre gastrointestinal sistem (GİS) toksisitesi belirgin olarak azalmıştır (78, 79). Bugün için standart RT tekniği prostat kanseri için IMRT'dir. RT dozu 72 Gy üzerinde uygulandığında hastalık kontrolünde nispeten prostatektomi ve brakiterapi (BRT)'ye benzer sonuçlar elde edilmektedir (13).

NCCN kılavuzunda düşük riskli olgularda 75,6-79,2 Gy, orta ve yüksek riskli olgularda ise 81 Gy RT dozu önerilmektedir (6)

RT'nin hedef volümlerine orta riskli hastalarda LN tutulum riski >%15 olanlar ve yüksek riskli hastalar için pelvik lenf nodları dahil edilebilir (13).

### **2.8.3.2. Hipofraksiyone Radyoterapi**

Prostat kanseri nispeten yavaş çoğalım hızı nedeniyle düşük bir  $\alpha/\beta$  oranı ile kendini göstermektedir. Prostat kanseri için  $\alpha/\beta$  oranı yaygın olarak 1 ile 4 arasında bildirilmektedir

(6). Düşük  $\alpha/\beta$  oranı fraksiyon büyüklüğüne tümörün daha duyarlı olduğuna işaret etmektedir (10).

Prostat kanseri için  $\alpha/\beta$  oranı, RT ile bildirilen toksisitenin çoğundan sorumlu olan çevre dokulara benzediği veya daha düşük olduğu için, hipofraksiyone rejimler kullanarak uygun şekilde tasarlanmış RT alanları ve şemaları, geç toksisite riskini artırmadan benzer kanser kontrol oranlarını sağlayabilmektedir (6). Standart kullanılan 1,8-2,0 Gy'den daha büyük fraksiyonlar terapötik avantaj gösterebilir (10).

Yapılan bir çalışmada 70 Gy, günlük 2,5 Gy'den, 28 fraksiyonda uygulanmıştır. 5 yıllık biyokimyasal HS orta risk prostat kanseri için %85 olarak bildirilmiştir. Grade 2 veya daha yüksek gastrointestinal ve genitouriner toksisite sırasıyla hastaların yaklaşık %4,5 ve %5,3'ünde gözlenmiştir (10).

Stereotaktik RT, 5 veya daha az tedavi fraksiyonu ile yüksek derecede konformal, yüksek doz radyasyon uygulanmasına olanak sağlamaktadır (80). Medyan takibi 5 yıla kadar olan tek merkezli çalışmalarda biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (bPSK) %90-100 olup erken toksisite (mesane, rektal ve yaşam kalitesi) diğer standart RT teknikleri ile benzer bulunmuştur (6).

### **2.8.3.3. Brakiterapi**

Modern serilerde BRT'nin, düşük-riskli veya seçilen yüksek riskli hastalarda monoterapi veya yüksek riskli hastalık için RT ile birlikte boost tedavisi olarak kullanılması ile mükemmel sonuçlar elde edilmektedir. Sonuçlar implant kalitesi ve biyolojik etkin doz ile ilişkilidir (13). Yüksek derecede konformal dozimetri sağlayan BRT orta derecede invaziv bir yöntemdir (13). Uygulama tekniğinin terapötik etkinliğini maksimize etmek için dikkatli hasta seçimi çok önemlidir (81). BRT'nin kriterleri Amerikan Brakiterapi Birliği tarafından belirlenmiştir (13). Amerikan Brakiterapi Birliği prostat implantlarını monoterapi olarak yalnızca klinik evre T1-T2a, GS 2-6 ve PSA<10 ng/ml olan hastalarda önermektedir (13).

Lokalize prostat kanserinde interstisyel implantların birincil avantajları yüksek doz, tedavi süresinin kısalığı ve daha düşük ED'dir (44).

BRT tedavisi low-dose rate (LDR)-BRT veya high-dose rate (HDR)-BRT şeklinde uygulanabilmektedir (6). HDR-BRT'de LDR-BRT'ye kıyasla üriner ve rektal toksisiteler

açısından daha az riske sahiptir (6). ED riski de HDR-BRT’de bazı çalışmalarda daha az bildirilmiştir (6).

LDR-BRT monoterapisi için önerilen dozlar İodine-125 için 145 Gy ve Palladium-103 için 125 Gy’dir. 40-50 Gy EBRT’den sonra karşılık gelen boost dozları sırasıyla 110 Gy ve 90-100 Gy’dir (6). Tek başına HDR tedavisi için yaygın kullanılan rejim 2 fraksiyonda 13,5 Gy/fraksiyon’dur (6).

Kombine RT (40-50 Gy) ve HDR-BRT kullanımı, yüksek risk lokalize veya lokal ileri evre hastalarda minimal akut ve geç toksisite ile doz eskalasyonuna olanak sağlar. Yaygın boost dozları 9,5-11,5 Gy x 2 frk., 5,5-7,5 Gy x 3 frk. veya 4-6 Gy x 4 frk.’dur (6).

#### **2.8.4 Hormonoterapi**

Yüksek riskli ve lokal ileri prostat kanserli hastalar genellikle agresif lokal tedavi ve sistemik tedavi kombinasyonları ile tedavi edilmektedir. Bu yöntemler ile tümörün lokal komplikasyonlarına engel olunurken, aynı zamanda gizli yaygın hastalıklar da tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Seminal vezikül ve LN tutulumu olan hastalardaki büyük ölçüde zayıf sonuçlara rağmen optimum kontrollü sistemik tedavi uygulaması son zamanlarda kabul edilmiştir (5).

Bugün için kombine tedaviler RT ile birlikte HT ve neoadjuvan HT (NHT) sonrası cerrahiyi içermektedir (5). Normal prostat dokusu ve erken evre prostat kanserleri büyüme ve sağkalım için androjenlere bağımlıdır (41). Metastatik prostat kanseri olan erkeklerin yaklaşık %70-80’nin HT’ye cevap verdiği bilinmektedir (4).

HT, lüteinizan hormon salgılayıcı hormon (LHRH) süpresyonu ve anti-androjen kombinasyonundan oluşmaktadır (13). HT prostatın küçülmesine neden olmaktadır (41).

Yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta RT’ye eklenen HT’nin tek başına RT veya HT’ten daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (5). Yapılan çalışmalarda heterojen hasta gruplarına rağmen RT’ye HT’nin eklenmesiyle HS ve lokal kontrolde önemli iyileşmeler gösterilmekle birlikte bu durum genel sağkalım için tartışmalıdır (13).

1980’den günümüze kadar yapılan çalışmalarda HT’nin süresi, zamanı ve etkisi sistematik şekilde değerlendirilmektedir (13). Bazı kanıtlar RT’den 2 ay önce HT tedavisinin başlamasının, RT ile eş zamanlı başlamasından veya RT sonrası HT verilmesine göre daha

etkili olduğunu göstermektedir. Mevcut veriler yüksek riskli hastalıkta 3 yıllık HT uygulaması ile sağkalımda artış olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte, lokal ileri hastalıkta HT'nin optimal süresi hala tartışmalıdır (5).

Anti-androjen kullanan hastaların %70'inde östrojen seviyesi artışına bağlı olarak jinekomasti gözlenmektedir (10). LHRH agonistlerinin majör yan etkileri, impotans, libido kaybı, üreme organlarının atrofisi ve sıcak basmasını içermektedir. Diabet, dislipidemi veya osteopeni gibi metabolik değişikliklerle de ilişkili olabilmektedirler (10).

Prostat kanserinin doğal seyri uzun olması nedeniyle son zamanlardaki çalışmalarda yoğun şekilde RT ile kombine edilen HT sonrası uzun dönem toksisitenin insidansı araştırılmaktadır (13).

### **2.8.5 Kemoterapi**

Metastatik hormon refrakter prostat kanserinde docetaksel-bazlı kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. İki randomize çalışmada sağkalımda az olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşan iyileşmeler gösterilmiştir (10). Sitotoksik kemoterapinin yerinin belirlenmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (10).

## MATERYAL VE METOT

### 3.1. Hasta Özellikleri

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ve Üroloji Kliniğinde Ocak 2011 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında histolojik olarak prostat kanseri tanısı ile RT veya RP tedavisi gören hastalarda iki farklı tedavi yöntemi etkinlik ve güvenilirlik açısından incelenmiştir. Çalışma kriterlerine uygun olarak tedaviye alınan 88 hastanın sonuçları 05 Mart 2014 tarihinde değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar dahil edilmiştir:

1. Histolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı olan,
2. WHO performans durumu 0-2 olan (Tablo 10),
3. RT ve RP tedavisi almaya engel olacak herhangi bir metabolik ve komorbid hastalığı olmayan.

Tedavi öncesinde tüm hastalara yapılan incelemeler şunlardır:

1. Anamnez,
2. Fizik ve RM,
3. Tam kan sayımı,
4. Rutin kan biyokimyası ile birlikte PSA, testosteron,
5. Radyolojik inceleme (Ön-arka akciğer grafisi, abdomen BT veya MRG ve T3-T4, GS $\geq$ 8, PSA >20, T2+PSA >10 veya klinik semptom varlığında kemik sintigrafisi),
6. Histolojik değerlendirme (TUR-P veya TRİB).



**Tablo 10.** WHO performans durumu skoru (82)

0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir).
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir).
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir ancak herhangi bir işte çalışamaz).
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta ama yatağa bağımlı değil (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatağa veya sandalyeye sınırlı).
4	Yatağa bağımlı (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)

### 3.2.Çalışma Tasarımı ve Tedavi

Histolojik olarak prostat kanseri tanısı alan ve çalışma kriterlerine uygun özelliklere sahip hastalara RP veya RT tedavisi uygulanmıştır. Risk gruplarına göre hastalara RT veya RP tedavilerine ek olarak HT verilmiştir.

Hastaların evrelendirilmesi AJCC 7. baskı, 2010 TNM evrelendirmesine göre yapılmıştır.

Kliniğimizde RT tedavisi uygulanacak hastaların, tedavi öncesi serum PSA değerleri, GS, radyolojik inceleme, klinik ve patolojik evreleri göz önüne alınarak NCCN klavuzuna göre risk grupları belirlenmiş ve bu risk gruplarına göre de RT tedavileri planlanmıştır.

Tedavi, konvansiyonel RT verilen hastalarda iki boyutlu planlama sistemi kullanılarak Co60 ve/veya Lineer akseleratör cihazlarında 6-10 MV foton enerjileri ile, konformal RT uygulanan hastalarda ise üç boyutlu planlama sistemi kullanılarak Lineer akseleratör cihazında 6-18 MV foton enerjileri kullanılarak uygulanmıştır. Hastalar günlük 1.8-2 Gy dozlar ile günde tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyon olacak şekilde tedavi edilmiştir.

Hedef hacim düşük risk grubunda prostat ve proksimal seminal vezikülleri, orta risk grubunda prostat ve tüm seminal vezikülleri içerirken, yüksek risk grubunda ek olarak pelvik lenf nodlarını da içerecek şekilde planlanmıştır.

Konvansiyonel yöntemle tedavi edilen hastalarda RT, 4 alan box tekniği ile 45-46 Gy pelvik bölgeye uygulandıktan sonra, lenfatik bölgeler alan dışı bırakılarak, prostat±seminal veziküllere ek boost ile total 72 Gy uygulanmıştır. RT tedavi alanlarından anterior-posterior alanların üst sınırı L5-S1 aralığı, alt sınırı tuberositas iskiyumun altı, lateral sınırları kemik pelvisin 1-2 cm laterali baz alınarak oluşturulurken yan alanların ön sınırı ise symphysis pubisin yaklaşık 1 cm öne, arka sınırı S2-3 arası veya rektumun orta noktası baz alınarak oluşturulmuştur. Lenfatik ışınlama endikasyonu olmayan hastalarda sadece prostat±seminal veziküllere 72 Gy RT uygulanmıştır.

Üç boyutlu konformal RT uygulanan hastalarda üst sınır lomber 4. vertebranın üstünden, alt sınır trokanter minörün altından geçecek şekilde 2,5 mm aralıklı BT aksiyal kesit taraması ile simülasyon yapılmıştır. Planlama kesitleri üzerinde hedef hacim ve riskli organlar belirlenmiştir. Riskli organlar olarak rektum, mesane, bilateral femur ve ince bağırsaklar kontürlenmiştir. Klinik target volüm (CTV) hastanın risk grubuna göre planlanmıştır. Elektif olarak pelvik lenf nodları ışınlanan hastalarda kommon iliak, eksternal iliak, internal iliak, presakral ve obturator LN bölgeleri RT alanına dahil edilmiştir. CTV oluşturulduktan sonra prostat ± seminal veziküllere posteriorde rektum duvarında doz artışını engellemek için 0,6 cm, diğer yönlerde 1 cm ve endikasyon olan hastalarda pelvik lenf nodlarına posteriorde 1 cm, diğer yönlerde 1,5 cm emniyet sınırı verilerek planlanan target volüm (PTV) elde edilmiştir. Normal doku tolerans dozları dikkate alınarak PTV'de %95'lik izodoz dağılımı elde edilerek total 76-78 Gy uygulanacak şekilde tedavi planlaması yapılmıştır.

Cerrahi gubundaki hastalara cerrahi tedavi olarak retropubik RP ve bilateral obturator LND uygulanmıştır.

### 3.3. Gözlem ve İzlem

RT tedavileri sırasında hastalar her hafta görülmüştür. Kontroller sırasında hem cerrahi hemde RT uygulanan hastaların şikâyetleri değerlendirilip, tam kan sayımları yapılmıştır. Hastalar RT ve/veya cerrahiden 4 hafta sonra ilk kontrollerine çağrılarak serum PSA düzeyi ve toksisite değerlendirilmeleri yapılmıştır. Daha sonra, tüm hastalar semptomsuz oldukları sürece ilk 2 sene 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir izleme alınmıştır. Kontrole gelen hastaların

sistemik muayeneleri yapılarak tam kan sayımları, biyokimyasal tetkikleri, serum PSA düzeyleri ve lüzum halinde görüntüleme tetkikleri ile toksisite değerlendirmeleri yapılmıştır.

Tedavi toksisitesi akut ve geç RTOG toksisite skorlaması kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu derecelendirmede 1. derece hafif yan etkileri belirtirken, 2. derece orta yan etkileri, 3.derece ciddi yan etkileri ve 4.derece ise hayatı tehdit eden yan etkileri belirtmektedir (83) (Tablo 11, 12). ED ve üriner disfonksiyon hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası kontrollerde Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3. versiyonu kullanılarak değerlendirilmiştir (84) (Tablo 13).

**Tablo 11.** RTOG akut toksisite skorlaması (83)

<b>AKUT Y.E.</b>	<b>GRADE-1</b>	<b>GRADE-2</b>	<b>GRADE-3</b>	<b>GRADE-4</b>
ALT	-İlaç	-Parasempatolitik	-Parantral	-Akut veya
GASTRO- İNTESTİNAL SİSTEM	gerektirmeyen gaita alışkanlığında değişme veya sıklığında artış, -Analjezi gerektirmeyen rektal rahatsızlık	(Lomotil) gerektiren diare -Ped gerektirmeyen müköz akıntı -Analjezik gerektiren rektal veya abdominal ağrı	destek gerektiren diare -Ped gerektiren şiddetli müköz veya kan akıntısı -Abdominal distansiyon (Düz grafide kanıtlanmış bağırsak looplarında gerilme)	subakut obstrüksiyon, fistül veya perforasyon -Transfüzyon gerektiren kanama -Bağırsak diversiyonu veya tüp dekompresyonu gerektiren tenesmus veya abdominal ağrı

**Tablo 11.** RTOG akut toksisite skorlaması (83) (Devam)

GENİTO- ÜRİNER SİSTEM	-Tedavi öncesi alışkanlığının iki katı noktüri veya idrar sıklığı -Dizüri -İlaç gerektirmeyen acil idrara çıkma isteği	-1 saatten fazla aralıklarla noktüri veya idrar sıklığı -Dizüri -Acil idrar isteği -Lokal anestezi (pyridium) gerektiren mesane spazmı	-Saatte bir veya daha sık noktüri veya acil idrar sıklığı -Düzenli narkotik gerektiren dizüri, mesane spazmı, pelvis ağrısı -Gross hematüri	-Transfüzyon gerektiren hematüri -Kan pıhtısına sekonder olmayan akut mesane obstrüksiyonu -Ülserasyon -Nekroz
HEMATOLOJİ	BK:3,0-<4,0 Trm:75-<100  Neut:1,5-<1,9 Hgb:9,5-11 Htc:%28-<%32	2,0-<3,0 50-<75  1,0-<1,5 7,5-<9,5 <%28	1,0 - <2,0 25-<50  0,5-<1,0 5,0-<7,5 Transfüzyon gereksinimi	<1,0 <25/spontan kanama  <0,5 veya sepsis - -

**Tablo 12.** RTOG geç toksisite skorlaması (83)

<b>GEÇ Y.E.</b>	<b>GRADE-1</b>	<b>GRADE-2</b>	<b>GRADE-3</b>	<b>GRADE-4</b>
İNCE / KALIN BAĞIRSAK	-Hafif diare -Hafif Kramp -Günde 5 kez gaita -Az rektal akıntı veya kanama	-Orta diare -Orta karın ağrısı -Günde 5'ten fazla gaita -Fazla rektal mukus veya aralıklı kanama	-Cerrahi gerektiren obstrüksiyon veya kanama	-Nekroz -Perforasyon -Fistül
MESANE	-Az epitelyum atrofi -Minör telanjiektazi (mikroskopik hematüri)	-Orta sıklıkta -Yaygın telanjiektazi -Aralıklı makroskopik hematüri	-Şiddetli sıklıkta dizüri -Şiddetli telanjiektazi (Sıklıkla peteşi ile birlikte) -Sık hematüri -Mesane kapasitesinde azalma (150 cc >)	-Nekroz -Kontrakte mesane (<100 cc ) -Ciddi hemorajik sistit

**Tablo 13.** CTCAE toksisite skalası (84)

	<b>GRADE-1</b>	<b>GRADE-2</b>	<b>GRADE-3</b>	<b>GRADE-4</b>
Eretil	-Tedavi	-Tedavi	Tedavi olamayan	-
Disfonksiyon	gerektirmeyen azalma	gerektiren azalma	azalma	
Üriner Disfonksiyon	Bazen (örneğin öksürme, hapşırma ile ve benzeri), ped gereksiz	Spontan, ped gerekli	Günlük yaşam aktivitelerini bozucu, müdahale gerekli (örneğin, klemp, kollajen enjeksiyonu)	Operatif müdahale gerekli (Örneğin sistektomi veya kalıcı üriner diversiyon)

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın değerlendirilmesinde genel sağkalım; tanı tarihinden son kontrol tarihine veya ölüme kadar geçen süre göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Biyokimyasal başarısızlık RT alan hastalarda Phoenix tanımlamasına göre; HT alan ve almayan hastalar için en düşük PSA değerinden  $\geq 2$  ng/ml artışın olması olarak kabul edilirken cerrahi alan hastalar için AUA standardına göre; iki ölçümde  $\geq 0,2$  ng/ml olması olarak kabul edilmiştir (85, 86). Biyokimyasal nüksüz sağkalım tanı tarihinden PSA nüksüne kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. PFSK süresi, tanı tarihinden nüks veya metastaza kadar geçen süre ele alınarak hesaplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, frekans) kullanılmıştır. bHSK, PFSK süresi ve genel sağkalım süresi hesaplanırken Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki sağkalım farkını belirlemek için long-rank testi yapılmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Değişkenlerin dağılımı incelendikten sonra parametrik-interval veriler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi student-t testi veya Paired t testi, non-parametrik-interval veriler Mann Whitney U testi veya Wilcoxon testi, ordinal/nominal veriler ki-kare (veya daha küçük numuneler için Fisher's exact testi) veya McNemar testi kullanılarak

karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli analizde sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 13 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

### 4.1.Hastaların Demografik Özellikleri

Tüm hastaların histopatolojik tanısı prostat adenokarsinomudur.

Hastaların büyük bir kısmı (%61,4) prostatizm şikayetleri ile başvururken 31 (%35,2) hasta taramada PSA yüksekliği tespit edilmesi nedeniyle başvurmuştur. En sık başvuru nedeni cerrahi grubunda 22 (%50) hastada taramada PSA yüksekliği iken RT grubunda ise 19 (%43,2) hastada idrar yaparken yanma şikayeti olmasıdır (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların başvuru semptomu dağılımları

SEMPTOM	RP	RT	Total
İdrar yaparken yanma	6 (%13,6)	19 (%43,2)	25 (%28,4)
Hematüri	1 (%2,3)	1 (%2,3)	2 (%2,3)
Sık idrara çıkma	6 (%13,6)	10 (%22,7)	16 (%18,2)
Taramada PSA yüksekliği	22 (%50)	9 (%20,5)	31 (%35,2)
Yan ağrısı	-	1 (%2,3)	1 (%1,1)
İdrar yaparken zorluk	8 (%18,2)	3 (%6,8)	11 (%12,5)
İdrar inkontinansı	-	1 (%2,3)	1 (%1,1)
Bilinmeyen	1 (%2,3)	-	1 (%1,1)

Prostat kanseri tanısı ile küratif tedavi alan 88 hastanın 44'üne (%50) cerrahi, 44'üne (%50) ise RT primer tedavi olarak uygulanmıştır.

Tüm tedavi gören hastalar için medyan yaş 66 (54-84)'dir. Cerrahi gören hastalarda medyan yaş 63 (55-78) iken RT alan hastalarda 70 (54-84) olarak bulunmuştur. RT alan



hastalar cerrahi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yaşlı hasta grubundan oluşmaktadır ( $p<0,001$ ).

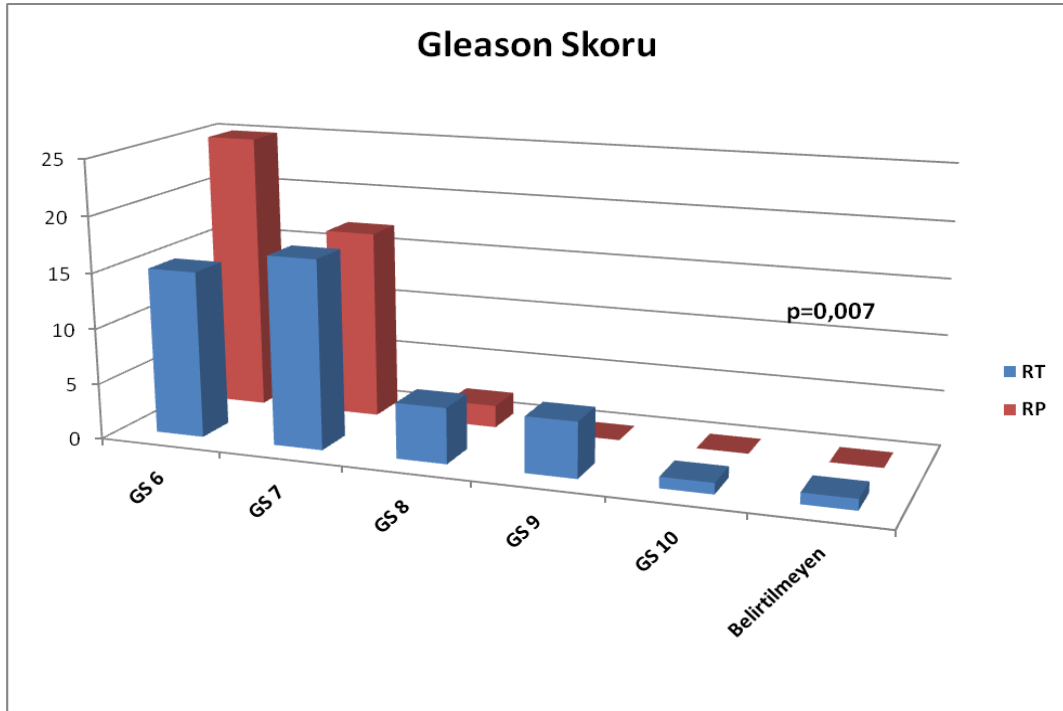
Tanı anında medyan PSA değeri tüm grup için 11,3 (2,03-215) ng/ml iken cerrahi uygulanan hastalarda 7,8 (3,01-45,04) ng/ml ve RT uygulanan hastalarda 19,1 (2,03-215) ng/ml olarak bulunmuştur. RT grubundaki hastaların cerrahi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek PSA değerlerine sahip oldukları görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Cerrahi grubunda 3 (% 6,8) hastaya TUR-P uygulanmış iken RT grubunda 16 (%36,4) hastaya uygulanmıştır.

Tüm grupta medyan Gleason değeri 7 (6-10)'dir. Cerrahi alan hastalarda 25 (%56,8) hastanın GS'u 6, 17 (%38,6) hastanın 7 ve 2 (%4,5) hastanın 8 iken RT grubundaki hastaların 15'inin (%34,1) GS'u 6, 17'sinin (%38,5) 7, 5'inin (%11,4) 8, 5'inin (%11,4) 9, 1'inin (%2,3) 10 olarak bulunmuştur. 1 (%2,3) hastanın ise GS'u belirtilmemiştir. RT grubundaki GS değerleri cerrahi hastalarına göre daha yüksek seyretmekte olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0,007$ ) (Tablo 15) (Şekil 9).

**Tablo 15.** Tedavi gruplarında GS dağılımı

GS	RP	RT	Toplam
6	25 (%56,8)	15 (%34,1)	40 (%45,5)
7	17 (%38,6)	17 (%38,5)	34 (%38,6)
8	2 (%4,5)	5 (%11,4)	7 (%8)
9	-	5 (%11,4)	5 (%5,7)
10	-	1 (%2,3)	1 (%1,1)
Belirtilmeyen	-	1 (%2,3)	1 (%1,1)



**Şekil 9.** Tedavi gruplarında GS dağılımı

GS değerleri  $\leq 6$ , 7 ve  $8 \leq$  olacak şekilde gruplandırıldığında hastaların dağılımı cerrahi grubunun 25'inde (%56,8) GS  $\leq 6$ , 17'sinde (%38,6) GS 7 ve 2'sinde (%4,5) GS  $8 \leq$  şeklinde iken RT alan grupta 15 (%34,9) hasta GS  $\leq 6$ , 17 (%39,5) hasta GS 7 ve 11 (%25,6) hasta GS  $8 \leq$  olduğu görülmüştür. GS değerleri gruplandığında RT grubundaki hastaların değerleri cerrahi hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,013$ ).

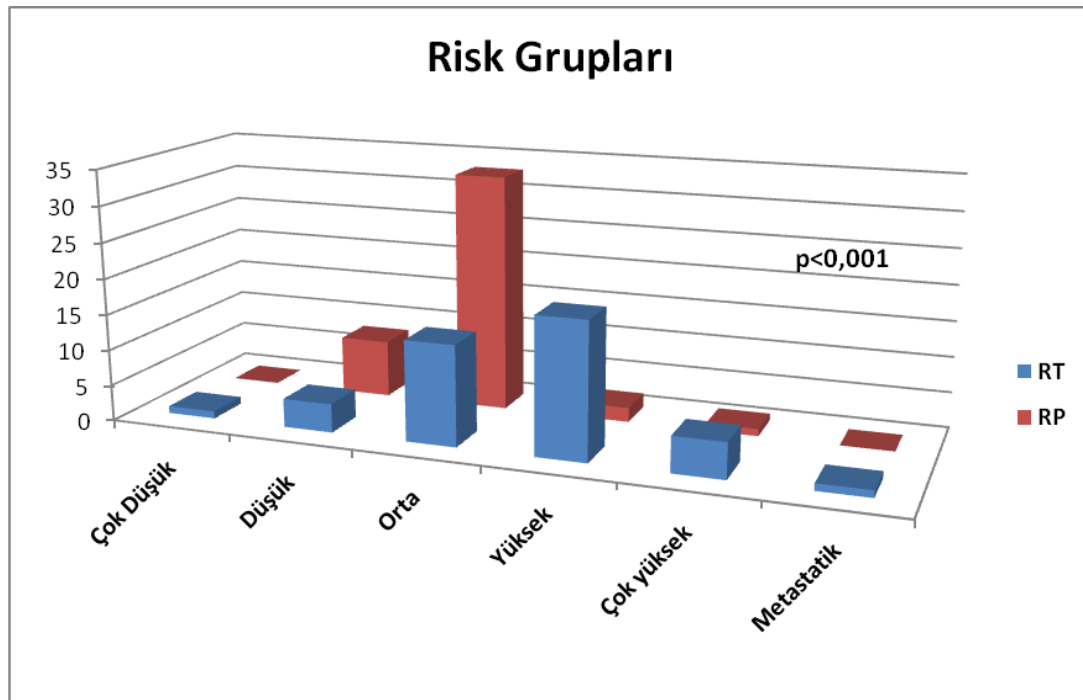
Cerrahi grubunda 1 (%2,3) hasta T1a, 8 (%18,2) hasta T1c, 15 (%34,1) hasta T2a, 5 (%11,4) hasta T2b, 14 (%31,8) hasta T2c ve 1 (%2,3) hasta T3b iken RT grubunda 1 (%2,3) hasta T1a, 9 (%20,5) hasta T1c, 7 (%15,9) hasta T2a, 2 (%4,5) hasta T2b, 18 (%40,9) hasta T2c, 2 (%4,5) hasta T3a, 5 (%11,4) hasta T3b'dir. Tedavi grupları arasında T evresi dağılımı açısından istatistiki fark görülmemiştir ( $p=0,087$ ).

Bölgesel LN tutulumu, cerrahi grubundaki hastalarda görülmezken RT grubunda 1 (%2,3) hastada görülmüştür. Nodal tutulum açısından tedavi grupları benzerdir ( $p=1,0$ ).

Cerrahi grubundaki hastaların 8'i (%18,2) evre 1, 20'si (%45,5) evre 2a, 15'i (%34,1) evre 2b, 1'i (%2,3) evre 3 olup RT grubunda 5'i (%11,4) evre 1, 8'i (%18,2) evre 2a, 24'ü

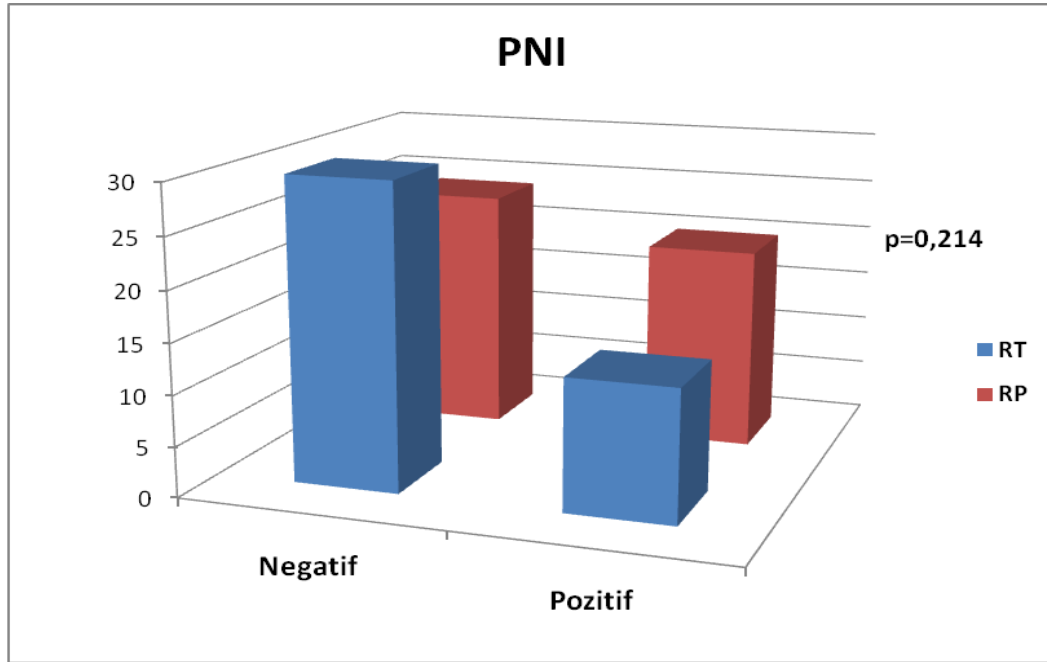
(%54,5) evre 2b, 6'sı (%13,6) evre 3, 1'i (%2,3) evre 4'dür. RT grubundaki hastaların cerrahi grubuna göre istatistiki anlamlı şekilde daha ileri evre gruplarına sahip oldukları görülmüştür ( $p=0,002$ ).

Hastaların risk grupları NCCN'e göre belirlenmiştir. Cerrahi grubunda hastaların 8'i (%18,2) düşük, 33'ü (%75) orta, 2'si (%4,5) yüksek, 1'i (%2,3) çok yüksek risk grubunda olup RT grubundaki hastaların 1'i (%2,3) çok düşük, 4'ü (%9,1) düşük, 14'ü (%31,8) orta, 19'u (%43,2) yüksek, 5'i (%11,4) çok yüksek ve 1'i (%2,3) metastatik risk grubunda olduğu görülmüştür. RT grubundaki hastalar cerrahi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek risk gruplarına sahiptir ( $p<0,001$ ) (Şekil 10).



**Şekil 10.** Tedavi gruplarına göre risk grupları dağılımı

PNİ, cerrahi grubunda 20 (%45,5) hastada görülürken RT grubunda 13 (%30,2) hastada mevcuttur. PNİ pozitifliği RT grubuna göre cerrahi grubunda daha fazla görülmesine karşın aradaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p=0,214$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11.** Tedavi gruplarına göre PNI dağılımı

Tedavi öncesi medyan ALP değeri cerrahi grubunda 86 (41-108) IU/L iken RT grubunda 72 (44-130) IU/L olarak bulunmuştur. ALP değeri açısından iki tedavi grubunda benzer özelliklere sahip oldukları görülmüştür ( $p=0,434$ ).

Tedavi öncesi medyan LDH değeri cerrahi grubunda 433 (270-546) IU/L iken RT grubunda 344 (169-440) IU/L şeklindedir. RT grubundaki hastalara göre cerrahi grubundaki hastaların istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek LDH değerine sahip oldukları görülmüştür ( $p=0,024$ ).

Hasta ve özellikleri tablo 16'da özetlenmiştir.

**Tablo 16.** Hastaların demografik özellikleri

<b>Karakteristikler</b>	<b>Total</b>	<b>RP</b>	<b>RT</b>	<b>p değeri</b>
Hasta sayısı	88 (%100)	44 (%50)	44 (%50)	
Yaş (yıl)				p<0,001
Medyan (aralık)	66 (54-84)	63 (55-78)	70 (54-84)	
Başlangıç PSA (ng/ml)				p<0,001
Medyan (aralık)	11,27 (2,03-215)	7,78 (3,01-45,04)	19,1(2,03-215)	
<10	37 (%42)	24 (%54,5)	13 (%29,5)	
10-20	29 (%33)	18 (%40,9)	11 (%25)	
20 <	22 (%25)	2 (%4,5)	20 (%45,5)	
GS				p=0,013
≤6	40 (%46)	25 (%56,8)	15 (%34,9)	
7	34 (%39,1)	17 (%38,6)	17 (%39,5)	
8≤	13 (%14,9)	2 (%4,5)	11 (%25,6)	
T evre				p=0,087
T1a	2 (%2,3)	1 (%2,3)	1 (%2,3)	
T1c	17 (%19,3)	8 (%18,2)	9 (%20,5)	
T2a	22 (%25)	15 (%34,1)	7 (%15,9)	
T2b	7 (%8)	5 (%11,4)	2 (%4,5)	
T2c	32 (%36,4)	14 (%31,8)	18 (%40,9)	
T3a	2 (%2,3)	-	2 (%4,5)	
T3b	6 (%6,8)	1 (%2,3)	5 (%11,4)	
Nod durumu				p=1,0
N0	87 (%98,9)	44 (%100)	43 (%97,7)	
N1	1 (%1,1)	-	1 (%2,3)	

**Tablo 16.** Hastaların demografik özellikleri (Devam)

Evre				p=0,002
I	13 (%14,8)	8 (%18,2)	5 (%11,4)	
IIa	28 (%31,8)	20 (%45,5)	8 (%18,2)	
IIb	39 (%44,3)	15 (%34,1)	24 (%54,5)	
III	7 (%8)	1 (%2,3)	6 (%13,6)	
IV	1 (%1,1)	-	1 (%2,3)	
PNİ				p=0,214
Negatif	54 (%62,1)	24 (%54,5)	30 (%69,8)	
Pozitif	33 (%37,9)	20 (%45,5)	13 (%30,2)	
Risk grupları				p<0,001
Çok Düşük	1 (%1,1)	-	1 (%2,3)	
Düşük	12 (%13,6)	8 (%18,2)	4 (%9,1)	
Orta	47 (%53,4)	33 (%75)	14 (%31,8)	
Yüksek	21 (%23,9)	2 (%4,5)	19 (%43,2)	
Çok yüksek	6 (%6,8)	1 (%2,3)	5 (%11,4)	
Metastatik	1 (%1,1)	-	1 (%2,3)	
Başlangıç ALP seviyesi (IU/L)				p=0,434
Medyan (aralık)	77 (41-130)	86 (41-108)	72 (44-130)	
Başlangıç LDH seviyesi (IU/L)				p=0,024
Medyan (aralık)	368 (169-546)	433 (270-546)	344 (169-440)	

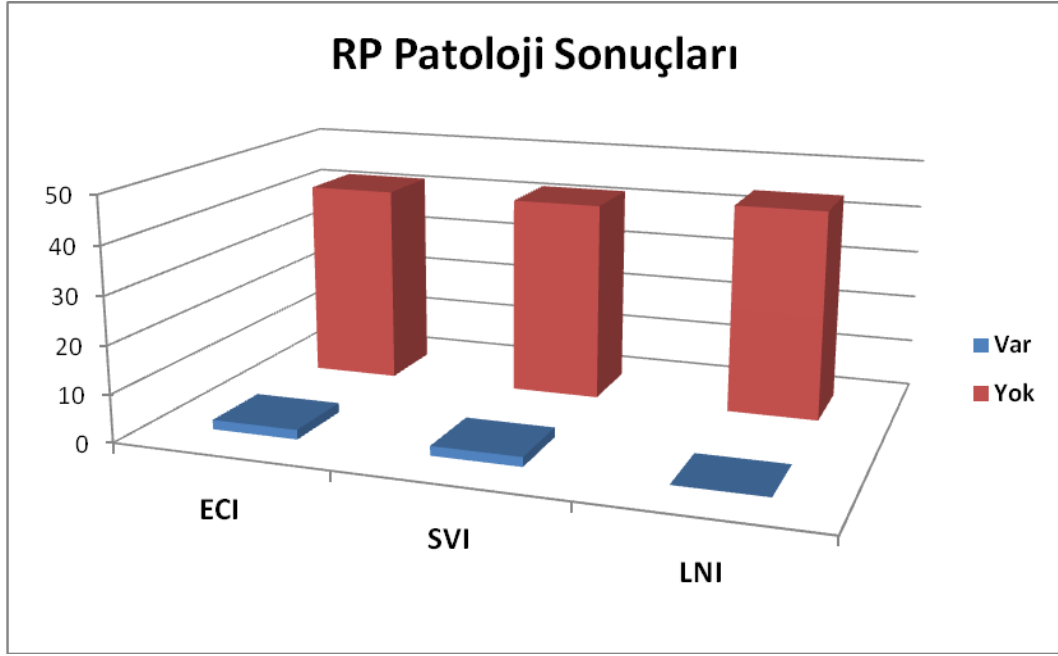
Tanı anındaki PSA değeri ve GS ele alınarak Roach formülleri hesaplanmıştır. RT grubundaki hastalarının cerrahi grubuna göre istatistiki anlamlı olarak daha yüksek ECI, SVI ve lenf nodu invazyonu (LNİ) değerlerine sahip olduğu görülmüştür (p<0,001, p<0,001, p<0,001). Hastaların Roach formülleri sonuçlarının dağılımı tablo 17’de özetlenmiştir.

**Tablo 17.** Hastaların Roach formülleri sonuçlarının dağılımı

	<b>Total</b>	<b>RP</b>	<b>RT</b>	<b>p değeri</b>
<b>ECİ</b>				p<0,001
Medyan (aralık)	52,4 (33,1-362,5)	48,1 (36-107,6)	69,3 (33,1-363)	
<15	-	-	-	
15≤	87 (%98,9)	44 (%100)	43 (%97,7)	
<b>SVİ</b>				p<0,001
Medyan (aralık)	17,7 (2-225)	14,3 (4-55)	29,5 (2-225)	
<15	33 (%37,5)	23 (%52,3)	10 (%23,3)	
15≤	54 (%61,4)	21 (%47,7)	33 (%76,7)	
<b>LNİ</b>				p<0,001
Medyan (aralık)	14,1 (1,4-153,3)	10,5 (2,7-40)	24,8 (1,4-153,3)	
<15	46 (%52,3)	32 (%72,7)	14 (%32,6)	
15≤	41 (%46,6)	12 (%27,3)	29 (%67,4)	

Primer tedavi olarak cerrahi uygulanan 44 (%50) hastanın histopatolojik özellikleri tablo 18’de özetlenmiştir. Tanı ile cerrahi arasındaki süre medyan 2,4 (1,2-7,4) aydır.

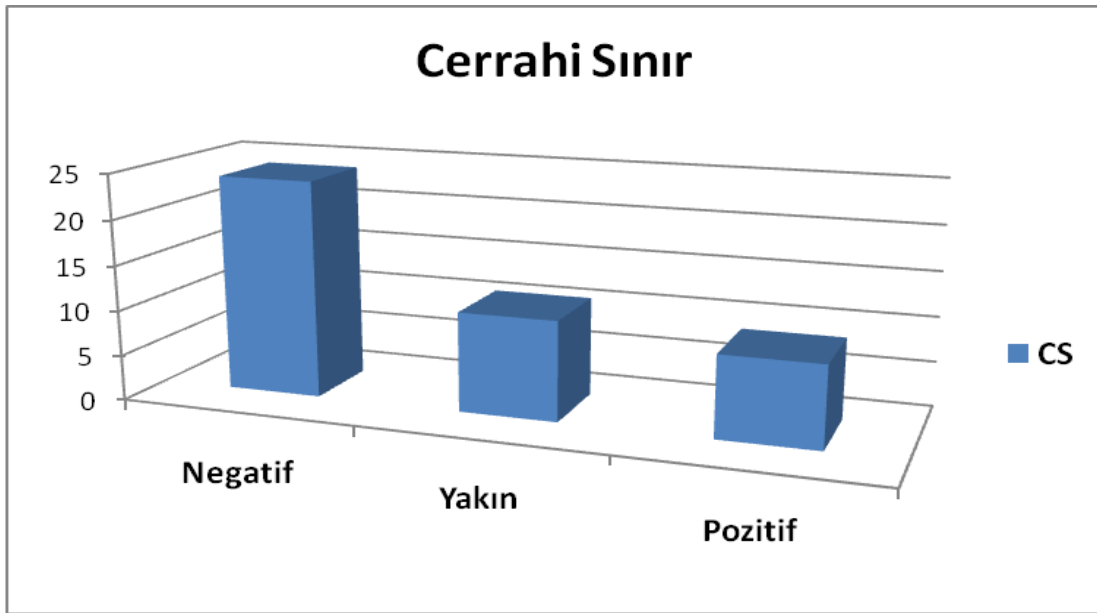
Cerrahi uygulanan hastalarda histopatolojik özellikler değerlendirildiğinde 2 (%4,5) hastada ekstraprostatik yayılım, 2 (%4,5) hastada seminal vezikül (SV) tutulumu görülürken hiçbir hastada bölgesel LN tutulumu görülmemiştir (Şekil 12).



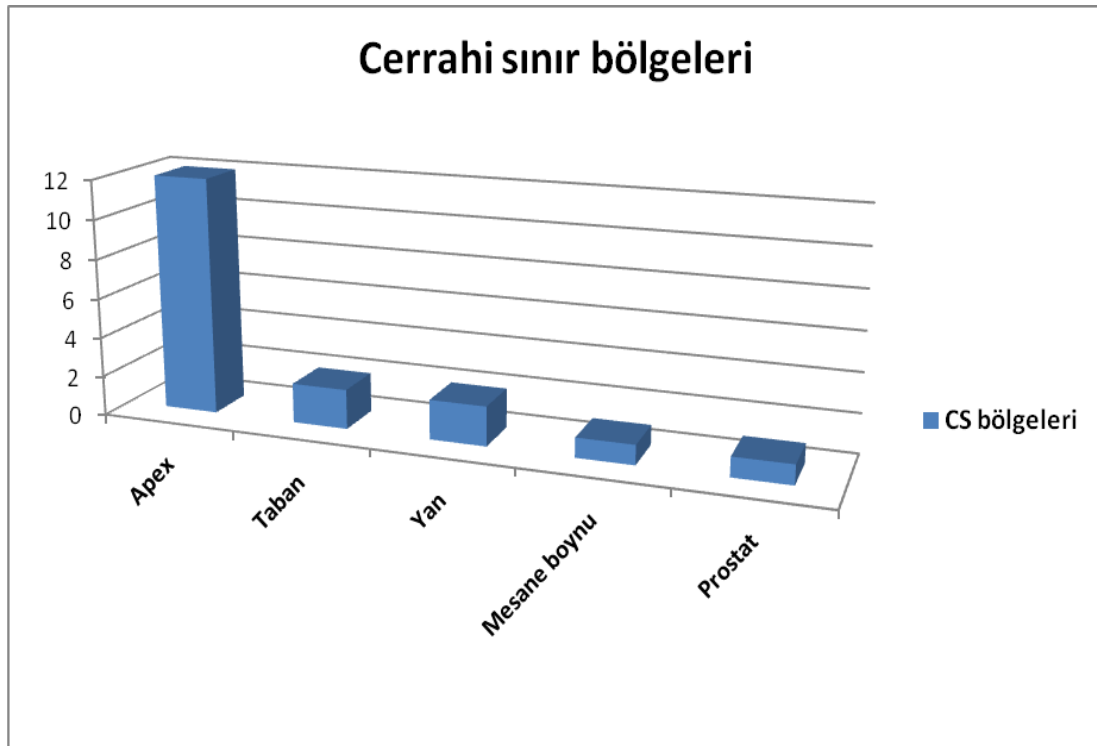
**Şekil 12.** RP grubunda patoloji sonuçları

RP uygulanan grupta CS, hastaların 9'unda (%20,5) pozitif, 11'inde (%25) yakın iken 24 (%54,5) hastada negatiftir (Şekil 13). CS'ın pozitif veya yakın olduğu bölgeler arasında birinci sırada 12 (%60) hasta ile apeks, ikinci ve 3.sırada 2'şer (%10) hasta ile yan ve taban CS yer almaktadır (Şekil 14).





Şekil 13. RP grubunda cerrahi sınır durumu



Şekil 14. RP grubunda yakın veya pozitif cerrahi sınır bölgeleri

**Tablo 18.** RP grubundaki hastaların patolojik verileri

Ekstraprostatik yayılım	
Yok	42 (%95,5)
Var	2 (%2,5)
Seminal vezikül tutulumu	
Yok	42 (%95,5)
Var	2 (%4,5)
Lenf nodu tutulumu	
Yok	44 (%100)
Var	-
CS durumu	
Negatif	24 (%54,5)
Yakın	11 (%25)
Pozitif	9 (%20,5)
CS +/-yakın bölgeleri	
Apeks	12 (%60)
Taban	2 (%10)
Yan	2 (%10)
Mesane boynu	1 (%5)
Prostat	1 (%5)
Bilinmeyen	2 (%10)

Cerrahi uygulanan hastalarda CS durumuna göre hasta özellikleri tablo 19'da özetlenmiştir.

**Tablo 19.** Cerrahi sınır durumuna göre hasta özellikleri

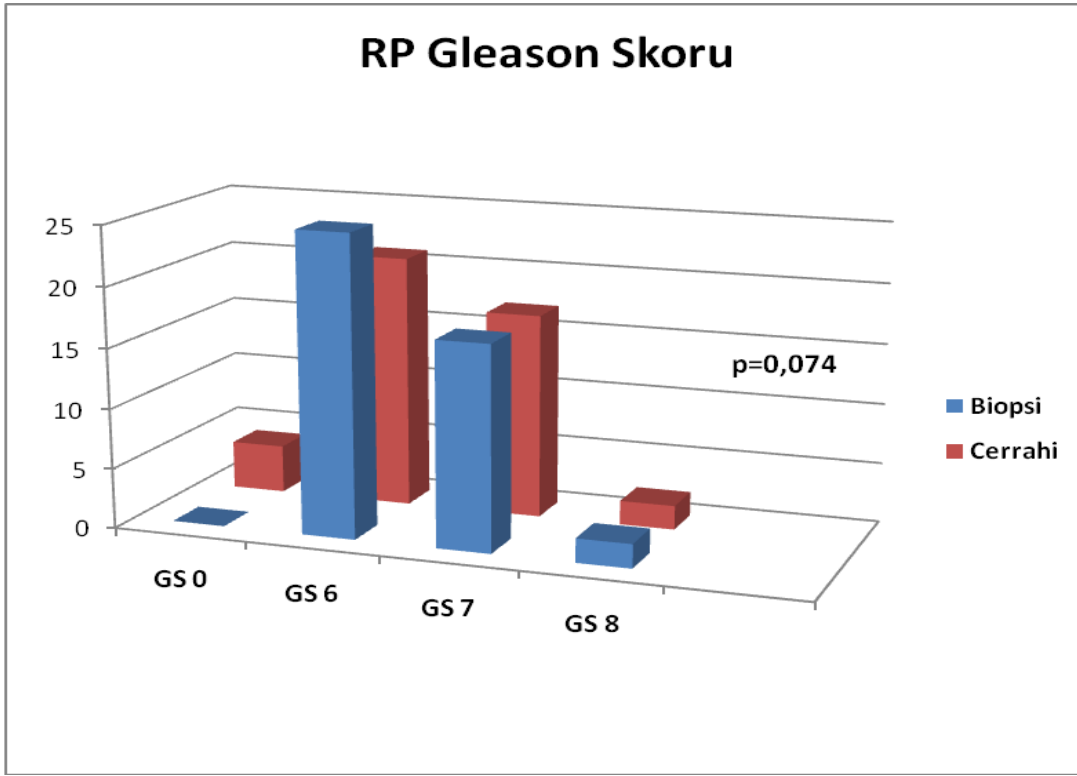
<b>Karakteristikler</b>	<b>CS negatif</b>	<b>CS yakın</b>	<b>CS pozitif</b>
Hasta sayısı	24 (%54,5)	11 (%25)	9 (%20,5)
<b>Başlangıç PSA (ng/ml)</b>			
<10	12 (%50)	8 (%72,7)	4 (%44,4)
10-20	11 (%45,8)	3 (%27,3)	4 (%44,4)
20 <	1 (%4,2)	-	1 (%11,1)
<b>GS</b>			
≤6	18 (%75)	4 (%36,4)	3 (%33,3)
7	4 (%16,7)	7 (%63,6)	6 (%66,7)
8≤	2 (%8,3)	-	-
<b>T evre</b>			
T1a	1 (%4,2)	-	-
T1c	5 (%20,8)	3 (%27,3)	-
T2a	7 (%29,2)	4 (%36,4)	4 (%44,4)
T2b	2 (%8,3)	1 (%9,1)	2 (%22,2)
T2c	8 (%33,3)	3 (%27,3)	3 (%33,3)
T3b	1 (%4,2)	-	-
<b>Risk grupları</b>			
Düşük	5 (%20,8)	2 (%18,2)	1 (%11,1)
Orta	17 (%70,8)	9 (%81,8)	7 (%77,8)
Yüksek	1 (%4,2)	-	1 (%11,1)
Çok yüksek	1 (%4,2)	-	-

Cerrahi uygulanan hastalarda patoloji sonuçları incelendiğinde cerrahi öncesine göre GS değerlerinde 9 (%20,5) hastada azalma, 6 (%13,6) hastada artma gözlenirken 29 (%65,9) hastada değişme gözlenmemiştir. RP grubunda cerrahi öncesi ve sonrası GS değerlerindeki

değişim tablo 20’da özetlenmiştir. GS değerinde azalma görülen hastaların 3’üne NHT sonrası cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi sonrası GS’deki değişim istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,074$ ) (Şekil 15).

**Tablo 20.** RP grubunda cerrahi öncesi ve sonrası GS değerlerindeki değişim

Hasta sayısı	GS cerrahi öncesi	GS cerrahi sonrası
3	6	0
17	6	6
5	6	7
1	7	0
4	7	6
11	7	7
1	7	8
1	8	7
1	8	8



**Şekil 15.** RP grubunda cerrahi öncesi ve sonrası GS değerleri

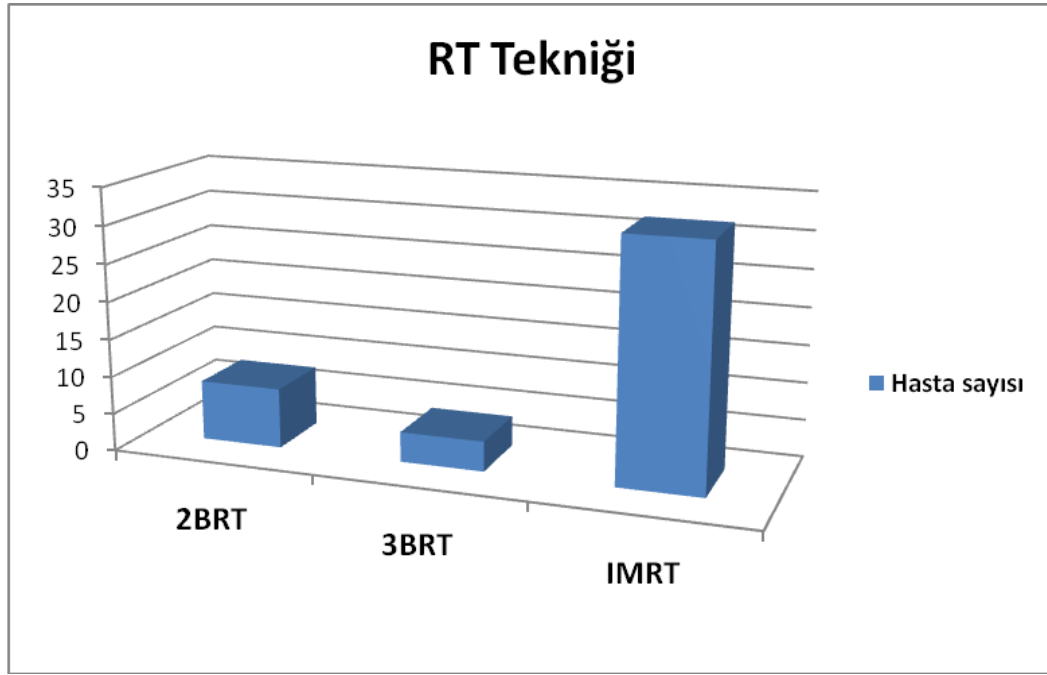
#### 4.2.Tedavi Yöntemleri

Prostat kanseri tanısı ile küratif tedavi alan 88 hastanın 44'üne (%50) cerrahi, 44'üne (%50) ise RT primer tedavi olarak uygulanmıştır.

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda diseke edilen medyan LN sayısı 3 (1-11)'dür.

Cerrahi uygulanan hastaların 10'una (%22,7) ek olarak HT tedavisi verilmiştir. HT hastaların 7'sine (%70) RP öncesi ve sonrası, 3'üne (%30) ise RP sonrası verilmiş olup toplam medyan HT süresi 3,1 (2,8-20,3) ay, medyan NHT süresi 2,2 (1,3-5,4) ay, medyan adjuvan HT (AHT) süresi ise 2,4 (1-21,2) aydır.

Primer olarak RT tedavisi alan hastalarda tanı ile RT arasındaki süre medyan 4 (1,5-23,7) aydır. RT tedavisi küratif RT uygulanan 44 (%39,6) hastanın 8'ine (%18,2) 2 boyutlu radyoterapi (2BRT), 4'üne (%9,1) 3BRT ve 32'sine (%72,7) ise IMRT tekniği ile uygulanmış olup IMRT ile tedavi edilen 32 hastanın 16'sına (%50) RT, simültane entegre boost tekniği ile uygulanmıştır (Şekil 16).



**Şekil 16.** RT uygulama teknikleri

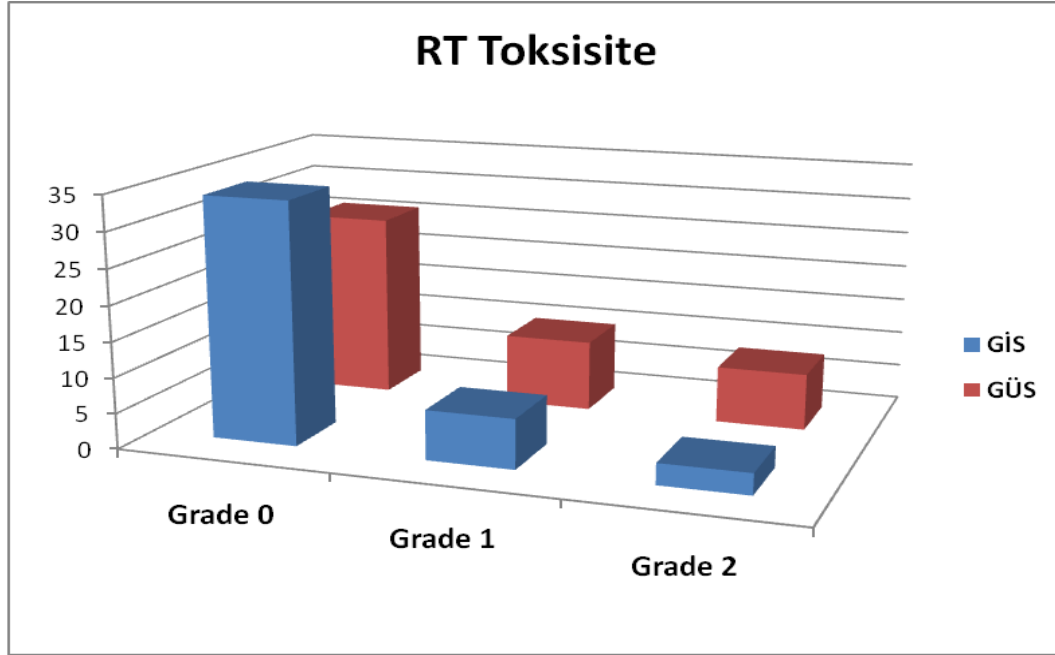
RT tedavisi medyan 55 (49-60) günde uygulanmış olup tedavi alanına 3 (%6,8) hastada sadece prostat, 8 (%18,2) hastada prostat ve proksimal SV'ler, 5 (%11,4) hastada prostat ve tüm SV'ler, 28 (%63,6) hastada da pelvik lenf nodları dahil edilmiştir. Prostat ve SV'lerin aldığı medyan RT dozu sırasıyla 76 Gy (72-78) ve 76 Gy (54-78)'dir.

RT tedavisi öncesi medyan PSA değeri 0,98 (0,01-77,4) ng/ml iken tedavi sonrası 0,05 (0-7,8) ng/ml olarak bulunmuştur. RT tedavisi sonrası PSA seviyelerinde istatistiki anlamlı şekilde azalma görülmüştür ( $p < 0,001$ ).

RT uygulanan hastalarının 43'üne (%97,7) neoadjuvan+eşzamanlı+adjuvan olacak şekilde HT tedavisi uygulanmış olup 1 (%2,3) hastaya HT verilmemiştir. Medyan HT süreleri toplam tedavi süresi için 15,5 (5,6-46,9) ay olup neoadjuvan için 2,5 (0,4-23,7) ay ve adjuvan için 10,9 (0,1-32,6) ay olarak bulunmuştur.

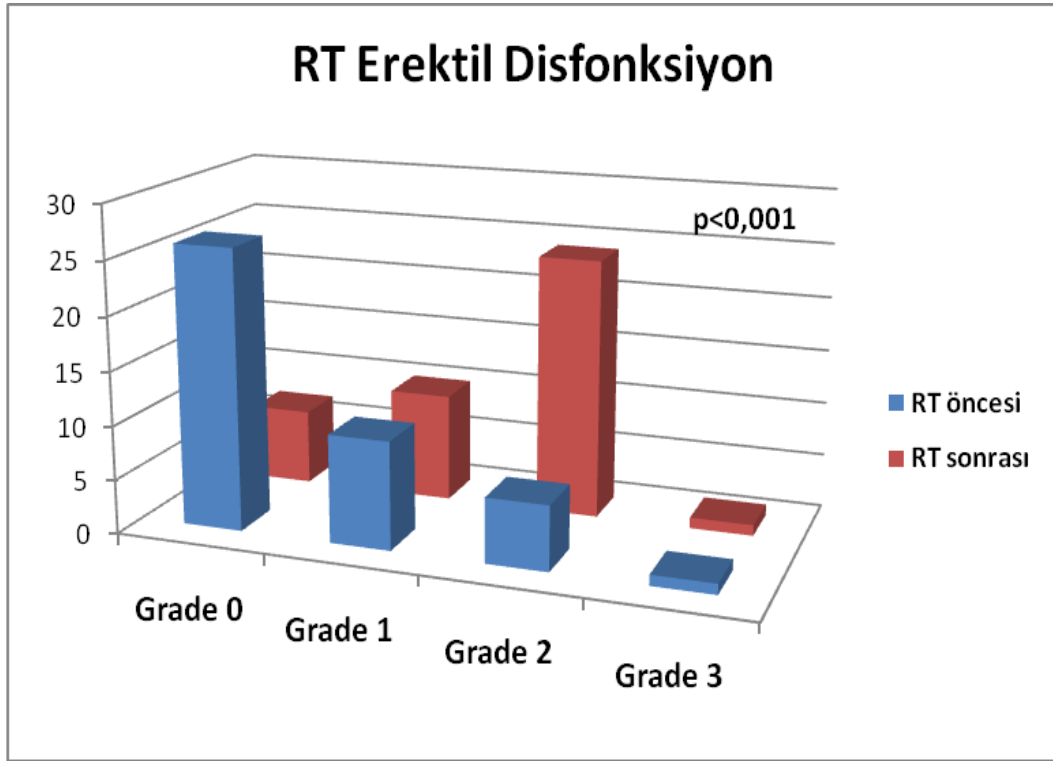
### 4.3. Tedavi Toksisitesi

RT alan hastalarda erken yan etkiler RTOG kriterlerine göre değerlendirildiğinde 7 (%15,9) hastada grade 1, 3 (%6,8) hastada grade 2 akut gastrointestinal toksisite görülmüştür. Akut genitoüriner toksisite ise 10 (%22,7) hastada grade 1, 8 (%18,2) hastada grade 2 olarak ortaya çıkmıştır. Hiçbir hastada grade 3 ve 4 toksisite görülmemiştir (Şekil 17).



Şekil 17. RT tedavi toksisitesi

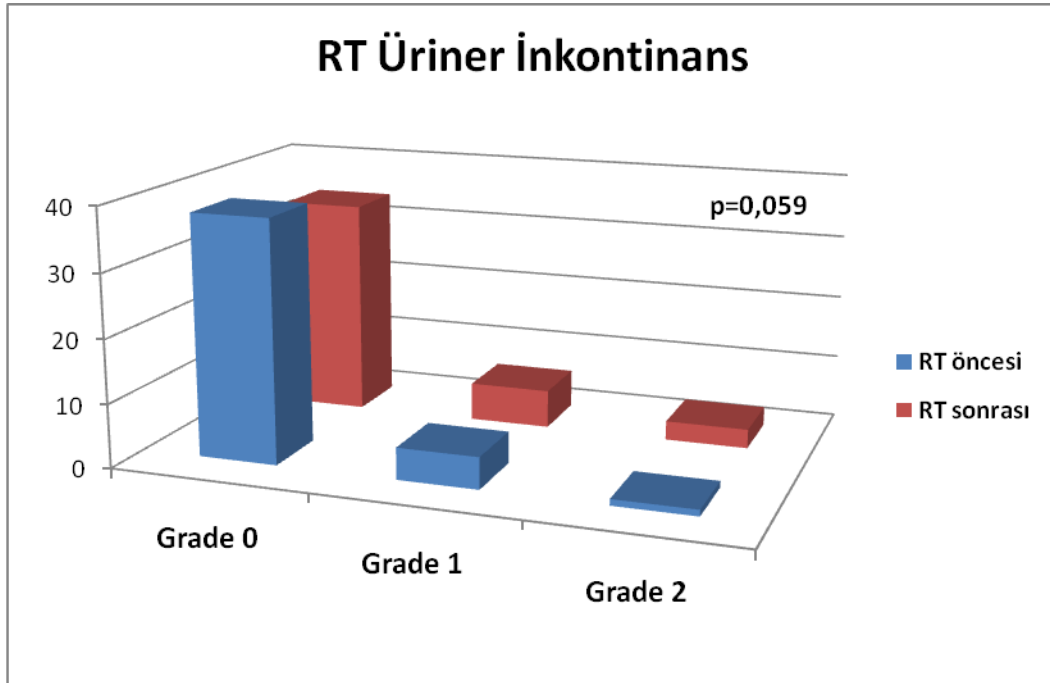
RT tedavisi gören hastaların tedavi öncesi başvuru esnasında 26'sında (%59,1) ED görülmezken iken 10'unda (%22,7) grade 1, 6'sında (%13,6) grade 2 ve 1'inde (%2,3) ise grade 3 ED mevcuttu. 1 (%2,3) hastanın tedavi öncesi ED durumu bilinmemektedir. RT tedavisi sonrası ise 7 (%15,9) hastada ED oluşmamış iken 10 (%22,7) hastada grade 1, 24 (%54,5) hastada grade 2 ve 1 (%2,3) hastada grade 3 ED ortaya çıkmıştır. 2 (%4,6) hastanın tedavi sonrası ED durumu bilinmemektedir. ED, tedavi öncesine göre RT sonrası istatistiki olarak anlamlı şekilde artmaktadır ( $p < 0,001$ ) (Şekil 18).



**Şekil 18.** RT grubunda tedavi öncesi ve sonrası ED

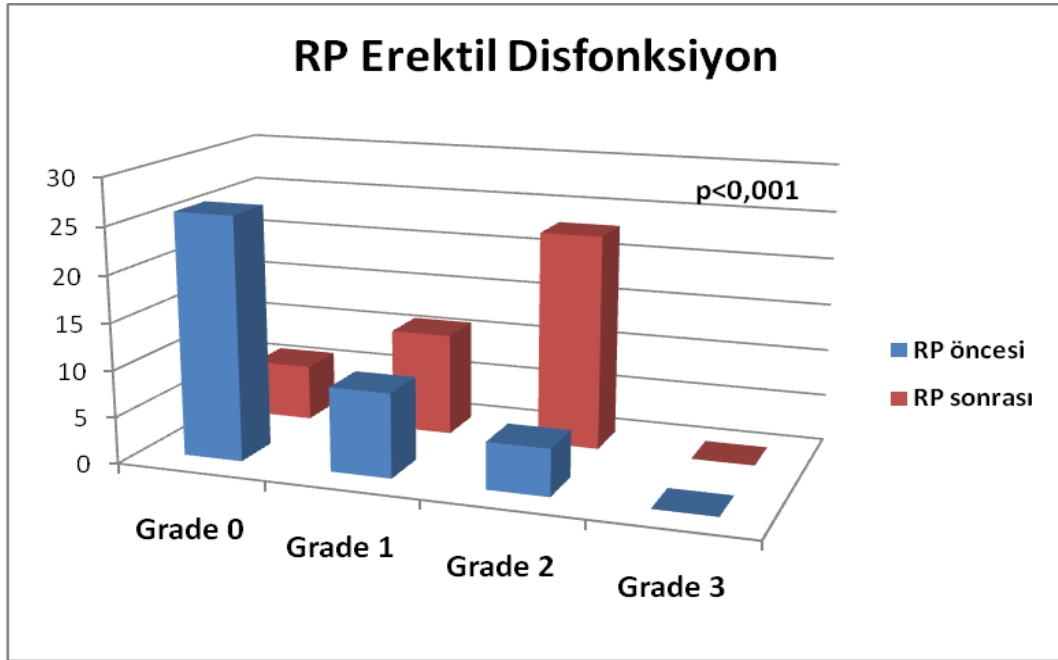
RT uygulanan grupta tedavi öncesi 38 (%86,4) hastada üriner inkontinans görülmezken 5 (%11,4) hastada grade 1, 1 (%2,3) hastada ise grade 2 üriner inkontinans mevcuttur. Tedavi sonrası 34 (%77,3) hastada grade 0, 6 (%13,6) hastada grade 1, 3 (%6,8) hastada grade 2 üriner inkontinans tespit edilmiştir. 1 (%2,3) hastanın tedavi sonrası üriner inkontinans durumu bilinmemektedir. Üriner inkontinans tedavi öncesine göre RT tedavisi sonrası istatistiki olarak artış göstermemiştir ( $p=0,059$ ) (Şekil 19).





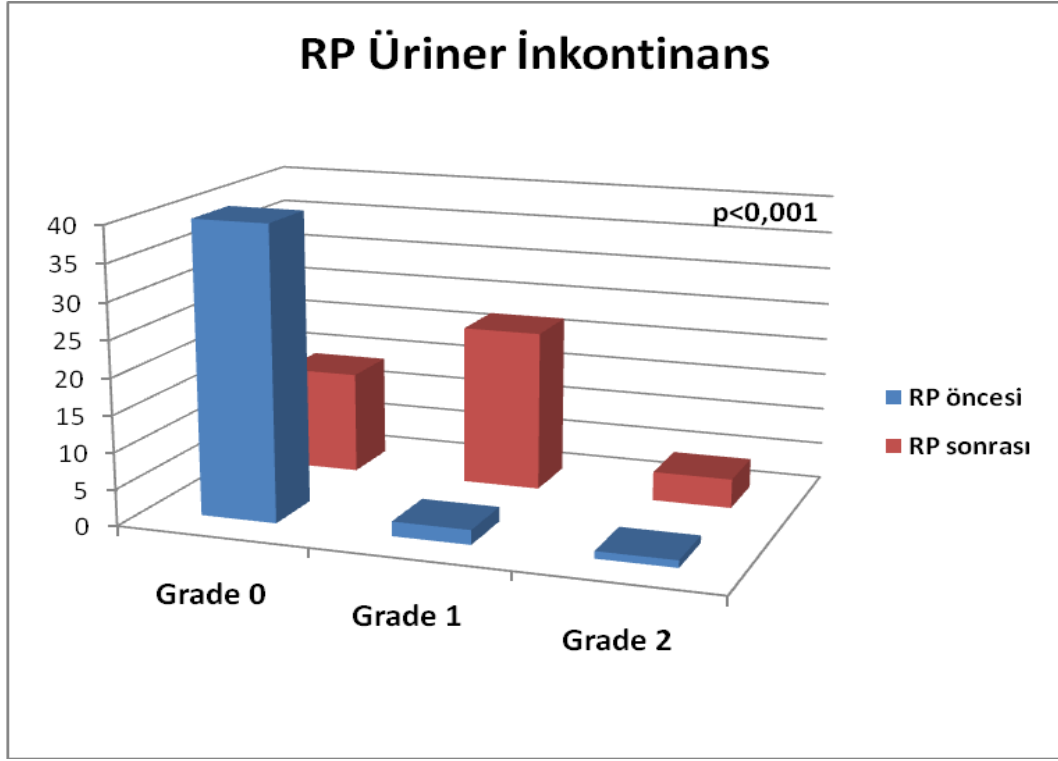
**Şekil 19.** RT grubunda tedavi öncesi ve sonrası üriner inkontinans

Cerrahi uygulanan hastalarda tedavi öncesi ED durumu, 26 (%59,1) hastada grade 0, 9 (%20,5) hastada grade 1 ve 5 (%11,4) hastada grade 2 şeklinde bulunmuştur. 4 (%9,1) hastanın tedavi öncesi ED durumu bilinmemektedir. Cerrahi sonrası hastaların 6'sında (%13,6) grade 0, 11'inde (%25) grade 1 ve 23'ünde (%52,3) grade 2 ED görülmüştür. 4 (%9,1) hastanın cerrahi sonrası ED durumu bilinmemektedir. ED cerrahi sonrası istatistiki anlamlı şekilde artış göstermiştir ( $p < 0,001$ ) (Şekil 20).



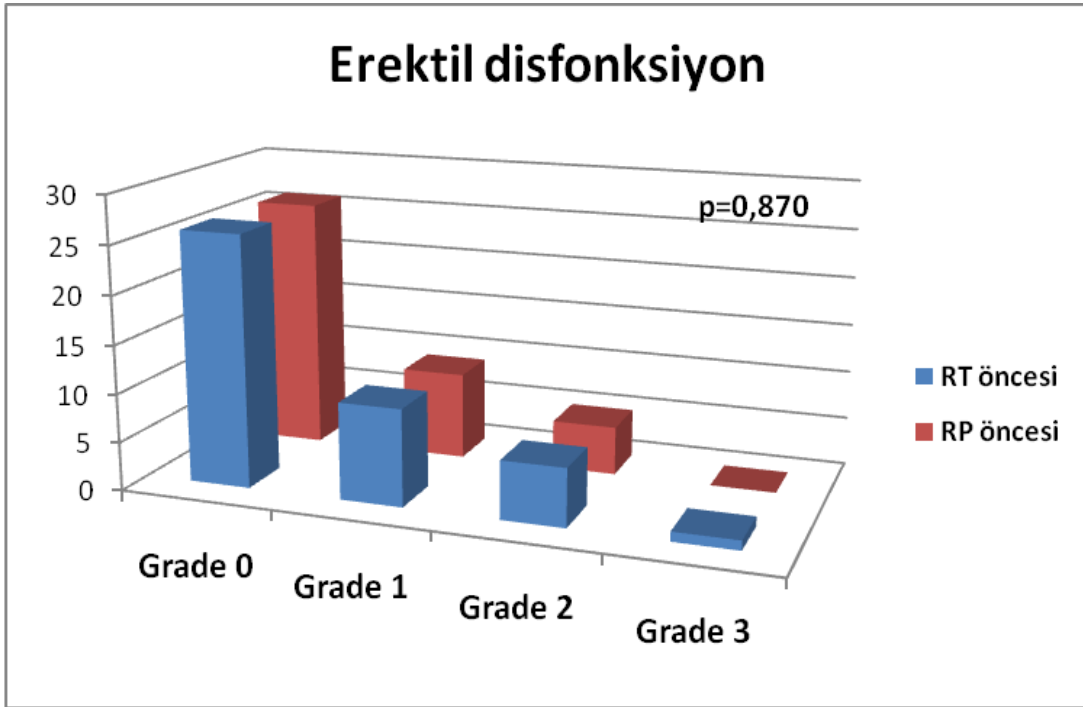
**Şekil 20.** RP grubunda tedavi öncesi ve sonrası ED

Cerrahi grubunda tedavi öncesi 40 (%90,9) hastada üriner inkontinans görülmez iken 2 (%4,5) hastada grade 1 ve 1 (%2,3) hastada grade 2 üriner inkontinans görülmüştür. 1 (%2,3) hastanın tedavi öncesi üriner inkontinans durumu bilinmemektedir. Tedavi sonrası hastaların 14'ünde (%31,8) grade 0, 22'sinde (%50) grade 1, 4'ünde (%9,1) ise grade 2 üriner inkontinans görülmüştür. 4 (%9,1) hastanın tedavi sonrası üriner inkontinans durumu bilinmemektedir. Üriner inkontinans tedavi öncesine göre cerrahi sonrası istatistiki anlamlı şekilde artış göstermiştir ( $p < 0,001$ ) (Şekil 21). Üriner inkontinans süresi medyan 3 (1-24) ay olarak bulunmuştur.



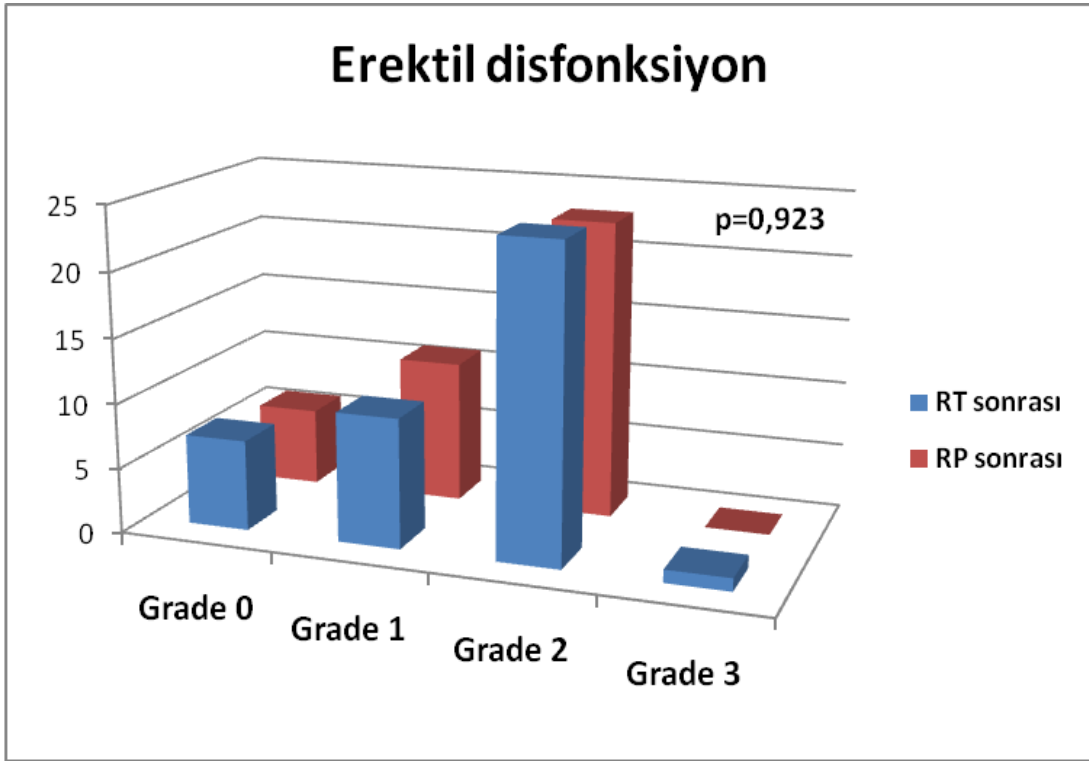
**Şekil 21.** RP grubunda tedavi öncesi ve sonrası üriner inkontinans

Cerrahi ve RT uygulanan hastaların tedavi öncesi ED durumları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiki anlamlı olarak fark görülmemiştir ( $p=0,870$ ). Her iki grupta da benzer grade 1, 2 ve grade 3 ED oranları mevcuttur (Şekil 22).



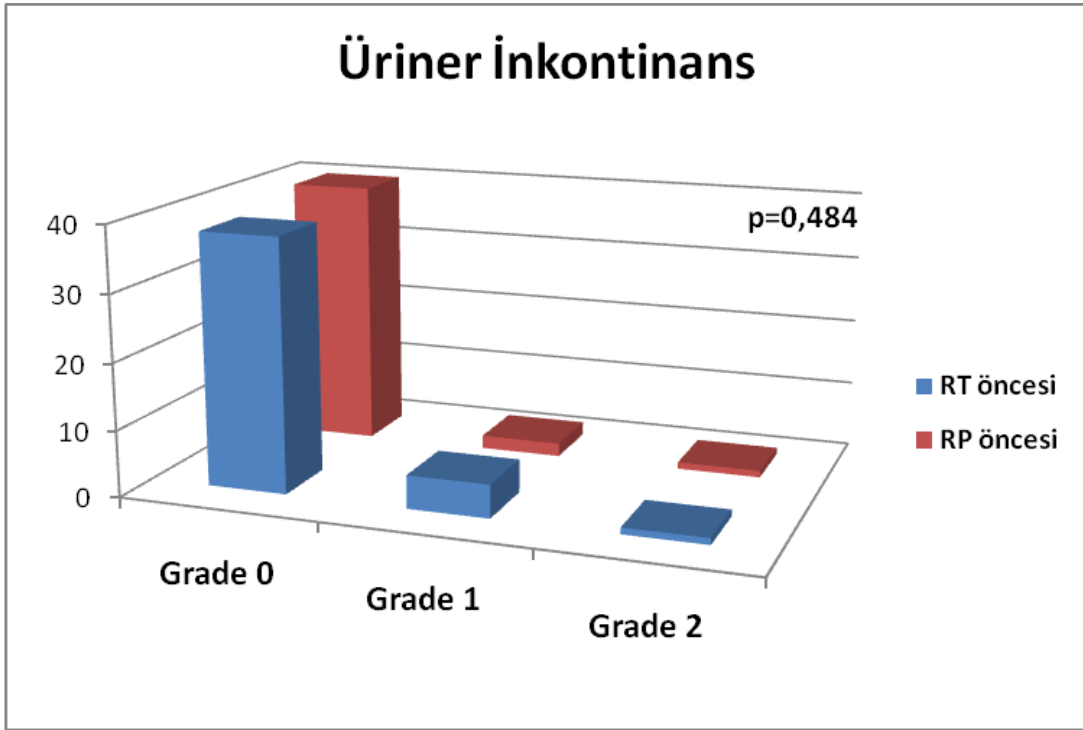
**Şekil 22.** RT ve cerrahi grubunda tedavi öncesi ED dağılımı

Tedavi sonrası cerrahi ve RT uygulanan hastalar ED açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı toksisite farkı görülmemiştir ( $p=0,923$ ). Her iki grup tedavi sonrası benzer ED oranlarına sahiptir (Şekil 23).



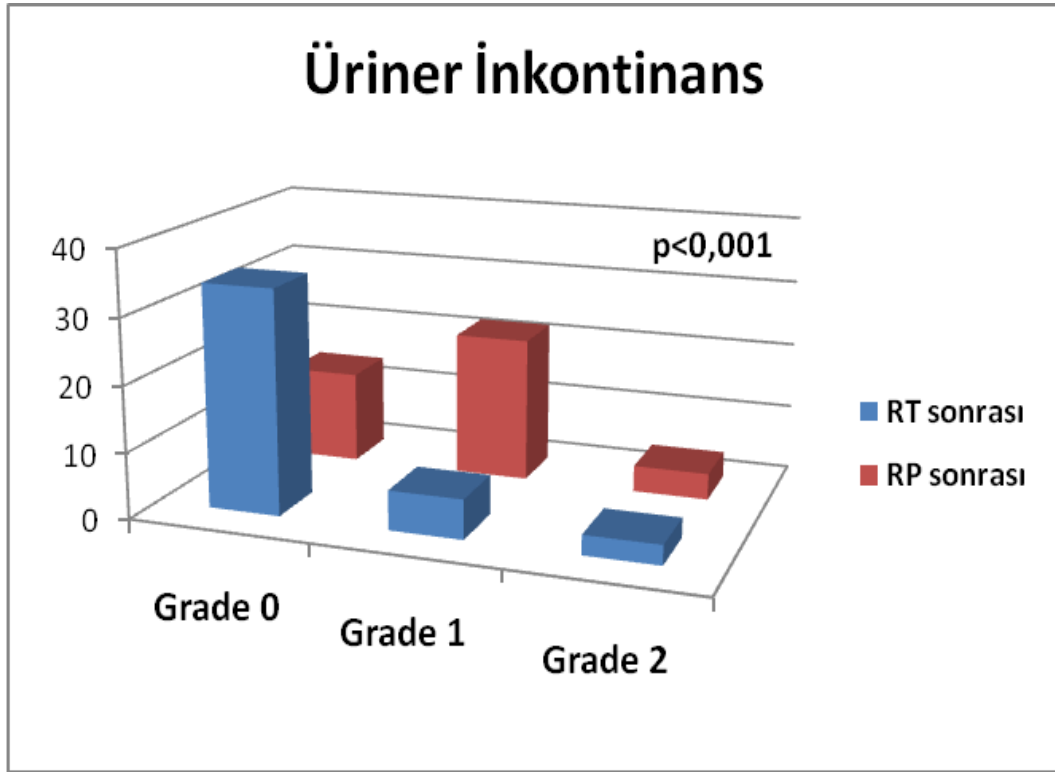
**Şekil 23.** RT ve cerrahi grubunda tedavi sonrası ED dağılımı

Cerrahi ve RT uygulanan hastalar tedavi öncesi üriner inkontinans durumu açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiki olarak fark görülmemiştir ( $p=0,484$ ). Her iki grup tedavi öncesi üriner inkontinans açısından benzer dağılıma sahiptir (Şekil 24).



**Şekil 24.** RT ve cerrahi grubunda tedavi öncesi üriner inkontinans dağılımı

Tedavi sonrası cerrahi ve RT uygulanan hastalardaki üriner inkontinans durumu incelendiğinde her iki grup arasında istatistiki anlamlı şekilde fark görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Cerrahi uygulanan hastalarda RT alan hastalara göre belirgin olarak daha fazla üriner inkontinans görülmüştür (Şekil 25).



**Şekil 25.** RT ve cerrahi grubunda tedavi sonrası üriner inkontinans dağılımı

Primer RT tedavisi uygulanan hastalarda RT dozlarının ( $\leq 72$  Gy,  $72$  Gy $<$ ), tedavi boyunca görülen akut GİS ve genitoüriner sistem (GÜS) toksisitesi ile tedavi sonrası görülen ED ve üriner inkontinans üzerine etkileri karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde RT dozları arasında toksisiteler açısından istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT dozları arasındaki akut ve geç toksisite değerlendirilmesi tablo 21’de özetlenmiştir.

**Tablo 21.** RT dozları arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi

	Küratif RT Dozu		Toplam	p değeri
	≤72 Gy	72 Gy<		
Akut GİS toksisitesi				p=0,095
Grade 0	8 (%61,5)	26 (%83,9)	34 (%77,3)	
Grade 1	3 (%23,1)	4 (%12,9)	7 (%15,9)	
Grade 2	2 (%15,4)	1 (%3,2)	3 (%6,8)	
Akut GÜS toksisitesi				p=1,0
Grade 0	8 (%61,5)	18 (%58,1)	26 (%59,1)	
Grade 1	2 (%15,4)	8 (%25,8)	10 (%22,7)	
Grade 2	3 (%23,1)	5 (%16,1)	8 (%18,2)	
Tedavi sonrası ED				p=0,642
Grade 0	3 (%23,1)	4 (%13,8)	7 (%16,7)	
Grade 1	1 (%7,7)	9 (%31)	10 (%23,8)	
Grade 2	8 (%61,5)	16 (%55,2)	24 (%57,1)	
Grade 3	1 (%7,7)	-	1 (%2,4)	
Tedavi sonrası üriner inkontinans				p=0,823
Grade 0	10 (%76,9)	24 (%80)	34 (%79,1)	
Grade 1	2 (%15,4)	4 (%13,3)	6 (%14)	
Grade 2	1 (%7,7)	2 (%6,7)	3 (%7)	



Uygulanan RT tekniğinin (2BRT+3BRT, IMRT ) tedavi boyunca görülen akut GİS ve GÜS toksisitesi ile tedavi sonrası görülen ED ve üriner inkontinans üzerine etkileri karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde tedavi teknikleri arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT tedavi teknikleri arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi tablo 22’de özetlenmiştir.

**Tablo 22.** RT tedavi teknikleri arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi

	Küratif RT Yöntemi		Toplam	p değeri
	2BRT+3BRT	IMRT		
Akut GİS toksisitesi				p=0,422
Grade 0	8 (%66,7)	26 (%81,3)	34 (%77,3)	
Grade 1	2 (%16,7)	5 (%15,6)	7 (%15,9)	
Grade 2	2 (%16,7)	1 (%3,1)	3 (%6,8)	
Akut GÜS toksisitesi				p=0,733
Grade 0	8 (%66,7)	18 (%56,3)	26 (%59,1)	
Grade 1	1 (%8,3)	9 (%28,1)	10 (%22,7)	
Grade 2	3 (%25)	5 (%15,6)	8 (%18,2)	
Tedavi sonrası ED				p=0,387
Grade 0	3 (%25)	4 (%13,3)	7 (%16,7)	
Grade 1	1 (%8,3)	9 (%30)	10 (%23,8)	
Grade 2	7 (%58,3)	17 (%56,7)	24 (%57,1)	
Grade 3	1 (%8,3)	-	1 (%2,4)	
Tedavi sonrası üriner inkontinans				p=1,0
Grade 0	10 (%83,3)	24 (%77,4)	34 (%79,1)	
Grade 1	1 (%8,3)	5 (%16,1)	6 (%14)	
Grade 2	1 (%8,3)	2 (%6,5)	3 (%7)	

RT tedavi alanının (prostat±SV, pelvik+ prostat+SV), tedavi boyunca görülen akut GİS ve GÜS toksisitesi ile tedavi sonrası görülen ED ve üriner inkontinans üzerine etkileri karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde tedavi alanları ile toksisiteler arasında istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir. RT tedavi alanları arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi tablo 23’de özetlenmiştir.

**Tablo 23.** RT tedavi alanları arasında akut ve geç toksisite değerlendirilmesi

	Küratif RT Alanı		Toplam	p değeri
	Prostat±SV	Pelvik+ Prostat+SV		
Akut GİS toksisitesi				p=0,815
Grade 0	12 (%75)	22 (%78,6)	34 (%77,3)	
Grade 1	3 (%18,8)	4 (%14,3)	7 (%15,9)	
Grade 2	1 (%6,3)	2 (%7,1)	3 (%6,8)	
Akut GÜS toksisitesi				p=0,081
Grade 0	6 (%37,5)	20 (%71,4)	26 (%59,1)	
Grade 1	7 (%43,8)	3 (%10,7)	10 (%22,7)	
Grade 2	3 (%18,8)	5 (%17,9)	8 (%18,2)	
Tedavi sonrası ED				p=0,929
Grade 0	3 (%20)	4 (%14,8)	7 (%16,7)	
Grade 1	3 (%20)	7 (%25,9)	10 (%23,8)	
Grade 2	9 (%60)	15 (%55,6)	24 (%57,1)	
Grade 3	-	1 (%3,7)	1 (%2,4)	
Tedavi sonrası üriner inkontinans				p=0,440
Grade 0	11 (%73,3)	23 (%82,1)	34 (%79,1)	
Grade 1	2 (%13,3)	4 (%14,3)	6 (%14)	
Grade 2	2 (%13,3)	1 (%3,6)	3 (%7)	

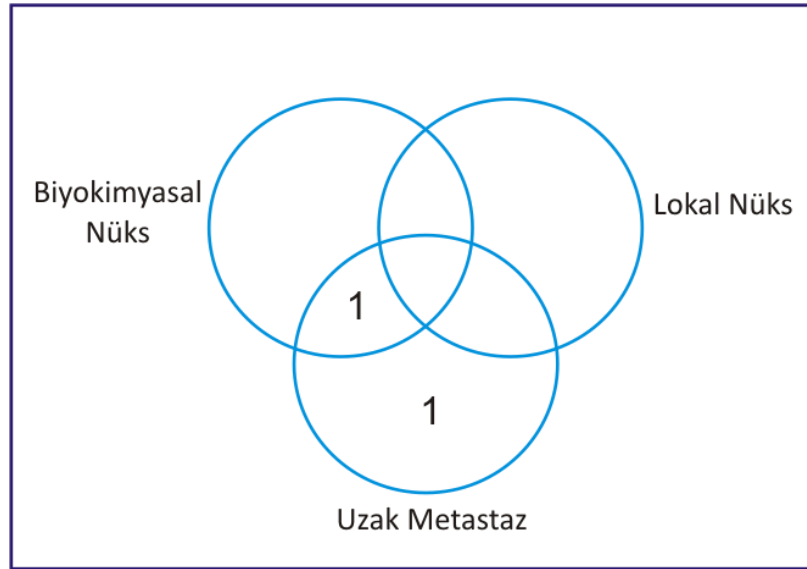
#### 4.4. Tedavi Sonrası Takip ve Progresyon Durumunda Tedavi

Medyan izlem süresi 20,7 (8,7-46,9) ay olup izlem süresince tüm hasta grubunda toplamda 1 (%1,1) hastada biyokimyasal nüks gelişirken hiçbir hastada lokal ve bölgesel nüks gözlenmemiştir. Biyokimyasal nüks gelişen 1 (%1,1) hastada aynı zamanda uzak metastazda gözlenmiştir (Tablo 24) (Şekil 26).

Biyokimyasal nüks gelişen hasta RT grubunda yer alırken cerrahi grubundaki hastaların hiçbirinde biyokimyasal nüks gözlenmemiştir (Tablo 24).

Biyokimyasal nüks gelişen hastada nüks PSA değeri 10,4 ng/ml olarak tespit edilmiş olup nüks tedavisi olarak HT uygulanmıştır.

Takiplerde tüm hasta grubunda toplamda 2 (%2,3) hastada uzak metastaz görülürken metastaz bölgeleri 1 hastada kemik, 1 hastada akciğer olarak bulunmuştur. Metastaz tedavisi olarak 2 hastaya da HT uygulanmıştır. Bu 2 hastanın 1'inde aynı zamanda biyokimyasal nüks de mevcut iken 1 hastada biyokimyasal nüks gözlenmeden akciğer metastazı ortaya çıkmıştır. Uzak metastaz gelişen hastaların 2'side RT grubunda yer alırken cerrahi grubundaki hiçbir hastada uzak metastaz gözlenmemiştir (Tablo 24) (Şekil 26).



**Şekil 26.** Tüm hasta grubunda tedavi sonrası nüks ve metastaz dağılımı

Küratif tedaviler sonrası izlemde RT grubunda nadir PSA'ya ulaşma süresi 6,9 (3,1-36,6) ay iken cerrahi grubunda 1,5 (0,6-4,2) ay olarak bulunmuştur.

İzlemde RT grubundaki biyokimyasal nüks ve kemik metastazı gelişen 1 hasta prostat kanserine özgü nedenlerle eks olmuştur. Hayatta olan 87 (%98,9) hastanın 1'i (%1,1) hastalıklı, 86'sı (98,9) ise hastaliksız olarak takiplerine devam etmektedir. Son kontrollerinde hastaların medyan PSA değeri cerrahi grubunda 0,01 (0-1,8) ng/ml iken RT grubunda 0,02 (0-146) ng/ml olarak bulunmuştur. Uygulanan primer tedavilere göre nüks ve metastaz dağılımı tablo 24'de belirtilmiştir.

**Tablo 24.** Uygulanan primer tedavilere göre nüks ve metastaz dağılımı

	<b>RP</b>	<b>RT</b>	<b>Toplam</b>
Biyokimyasal nüks	-	-	-
Lokal-Bölgesel nüks	-	-	-
Uzak metastaz (UM)	-	1 (%2,3)	1 (%1,1)
Biyokimyasal nüks + UM	-	1 (%2,3)	1 (%1,1)

#### 4.5.Tedavi Sonrası Sağlık Sonuçları

Medyan izlem süresi cerrahi uygulanan hastalarda 20 (8,7-36,7) ay iken RT tedavisi uygulananlarda 22,3 (10,2-46,9) ay olarak bulunmuştur. İki tedavi grubu arasında izlem süresi açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,034). RT grubundaki hastalar cerrahi grubuna göre daha uzun izlem süresine sahiptir.

RT tedavisi alan hastalarda ortalama genel sağkalım 45,8 ay (%95 GI:43,6-47,9) olup 2 ve 3 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla %100 ve %92,3 (S.E.±0,07) olarak bulunmuştur. Cerrahi tedavisi alan hastalar arasında ölüm görülmemesi nedeniyle 2 ve 3 yıllık genel sağkalımların tümü %100 olarak bulunmuştur. Tedavi olarak cerrahi ve RT uygulamaları arasında genel sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,631).

Uygulanan tedavi yöntemlerinin genel sağkalım üzerine etkinliği, yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), evre (1, 2 ile 3-4) ve risk grubunu (düşük, orta, yüksek) içeren alt gruplarda karşılaştırılmalı olarak

incelenmiştir. Genel sağkalım açısından cerrahi ve RT tedavileri arasında alt grup analizlerinde istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. Sonuçlar tablo 25’de özetlenmiştir.

**Tablo 25.** Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre genel sağkalım

Değişkenler	RP			RT			P değeri
	n	2 yıllık genel sağkalım (%) ( $\pm$ SH)	3 yıllık genel sağkalım (%) ( $\pm$ SH)	n	2 yıllık genel sağkalım (%) ( $\pm$ SH)	3 yıllık genel sağkalım (%) ( $\pm$ SH)	
Tüm hastalar	44	%100	%100	44	%100	%92,3 ( $\pm$ 0,07)	0,631
Yaş (yıl)							0,739
$\leq$ 65	28	%100	%100	11	%100	%100	-
65<	16	%100	%100	33	%100	%88,9 ( $\pm$ 0,11)	0,739
Başlangıç PSA (ng/ml)							0,414
<10	24	%100	%100	13	%100	%100	-
10-20	18	%100	%100	11	%100	%66,7 ( $\pm$ 0,27)	0,414
20<	2	%100	-	20	%100	%100	-
GS							-
$\leq$ 6	25	%100	%100	15	%100	%100	-
7	17	%100	-	17	%100	%100	-
8 $\leq$	2	%100	-	11	%100	%66,7 ( $\pm$ 0,27)	-
T evre							-
T1	9	%100	%100	10	%100	%100	-
T2	34	%100	%100	27	%100	%100	-
T3	1	%100	-	7	%100	%66,7 ( $\pm$ 0,27)	-

**Tablo 25.** Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre genel sağkalım (Devam)

Evre								-
I	8	%100	%100	5	%100	%100		-
II	35	%100	%100	32	%100	%100		-
III- IV	1	%100	-	7	%100	% 66,7 ( $\pm 0,27$ )		-
Risk grupları								-
Düşük	8	%100	%100	5	%100	%100		-
Orta	33	%100	%100	14	%100	%100		-
Yüksek	3	%100	-	25	%100	% 90 ( $\pm 0,1$ )		-

RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde genel sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörler olarak hikayede TUR varlığı, yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), nodal tutulum, evre (1, 2 ile 3-4), risk grubu (düşük, orta, yüksek), PNİ, ECİ Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ), SVİ Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ) ve LNİ Roach formülü ( $< 15, 15 \leq$ ), toplam HT süresi ( $\leq 2$  yıl,  $2$  yıl $<$ ), NHT süresi ( $\leq 3$  ay,  $3$  ay $<$ ), AHT süresi ( $\leq 2$  yıl,  $2$  yıl $<$ ), RT dozu ( $\leq 72$  Gy,  $72$  Gy $<$ ), RT tedavi alanı (prostat, prostat+SV, prostat+pelvik lenf nodları) ve RT uygulama tekniği (2BRT, 3BRT, IMRT) incelenmiştir. Sağkalım analizleri için risk grupları düşük (T1-2a, GS  $\leq 6$ , PSA  $< 10$  ng/ml), orta (T2b-T2c, GS  $7$ , PSA  $10-20$  ng/ml) ve yüksek (T3a-T4, GS  $\geq 8$ , PSA  $> 20$  ng/ml, N1) şeklinde sınıflandırılmıştır. Genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları tablo 26'da özetlenmiş olup değişkenlerden sadece toplam HT süresinin 2 yıldan uzun kullanılması istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,019$ ).

**Tablo 26.** RT uygulananlarda genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları

<b>Değişkenler</b>	<b>Toplam hasta sayısı</b>	<b>3 yıllık genel sağkalım (%) (<math>\pm</math>SH)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl)			0,505
$\leq 65$	11	%100	
$65 <$	33	%88,9 ( $\pm 0,11$ )	
TUR			0,429
Yok	28	%100	
Var	16	%87,5 ( $\pm 0,12$ )	
Başlangıç PSA (ng/ml)			0,189
$< 10$	13	%100	
10-20	11	%66,7 ( $\pm 0,27$ )	
$20 <$	20	%100	
GS			0,223
$\leq 6$	15	%100	
7	17	%100	
$8 \leq$	11	%66,7 ( $\pm 0,27$ )	
T evre			0,189
T1	10	%100	
T2	27	%100	
T3	7	%66,7 ( $\pm 0,27$ )	
Nod durumu			0,773
N0	43	%91,7 ( $\pm 0,08$ )	
N1	1	%100	
Evre			0,189
I	5	%100	
II	32	%100	
III- IV	7	%66,7 ( $\pm 0,27$ )	

**Tablo 26.** RT uygulananlarda genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (Devam)

Risk grupları			0,861
Düşük	5	%100	
Orta	14	%100	
Yüksek	25	%90 ( $\pm 0,1$ )	
PNİ			0,584
Negatif	30	%90 ( $\pm 0,1$ )	
Pozitif	13	%100	
ECİ (Roach formülü)			
<15	-		-
15 $\leq$	43	%91,7 ( $\pm 0,08$ )	
SVİ (Roach formülü)			0,655
<15	10	%100	
15 $\leq$	33	%90 ( $\pm 0,1$ )	
LNİ (Roach formülü)			0,564
<15	14	%100	
15 $\leq$	29	%88,9 ( $\pm 0,11$ )	
HT			0,019
$\leq 2$ yıl	29	%50 ( $\pm 0,35$ )	
2 yıl<	14	%100	
NHT			0,134
$\leq 3$ ay	31	%100	
3 ay<	12	%75 ( $\pm 0,22$ )	
AHT			0,134
$\leq 2$ yıl	34	%75 ( $\pm 0,22$ )	
2 yıl<	9	%100	
RT doz			0,134
$\leq 72$ Gy	13	%100	
72Gy<	31	%75 ( $\pm 0,22$ )	



**Tablo 26.** RT uygulananlarda genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (Devam)

RT alan			0,913
Prostat	3	%100	
Prostat+SV	13	-	
Pelvik	28	%91 ( $\pm 0,08$ )	
RT şekli			0,325
2BRT	8	%100	
3BRT	4	-	
IMRT	32	%75 ( $\pm 0,22$ )	

Cerrahi uygulanan hastalar %100 sağkalıma sahip olmaları sebebiyle genel sağkalımla ilişkili prognostik faktörler tek değişkenli analizde değerlendirilememiştir.

RT tedavisi alan hastalarda ortalama bHSK 45,8 ay (%95 GI:43,6-48) olup 2 ve 3 yıllık bHSK'lar sırasıyla %100 ve %95 (S.E. $\pm 0,05$ ) olarak bulunmuştur. Cerrahi uygulanan hastalarda ise biyokimyasal nüks görülmemesi nedeniyle 2 ve 3 yıllık bHSK'ların tümü %100 olarak bulunmuştur. Cerrahi ve RT tedavileri arasında bHSK açısından istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,386).

Uygulanan tedavi yöntemlerinin bHSK üzerine etkinliği, yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), evre (1, 2 ile 3-4) ve risk grubunu (düşük, orta, yüksek) içeren alt gruplarda karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde hiçbirinde istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir. Sonuçlar tablo 27'de özetlenmiştir.

**Tablo 27.** Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre biyokimyasal nüksüz sağkalım

Değişkenler	RP			RT			P değeri
	n	2 yıllık bHSK (%) (±SH)	3 yıllık bHSK (%) (±SH)	n	2 yıllık bHSK (%) (±SH)	3 yıllık bHSK (%) (±SH)	
Tüm hastalar	44	%100	%100	44	%100	%95(±0,05)	0,386
Yaş (yıl)							0,631
≤65	28	%100	%100	11	%100	%100	-
65<	16	%100	%100	33	%100	%92,3(±0,07)	0,631
Başlangıç PSA (ng/ml)							0,157
<10	24	%100	%100	13	%100	%100	-
10-20	18	%100	%100	11	%100	%80(±0,18)	0,157
20<	2	%100	-	20	%100	%100	-
GS							0,655
≤6	25	%100	%100	15	%100	%100	-
7	17	%100	-	17	%100	%100	-
8≤	2	%100	-	11	%100	%80(±0,18)	0,655
T evre							-
T1	9	%100	%100	10	%100	%100	-
T2	34	%100	%100	27	%100	%100	-
T3	1	%100	-	7	%100	%66,7(±0,27)	-
Evre							-
I	8	%100	%100	5	%100	%100	-
II	35	%100	%100	32	%100	%100	-
III- IV	1	%100	-	7	%100	%66,7(±0,27)	-

**Tablo 27.** Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre biyokimyasal nüksüz sağkalım  
(Devam)

Risk grupları							0,782
Düşük							
Orta	8	% 100	%100	5	% 100	% 100	-
Yüksek	33	% 100	%100	14	% 100	% 100	-
	3	% 100	-	25	% 100	%92,3(±0,07)	0,782

RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde bHSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler olarak hikayede TUR varlığı, yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), nodal tutulum, evre (1, 2 ile 3-4), risk grubu (düşük, orta, yüksek), PNI, ECI Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ), SVI Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ) ve LNI Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ), toplam HT süresi ( $\leq 2$  yıl,  $2$  yıl $<$ ), NHT süresi ( $\leq 3$  ay,  $3$  ay $<$ ), AHT süresi ( $\leq 2$  yıl,  $2$  yıl $<$ ), RT dozu ( $\leq 72$  Gy,  $72$  Gy $<$ ), RT tedavi alanı (prostat, prostat+SV, prostat+pelvik lenf nodları) ve RT uygulama tekniği (2BRT, 3BRT, IMRT) değerlendirildiğinde hiçbirinde istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. Bununla birlikte T evresi ve evrenin yüksek olması bHSK için istatistiki olarak anlamlılığa yakın olarak bulunmuştur ( $p=0,059$ ). Sonuçlar tablo 28'de özetlenmiştir.

**Tablo 28.** RT uygulananlarda biyokimyasal nüksüz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Toplam hasta sayısı	2 yıllık bHSK (%) ( $\pm$ SH)	3 yıllık bHSK (%) ( $\pm$ SH)	p değeri
Yaş (yıl)				0,453
$\leq$ 65	11	%100	%100	
65<	33	%100	%92,3( $\pm$ 0,07)	
TUR				0,366
Yok	28	%100	%100	
Var	16	%100	%90,9 ( $\pm$ 0,09)	
Başlangıç PSA (ng/ml)				0,223
<10	13	%100	%100	
10-20	11	%100	%80( $\pm$ 0,18)	
20<	20	%100	%100	
GS				0,247
$\leq$ 6	15	%100	%100	
7	17	%100	%100	
8 $\leq$	11	%100	%80( $\pm$ 0,18)	
T evre				0,059
T1	10	%100	%100	
T2	27	%100	%100	
T3	7	%100	%66,7( $\pm$ 0,27)	
Nod durumu				0,819
N0	43	%100	%94,7 ( $\pm$ 0,05)	
N1	1	%100	%100	
Evre				0,059
I	5	%100	%100	
II	32	%100	%100	
III- IV	7	%100	%66,7( $\pm$ 0,27)	

**Tablo 28.** RT uygulananlarda biyokimyasal nüksüz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (Devam)

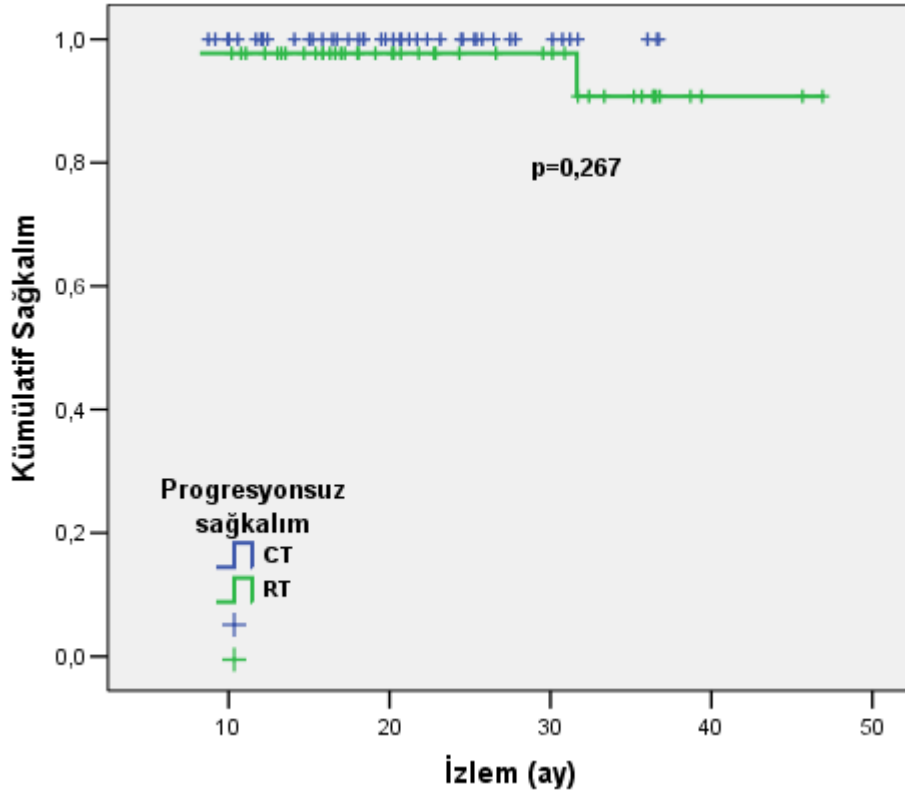
Risk grupları				0,764
Düşük	5	%100	%100	
Orta	14	%100	%100	
Yüksek	25	%100	%92,3(±0,07)	
PNİ				0,513
Negatif	30	%100	%92,9 (±0,07)	
Pozitif	13	%100	%100	
ECİ (Roach formülü)				-
<15	-	-	-	
15≤	43	%100	%94,7 (±0,05)	
SVİ (Roach formülü)				0,550
<15	10	%100	%100	
15≤	33	%100	%92,9 (±0,07)	
LNİ (Roach formülü)				0,497
<15	14	%100	%100	
15≤	29	%100	%92,3 (±0,07)	
HT				0,094
≤ 2 yıl	29	%100	%80 (±0,18)	
2 yıl<	14	%100	%100	
NHT				0,141
≤ 3 ay	31	%100	%100	
3 ay<	12	%100	%83,3 (±0,15)	
AHT				0,343
≤ 2 yıl	34	%100	%90 (±0,1)	
2 yıl<	9	%100	%100	

**Tablo 28.** RT uygulananlarda biyokimyasal nüksüz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (Devam)

RT doz				0,173
≤72 Gy	13	%100	%100	
72 Gy<	31	%100	%85,7 (±0,13)	
RT alan				0,807
Prostat	3	%100	%100	
Prostat+SV	13	%100	-	
Pelvik	28	%100	%92,9 (±0,07)	
RT şekli				0,472
2BRT	8	%100	%100	
3BRT	4	%100	-	
IMRT	32	%100	%87,5 (±0,12)	

Cerrahi uygulanan hastalarda biyokimyasal nüks gözlenmemesi sebebiyle bHSC'a ilişkili prognostik faktörler tek değişkenli analizde değerlendirilememiştir.

RT tedavisi alan hastalarda ortalama PFSK 45 ay (%95 GI:42,4-47,6) olup 2 ve 3 yıllık PFSK'lar sırasıyla %97,7 (±0,02) ve %90,7 (±0,07) olarak bulunmuştur. Cerrahi tedavi uygulanan hastalar arasında lokal-bölgesel nüks ve metastaz görülmemesi nedeniyle 2 ve 3 yıllık PFSK'ların tümü %100 olarak bulunmuştur. Tedavi olarak cerrahi ve RT uygulamaları arasında PFSK açısından istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,267) (Şekil 27).



**Şekil 27.** Tedavi gruplarına göre progresyonsuz sağkalım

Uygulanan tedavi yöntemlerinin PFSK üzerine etkinliği, yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), evre (1, 2 ile 3-4) ve risk grubunu (düşük, orta, yüksek) içeren alt gruplarda karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde hiçbirinde istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. Sonuçlar tablo 29'da özetlenmiştir.

**Tablo 29.** Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre progresyonsuz sağkalım

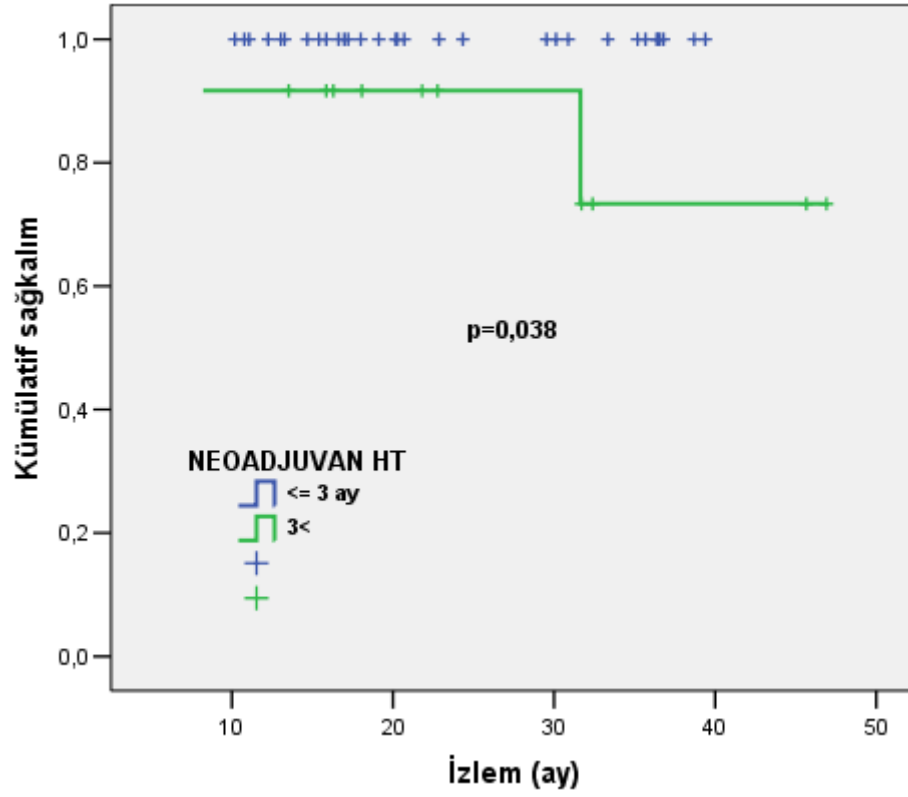
Değişkenler	RP			RT			P değeri
	n	2 yıllık PFSK (%) (±SH)	3 yıllık PFSK (%) (±SH)	n	2 yıllık PFSK (%) (±SH)	3 yıllık PFSK (%) (±SH)	
Tüm hastalar	44	%100	%100	44	%97,7 (±0,02)	%90,7(±0,07)	0,267
Yaş (yıl)							0,130
≤65	28	%100	%100	11	%90,9(±0,09)	%90,9(±0,09)	0,111
65<	16	%100	%100	33	%100	%88,9(±0,11)	0,739
Başlangıç PSA (ng/ml)							0,364
<10	24	%100	%100	13	%100	%100	-
10-20	18	%100	%100	11	%100	%75 (±0,22)	0,386
20<	2	%100	-	20	%95 (±0,05)	%95 (±0,05)	0,752
GS							0,317
≤6	25	%100	%100	15	%100	%100	-
7	17	%100	-	17	%94,1(±0,06)	%94,1(±0,06)	0,317
8≤	2	%100	-	11	%100	%66,7(±0,27)	-
T evre							0,262
T1	9	%100	%100	10	%100	%100	-
T2	34	%100	%100	27	%96,3(±0,04)	%96,3(±0,04)	0,262
T3	1	%100	-	7	%100	%66,7(±0,27)	-
Evre							0,296
I	8	%100	%100	5	%100	%100	-
II	35	%100	%100	32	%96,9(±0,03)	%96,9(±0,03)	0,296
III- IV	1	%100	-	7	%100	%66,7(±0,27)	-



**Tablo 29.** Hasta özellikleri ve tedavi yöntemlerine göre progresyonsuz sağkalım (Devam)

Risk grupları	0,729						
Düşük	8	%100	%100	5	%100	%100	-
Orta	33	%100	%100	14	%100	%100	-
Yüksek	3	%100	-	25	%96( $\pm$ 0,04)	%86,4 ( $\pm$ 0,1)	0,729

RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde PFSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler olarak hikayede TUR varlığı, yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), nodal tutulum, evre (1, 2 ile 3-4), risk grubu (düşük, orta, yüksek), PNİ, ECİ Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ), SVİ Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ) ve LNİ Roach formülü ( $< 15$ ,  $15 \leq$ ), toplam HT süresi ( $\leq 2$  yıl,  $2$  yıl $<$ ), NHT süresi ( $\leq 3$  ay,  $3$  ay $<$ ), AHT süresi ( $\leq 2$  yıl,  $2$  yıl $<$ ), RT dozu ( $\leq 72$  Gy,  $72$  Gy $<$ ), RT tedavi alanı (prostat, prostat+SV, prostat+pelvik lenf nodları) ve RT uygulama tekniği (2BRT, 3BRT, IMRT) değerlendirildiğinde sadece NHT'nin 3 aydan uzun kullanılmasının PFSK'ı istatistiki olarak anlamlı şekilde kötüleştirdiği bulunmuştur ( $p=0,038$ ) (Şekil 28). Ancak izlem süresinin kısa olması nedeniyle karar verilebilmesi için daha uzun izlem süreli sonuçlara ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuçlar tablo 30'da özetlenmiştir.



**Şekil 28.** Neoadjuvan HT kullanım süresine göre progresyonsuz sağkalım

**Tablo 30.** RT uygulananlarda progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları

<b>Değişkenler</b>	<b>Toplam hasta sayısı</b>	<b>2 yıllık PFSK (%) (±SH)</b>	<b>3 yıllık PFSK (%) (±SH)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl)				0,543
≤65	11	%90,9(±0,09)	%90,9(±0,09)	
65<	33	%100	%88,9(±0,11)	
TUR				0,123
Yok	28	%100	%100	
Var	16	%93,8(±0,06)	%82(±0,12)	
Başlangıç PSA (ng/ml)				0,651
<10	13	%100	%100	
10-20	11	%100	%75 (±0,22)	
20<	20	%95 (±0,05)	%95 (±0,05)	
GS				0,543
≤6	15	%100	%100	
7	17	%94,1(±0,06)	%94,1(±0,06)	
8≤	11	%100	%66,7(±0,27)	
T evre				0,466
T1	10	%100	%100	
T2	27	%96,3(±0,04)	%96,3(±0,04)	
T3	7	%100	%66,7(±0,27)	
Nod durumu				0,752
N0	43	%97,7(±0,02)	%90,2(±0,08)	
N1	1	%100	%100	
Evre				0,501
I	5	%100	%100	
II	32	%96,9(±0,03)	%96,9(±0,03)	
III- IV	7	%100	%66,7(±0,27)	

**Tablo 30.** RT uygulananlarda progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (Devam)

Risk grupları				0,564
Düşük	5	%100	%100	
Orta	14	%100	%100	
Yüksek	25	%96( $\pm$ 0,04)	%86,4 ( $\pm$ 0,1)	
PNİ				0,361
Negatif	30	%96,7( $\pm$ 0,03)	%87( $\pm$ 0,1)	
Pozitif	13	%100	%100	
ECİ (Roach formülü)				-
<15	-	-	-	
15 $\leq$	43	%97,7( $\pm$ 0,02)	%90,2( $\pm$ 0,08)	
SVİ (Roach formülü)				0,487
<15	10	%100	%100	
15 $\leq$	33	%97( $\pm$ 0,03)	%88,2( $\pm$ 0,09)	
LNİ (Roach formülü)				0,377
<15	14	%100	%100	
15 $\leq$	29	%96,6( $\pm$ 0,03)	%86,9( $\pm$ 0,1)	
HT				0,074
$\leq$ 2 yıl	29	%96,6( $\pm$ 0,034)	%64,4( $\pm$ 0,26)	
2 yıl<	14	%100	%100	
NHT				0,038
$\leq$ 3 ay	31	%100	%100	
3 ay<	12	%91,7( $\pm$ 0,08)	%73,3( $\pm$ 0,18)	
AHT				0,175
$\leq$ 2 yıl	34	%97,1( $\pm$ 0,03)	%77,6( $\pm$ 0,18)	
2 yıl<	9	%100	%100	
RT doz				0,156
$\leq$ 72 Gy	13	%100	%100	
72 Gy<	31	%96,8( $\pm$ 0,03)	%77,4( $\pm$ 0,18)	

**Tablo 30.** RT uygulananlarda progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları (Devam)

RT alan				0,658
Prostat	3	%100	%100	
Prostat+SV	13	%100	-	
Pelvik	28	%96,4(±0,04)	%87,7(±0,09)	
RT şekli				0,374
2BRT	8	%100	%100	
3BRT	4	%100	-	
IMRT	32	%96,9(±0,03)	%77,5(±0,18)	

Cerrahi uygulanan hastalar %100 PFSK'a sahip olmaları sebebiyle PFSK'la ilişkili prognostik faktörler tek değişkenli analizde değerlendirilememiştir.

Tedavi olarak hem cerrahi uygulanan hasta grubunda hemde RT uygulanan hasta grubunda hiçbir hastada lokal nüks görülmemesi sebebiyle her iki grupta da 3 yıllık lokal kontrol oranları %100'dür.

Çok değişkenli analizde bHSC'a etkili olabilecek prognostik faktörler olarak tedavi yöntemi (RP, RT), yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10 \leq$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7 \leq$ ) ve risk grubu (düşük-orta ile yüksek) durumu incelendiğinde hiçbir faktör istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar tablo 31'de özetlenmiştir.

**Tablo 31.** Biyokimyasal nüksüz sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Sınıflandırma	p değeri
Tedavi	RP ile RT	0,960
Yaş (yıl)	$\leq 65$ ile $65 <$	0,672
Başlangıç PSA (ng/ml)	$< 10$ ile $10 \leq$	0,968
GS	$\leq 6$ ile $7 \leq$	0,943
Risk grupları	Düşük-Orta ile Yüksek	0,936

Çok değişkenli analizde PFSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler olarak tedavi yöntemi (RP, RT), yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), risk grubu (düşük, orta, yüksek), PNI durumu incelendiğinde hiçbir faktör istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar tablo 32'de özetlenmiştir.

**Tablo 32.** Progresyonsuz sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları

<b>Değişkenler</b>	<b>Sınıflandırma</b>	<b>p değeri</b>
Tedavi	RP ile RT	0,981
Yaş (yıl)	$\leq 65$ ile $65 <$	0,672
Başlangıç PSA (ng/ml)		0,990
	$< 10$ ile $10-20$	0,986
	$< 10$ ile $20 <$	0,972
GS		0,990
	$\leq 6$ ile $7$	0,993
	$\leq 6$ ile $8 \leq$	0,979
Risk grupları		0,999
	Düşük ile Orta	0,963
	Orta ile Yüksek	0,983
PNI	Negatif ile Pozitif	0,415

## TARTIŞMA

Günümüzdeki mevcut durumda düşük, orta ve yüksek riskli lokalize prostat kanserinde aktif izlem seçeneği dışında tedavi seçenekleri RP ve RT'dir. Bunlar benzer onkolojik sonuçlara sahip küratif tedaviler olarak görülmüştür (67, 87, 88). Bundan dolayı hangi tedavinin lokalize prostat kanserli bir hasta için en iyi seçenek olduğuna dair nihai konsensusa varılamamıştır (89).

RP lokalize prostat kanseri için bir tedavi seçeneğidir (67). RP, tümörü klinik olarak prostata sınırlı olan her hasta için uygun tedavidir. Ancak olası perioperatif morbidite nedeniyle RP yaşam beklentisi  $\geq 10$  yıl olan hastalara uygulanmalıdır. Düşük gradeli hastaların %10'undan azı 20 yıllık izlemde kansere spesifik nedenlerle kaybedilmektedir (90, 91). RP+pelvik LND, yüksek riskli seçilmiş hastalarda tedavi seçeneği olarak uygulanabilir (92, 93). Ancak yüksek riskli hastalıkta cerrahi seçilen durumda RP nadiren tek tedavi yöntemidir. Çünkü kötü riskli prostat kanserinde sıklıkla lokal relapsı ve biyokimyasal yetmezliği önlemek için ilave adjuvan tedavi gerekmektedir (94).

NCCN konsensusunda RT de klinik lokalize prostat kanseri için başlıca tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır. Modern RT ve cerrahi serilerinde, düşük riskli hastalarda benzer PFSK oranları elde edilmiştir (6).

1987-2003 yılları arasında RP yapılan 7591 hasta arasından Boorjiyan ve ark. (95) düşük risk hastalığa karşılık sırasıyla yüksek ve orta risk hastalıkta cerrahi sonrası prostat kanserinden ölüm için HR'yi 11,5 ( $p < 0,0001$ ) ve 6,3 ( $p < 0,0001$ ) olarak bulmuştur. Rehberlere göre cerrahi, yaşam beklentisi 10 yıldan az olan hastalara genellikle tavsiye edilmemektedir (92, 93). SEER veri bankasına göre, hastalık evresinden bağımsız olarak ilk tanıdaki yaşam beklentisi  $\geq 10$  yıl olan hastalarda, RP bariz şekilde RT ve gözleme kıyasla artmış sağkalım ile ilişkilidir (96).

RT tedavisi daha yaşlı ve daha yüksek cerrahi riske sahip hastalar için tercih edilmektedir. Çünkü RT veya RP tercih etmek için kesin tek bir kriter yoktur. Bundan dolayı tedavi seçimi, hasta özellikleri ve hastanın tercihinine göre belirlenmektedir (89). Özellikle komorbiditeler doktor ve hastanın seçimini etkilemektedir (94).

Merino ve ark. (89) yaptığı çalışmada RP ve RT gruplarının başlangıç özelliklerinde hem yaş hem de PSA, biyopside prostat kanseri yüzdesi ve RM bulguları gibi diğer değişkenler açısından farklılıkların mevcut olduğu gösterilmiştir. IMRT tedavisi uygulanan hastaların daha yaşlı ve daha yüksek riskli prostat kanserine sahip oldukları görülmüştür. Bu çalışmada IMRT grubunda, daha yüksek yaşa-ayarlanmış Charlson komorbidite indeksine (CCI) sahip hastaların, daha yüksek diğer nedenlerden kaynaklanan mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir ( $p=0,039$ ) (89). IMRT grubuna kıyasla RP grubu için 5 ve 7 yıllık genel sağkalım daha iyi bulunmuştur. Ancak unutulmamalıdır ki diğer nedenlerden kaynaklanan mortalite IMRT grubunda daha yüksek olarak gözlenmiştir. Kansere spesifik mortalite açısından iki grup arasında fark görülmemiştir. Bu IMRT grubunda daha yüksek oranda yaşlı hastaların ve daha çok komorbiditelerin olması ile açıklanabilmektedir (89).

Çalışmamızda da RT grubundaki hastaların cerrahi grubuna kıyasla daha ileri yaş ( $p<0,001$ ), daha yüksek PSA ( $p<0,001$ ), GS ( $p=0,007$ ), evre ( $p=0,002$ ) ve risk grubuna ( $p<0,001$ ) sahip oldukları görülmüştür.

Merino ve ark. (89) lokalize prostat kanserinde RP ve IMRT'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında, hastaların %82,7'sine RP uygulandığını, sadece %17,3'ünün IMRT ile tedavi edildiğini belirtmişlerdir. Abdollah ve ark. (97) SEER veri tabanı çalışmasında ise 68665 hastanın %67'si RT almıştır. Yapılan diğer bir çalışmada da 3300 hastanın %31'i RT, %39'u RP tedavisi alırken %28'i lokobölgesel tedavi almamıştır (98).

Takizawa ve ark. (99) tarafından lokalize prostat kanseri tanısı ile RP uygulanan 86 hasta ve RT uygulanan 76 hastanın sonuçları retrospektif olarak analiz edildiğinde 5 yıllık bPSK açısından düşük risk ve orta risk grubu arasında bir fark gösterilememiştir. bPSK, düşük riskli hastalarda RP'de %74,6 ve RT'de %75 ( $p=0,931$ ) iken orta riskli hastalarda RP'de %61,3 ve RT'de %71,1 ( $p=0,691$ ) olarak bulunmuştur. Yüksek risk grubunda ise bPSK, RP'de %45,1 ve RT'de %79,7 olup istatistiksel olarak RT lehine anlamlı bir fark görülmüştür ( $p=0,002$ ). Ayrıca yan etki profili yönünden incelenen fonksiyonel sonuçlar, üriner



fonksiyonlar, üriner ve seksüel sıkıntılar RT grubunda RP grubundan istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,05$  ve  $p<0,001$ ) (99). Lokalize prostat kanserli 382 hastanın RP ve eksternal RT kollarına randomize edildiği bir başka çalışmada 7 yıllık hastalığa özgü sağkalım ve biyokimyasal kontrol oranları arasında iki grup arasında fark gösterilememiştir. Biyokimyasal kontrol RP'de %99, RT'de %97 ve hastalığa özgü sağkalım RP'de %67, RT'de %69 olarak bulunmuştur (100).

Çalışmamızda RT tedavisi alan hastalarda 2 ve 3 yıllık bHSK sırasıyla %100 ve %95 iken cerrahi uygulanan hastalarda ise 2 ve 3 yıllık bHSK'lar %100 olarak bulunmuştur. Cerrahi ve RT tedavileri arasında bHSK açısından istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,386$ ).

Yakın zamandaki cerrahi veya RT ile tedavi edilen lokalize prostat kanserli 35.000 hastadan oluşan büyük gözlemsel İsveç/Hollanda çalışmasında RT hastalarının daha yaşlı, daha yüksek GS ve PSA değerlerine sahip, retrospektif ve biaslı bir analiz olması nedeniyle prostat kanserine spesifik mortalite cerrahiye desteklemiştir. Buna karşın RP ve RT ile sağkalım sadece lokal ileri/metastatik hastalıklı hastalar için benzer bulunmuştur (101).

Kupelian ve ark. (87) yapmış olduğu çalışmada RP, RT<72 Gy, RT>72 Gy, BRT, BRT+RT ile tedavi edilen 2991 hasta incelenmiştir. RP ile tedavi edilen hastaların daha genç ve daha iyi tümör özelliklerine sahip oldukları görülmüştür. NHT ≤6 ay süreyle özellikle RT grubundaki hastalarda olmak üzere hastaların %21'inde uygulanmıştır. 5 yıllık bPFS, RP'de %81, RT<72 Gy'de %51, RT>72 Gy'de %81, BRT'de %83, BRT+RT'de %77 olarak bulunmuştur. Sadece RT<72 Gy grubu daha kötü bPFS'ye sahip olduğu bildirilmiştir (87).

Çalışmamızda RT ile tedavi edilen hastalarda 2 ve 3 yıllık bHSK ≤72 Gy doz uygulanan 13 hastada %100 iken 72 Gy< doz uygulanan 31 hastada %100 ve %85,7 olarak bulunmuştur. RT dozları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,173$ ).

D'Amico ve ark. (102) yüksek volüm tümörlü orta riskli hastalar ve yüksek riskli hastalar için 8 yıllık bHSK'da fark bulmamıştır. Ancak düşük riskli hastalar veya düşük volüm tümörlü orta riskli hastalar için RT grubuna (medyan doz 66 Gy) kıyasla cerrahi ile tedavi edilenlerde daha yüksek 8 yıllık bHSK elde edilmiştir (102).

Merino ve ark. (89) yaptığı çalışmada, tek değişkenli analizde IMRT'ye kıyasla RP grubu daha yüksek nedene spesifik sağkalıma sahiptir ancak risk grupları ile analiz edildiğinde

sadece orta risk grubunda RP tedavisini destekleyici yönde minimal bir fark görülmüştür. Ayrıca çok değişkenli analizde nedene spesifik sağkalım için RP ve IMRT arasında anlamlı fark gösterilememiştir. IMRT grubunda daha iyi biyokimyasal HS elde edilmesine rağmen, bu iyilik genel sağkalıma yansımamıştır. Bu durum IMRT hastalarının tipik olarak daha yaşlı ve muhtemelen daha fazla komorbiditeye sahip olması ve IMRT uygulanan hasta grubunda, genel sağkalımın diğer ölüm nedenlerinden dolayı azalmış olması ile açıklanabilmektedir. RP grubunda biyokimyasal yetmezliğin yüksek olmasına rağmen genel sağkalım oranlarının iyi olmasının sebebi de, biyokimyasal nüks gelişen hastaların önemli bir yüzdesinde salvage tedavi olarak RT uygulaması ile açıklanabilir (89).

Prostat kanseri tanısı ile RP veya RT ile tedavi edilen hastaları içeren gözlemsel çalışmada 15 yıllık izlemde cerrahinin RT'ye kıyasla non-metastatik kanserli erkeklerde daha iyi kansere spesifik sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. 65 yaşından genç ve daha az komorbiditeye sahip ve daha yüksek riskli hastalığa sahip olanlar muhtemelen cerrahiden en büyük faydayı görebilecek grup olarak bildirilmiştir. Diğer nedenlerden kaynaklanan ölümlerin non-metastatik kanserli erkeklerde RT'den sonra daha kötü olduğu gözlenmiştir. Daha yaşlı veya komorbiditeli hastalarda yüksek riskli vakalarda tedaviler arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmada sadece az sayıda yaşlı hasta mevcuttur ve Charlson skoru 1 veya daha fazla olan yüksek riskli hastalığı az sayıda içermiştir. Bundan dolayı RT için istatistiki anlamlı faydanın eksikliği düşük güçten kaynaklanabileceği bildirilmiştir (103). Başka bir çalışmada RT'nin daha iyi olduğu tek alt grup yüksek riskli hastalıklı 80 yaşından yaşlı olanlar olduğu bildirilmiştir (103).

D'Amico ve ark. (73) verilerinde genel olarak prostat kanserine spesifik mortalite riski düşük riskli hastalara kıyasla yüksek riskli hastalarda 14 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir. 11.000 hastalık İsveç çalışmasında yaş, komorbidite, GS, T evresi ve tanı esnasında PSA seviyesi için ayarlama yapıldıktan sonra PSA 20-100 ng/ml ve uzak metastazı olmayan yüksek riskli hastalarda palyatif tedaviye kıyasla herhangi bir küratif tedavinin nedene spesifik ölümden dramatik azalma ile birlikte faydalı olduğu belirtilmiştir (104). cT3-4 veya cT2 ile birlikte artmış PSA seviyesine sahip çok yüksek riskli prostat kanserli hastalardan oluşan randomize faz 3 çalışmada 10 yıllık sağkalım oranı tek başına HT de %49 iken RT ile birlikte HT uygulaması ile %55 olarak bulunmuştur (105).

Aizer ve ark. (106) çalışmasında da düşük ve orta risk grubundaki hastalarda biyokimyasal yetmezlik açısından IMRT veya RP arasında fark görülmemiştir. Ancak yüksek risk grubunda RP'ye kıyasla IMRT lehine fark bulunmuştur (%62,6'ye karşı %38,4,  $p<0,001$ ). Çalışmanın sonucunda bu fark IMRT grubunda HT kullanımına bağlanmıştır. IMRT+HT alan yüksek risk hastaların daha iyi biyokimyasal HS'a sahip oldukları görülmüştür (106).

Parikh ve ark. (107) çalışmasında da benzer şekilde yüksek risk prostat kanseri hastalarında toksisite, kalite ve sonuçlar açısından HT ile kombine edilen eksternal RT ile cerrahi+adjuvan RT'ye kıyasla daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Primer RT, HT'den dolayı yüksek iş görememezlik ve önemli toksisite oranları varsayıldığında bile en uygun tedavi olarak bulunmuştur (107). Yüksek riskli hastalarda uzun dönem HT ile IMRT sonuçları iyileştirilebilmektedir (89). Mevcut durumda yüksek riskli hastaların uzun süreli HT'den genel sağkalımı ve nedene spesifik sağkalımı artırarak fayda göreceği yönünde çok miktarda kanıt vardır (108-110).

IMRT sonuçlarına fayda sağlayabilecek diğer bir husus yüksek risk hastalarda potansiyel olarak tutulmuş olabilen pelvik nodları tedavi etmektir. Proflaktik pelvik RT destekleyici randomize çalışmaların yeterli olmamasına rağmen bazı gruplar tarafından önerilmektedir (111). NCCN rehberinde yüksek riskli hastalarda pelvik LN ışınlanması uygulanabileceği belirtilmektedir (6).

Sooriakumaran ve ark. (103) yapmış olduğu çalışmada prostat kanseri tanısı ile cerrahi veya RT uygulanan hastalarda sağkalım sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. 34.515 hasta risk grubu, yaş ve Charlson komorbidite skoruna göre gruplandırılmıştır. 1996-2010 arasını kapsayan çalışmada hem cerrahi hem de RT grubunda risk grubu arttıkça prostat kanseri mortalitesinin genel mortaliteye oranında artış gözlenmiştir. Non-metastatik prostat kanserli hastalarda prostat kanserinde mortalite oranları cerrahi lehine bulunmuştur (HR:1,76). Çalışmanın alt grup analizinde orta ve yüksek riskli hastalar arasında daha genç ve sağlıklı olanlarda cerrahinin faydaları daha belirgin olarak görülmüştür (103).

1992-2005 yılları arasında RP veya RT ile tedavi edilen lokalize prostat kanserli 68.665 hastadan oluşan büyük bir kohortta cerrahi ile tedavi edilen hastalarda RT ile tedavi edilenlere kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle yüksek risk prostat kanserli hastalar risk grubu, komorbidite ve yaşa göre ayarlama yapıldıktan sonra bile RP'den en çok

fayda sağlayanlar arasında bulunmuştur (97). Bundan dolayı fit ve genç olan yüksek riskli prostat kanseri hastalarının tatmin edici sağkalım oranları için radikal cerrahi için aday olabileceği belirtilmiştir (94).

Abdollah ve ark. (97) retrospektif olarak RP'yi RT ile kıyaslayan büyük çaplı SEER analizinde cerrahi uygulanan hastalarda sonuçlar tüm kategorilerde daha iyi olmakla birlikte en büyük fayda yüksek riskli hastalarda görülmüştür. Düşük-orta riskli hastalara karşı yüksek riskli hastalarda kesin mutlak prostat kanserine spesifik mortalite kazanımı %2,5'e kıyasla %4,7 olarak bulunmuştur (97).

Yüksek riskli hastalığa sahip cerrahi ile tedavi edilen 1.238 hasta ve RT alan 609 hastayı içeren karşılaştırılmalı bir çalışmada yine cerrahi uygulanan grupta daha iyi mortalite sonuçları gösterilmiştir. EBRT uygulanan hastaların 344'ü aynı zamanda HT kullanmıştır (112).

Petrelli ve ark. (94) yapmış olduğu sistemik derleme ve meta-analizde yüksek riskli prostat kanseri hastalarında RT ve RP karşılaştırılmıştır. Biri randomize ve 16'sı retrospektif olan 17 çalışmada toplam 13.704 hasta incelenmiştir. Çalışma sonucunda lokalize yüksek riskli prostat kanserinde genel ve kanser spesifik mortalite oranları RT'ye kıyasla RP'de daha iyi olarak bulunmuştur. Cerrahi ayrıca RT'ye kıyasla prostat kanserine spesifik olmayan ölüm riski (non-prostat kanserine spesifik mortalite) için %50 azalmış riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir. RP, RT'ye karşılık artmış genel sağkalım (OR:0,51; 95% CI, 0,38-0,68,  $p<0,00001$ ), prostat kanserine spesifik mortalite (OR, 0,56; 95% CI, 0,37-0,85,  $p=0,007$ ) ve non-prostat kanserine spesifik mortalite (OR, 0,53; 95% CI, 0,35-0,8,  $p=0,002$ ) ile ilişkili bulunmuştur. bHSK riski RT'ye kıyasla RP'de daha kötü bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p=0,21$ ). Bu meta-analizde mutlak non-prostat kanserine spesifik mortalite RP ve RT gruplarında sırasıyla %21'e karşı %32,9 bulunmuştur. Ancak RT kohortundaki hastalar daha yaşlı ve daha çok komorbiditeye sahip oldukları görülmüştür. İncelenen RT çalışmalarının suboptimal dozlarla eski RT teknikleri ile tedavi edilmiş çalışmaları içerdikleri belirtilmiştir (94).

Cerrahi ve RT'yi kafa kafaya karşılaştıran randomize çalışmaların eksikliğinden dolayı nihai karara varmak zordur. Mevcut kolektif kanıtlar görünüşte radikal tedavinin endike olduğu metastatik olmayan prostat kanserli erkekler için prostat kanserinden ölme ihtimali

daha fazla olan orta veya yüksek risk hastalıklı daha genç ve daha az komorbiditeye sahip erkeklerde mortalite sonuçlarını iyileştirmede ilk tedavi olarak cerrahiye desteklemektedir. Daha yaşlı olan ve komorbiditeye sahip hastalar RT ile yüksek ihtimalle iyi belki de daha iyi seyredebilecektir (103).

Çalışma sonuçları prostat kanseri mortalitesinde ayırıcı sonuçlar göstermek için en az 10 yıllık izleme hatta düşük risk vakalarda daha uzun sürelerle ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (103, 113).

Yakın zamandaki sadece bir randomize kontrollü çalışma (Protect) farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmalı etkinliğini incelemiştir. Protect T (NCT00632983) çalışmasının sonuçları merakla beklenmektedir. Bu çalışma RP, konformal RT ve aktif izlemin sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Sonuçlar 10 yıllık HS, tedavi komplikasyonları ve yaşam kalitesini içermektedir. Bu sonuçların 2016 da açıklanması beklenmektedir, bunlar hastalıkla yüzleşme biçimimizi değiştirme potansiyeline sahiptir (114).

Çalışmamızda RT tedavisi alan hastalarda ortalama genel sağkalım 45,8 ay, 2 ve 3 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla %100 ve %92,3 olarak bulunurken RP uygulanan hastalar arasında ölüm görülmemesi nedeniyle 2 ve 3 yıllık genel sağkalımların tümü %100 olarak bulunmuştur. RP ve RT uygulamaları arasında genel sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,631$ ). Genel sağkalım açısından RP ve RT tedavilerinin etkinliği yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), evre (1, 2 ile 3-4) ve risk grubunu (düşük, orta, yüksek) içeren alt grup analizlerinde karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde iki tedavi yöntemi arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde genel sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörler incelendiğinde sadece toplam HT süresinin 2 yıldan uzun kullanılması istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,019$ ).

RT tedavisi alan hastalarda ortalama bHSC 45,8 ay, 2 ve 3 yıllık bHSC sırasıyla %100 ve %95 olarak bulunurken RP uygulanan hastalarda 2 ve 3 yıllık bHSC'lar %100 olarak bulunmuştur. Cerrahi ve RT tedavileri arasında bHSC açısından tek değişkenli analizde ( $p=0,386$ ) ve çok değişkenli analizde ( $p=0,960$ ) istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir. bHSC açısından RP ve RT tedavilerinin etkinliği yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), evre (1, 2 ile 3-4) ve risk grubunu

(düşük, orta, yüksek) içeren alt grup analizlerinde karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde iki tedavi yöntemi arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde bHSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler incelendiğinde hiçbiri istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte RT tedavisi alan hastalarda T evresi ve evrenin yüksek olması bHSK için istatistiki olarak anlamlılığa yakın olarak bulunmuştur (p=0,059).

RT tedavisi alan hastalarda ortalama PFSK 45 ay, 2 ve 3 yıllık PFSK'lar sırasıyla %97,7 ve %90,7 olarak bulunurken RP uygulanan hastalarda lokal-bölgesel nüks ve metastaz görülmemesi nedeniyle 2 ve 3 yıllık PFSK'ların tümü %100 olarak bulunmuştur. Tedavi olarak cerrahi ve RT uygulamaları arasında PFSK açısından tek değişkenli analizde (p=0,267) ve çok değişkenli analizde (p=0,981) istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir. PFSK açısından RP ve RT tedavilerinin etkinliği yaş ( $\leq 65$  ile  $65 <$ ), tanı öncesi PSA değeri ( $< 10$ ,  $10-20$ ,  $20 <$ ), GS ( $\leq 6$ ,  $7$ ,  $8 \leq$ ), T evresi (T1, T2 ile T3), evre (1, 2 ile 3-4) ve risk grubunu (düşük, orta, yüksek) içeren alt grup analizlerinde karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde iki tedavi yöntemi arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde PFSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler değerlendirildiğinde sadece NHT'nin 3 aydan uzun kullanılmasının PFSK'ı istatistiki olarak anlamlı şekilde kötüleştirdiği bulunmuştur (p=0,038). Ancak izlem süresinin kısa olması nedeniyle karar verilebilmesi için daha uzun izlem süreli sonuçlara ihtiyaç bulunmaktadır.

RT grubundaki hastaların daha ileri yaş (p<0,001), daha yüksek PSA (p<0,001), GS (p=0,007), evre (p=0,002) ve risk grubuna (p<0,001) sahip olmalarına rağmen genel sağkalım, bHSK ve PFSK açısından RP tedavisi ile arasında istatistiki fark görülmemiştir. RP ve RT tedavilerinin etkinliğinin aynı hasta özelliklerine sahip uzun izlem süreli randomize çalışmalar ile değerlendirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Cerrahi grubundaki hastalarda 2 ve 3 yıllık genel sağkalımın, bHSK'nın ve PFSK'ın %100 olması nedeniyle sağkalıma etkili prognostik faktörleri değerlendiremedik. İzlem süresi kısa olan bu çalışmamızda izlemin artması ile birlikte değerlendirmelerin yapılabilmesi mümkün olacaktır.

Viani ve ark. (115) yapmış olduğu meta-analizde lokalize prostat kanserinde RT total dozun biyokimyasal kontrol ve tedavi sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. 7 randomize kontrollü

çalışma ve toplamda 2812 hasta incelenmiştir. Çalışmalar yüksek doz RT ve konvansiyonel doz RT olarak karşılaştırılmıştır. Yüksek doz ile tedavi edilen hastalarda biyokimyasal yetmezlik insidansında önemli azalmalar görülmüştür ( $p<0,0001$ ). Bununla birlikte iki grup arasında mortalite oranları ( $p=0,38$ ) ve prostat kanserine spesifik mortalite oranları ( $p=0,45$ ) açısından fark görülmemiştir. Ancak grade  $>2$  gastrointestinal toksisite yüksek doz RT grubunda konvansiyonel doz RT grubuna göre daha fazla hastada gözlenmiştir. Çalışmanın alt grup analizinde biyokimyasal yetmezlik açısından düşük ( $p=0,007$ ), orta ( $p<0,0001$ ) ve yüksek ( $p<0,0001$ ) risk gruplarının hepsinde yüksek doz RT'den fayda görülmüştür. Ayrıca meta-regresyon analizinde biyokimyasal yetmezlikle total RT dozu arasında lineer bir korelasyon belirlenmiştir ( $p=0,04$ ) (Biyokimyasal kontrol =  $-67,3 + [1,8 \times \text{RT total doz (Gy)}]$ ). Bu meta-analizin sonucunda düşük-orta-yüksek risk prostat kanserli hastalarda yüksek doz RT'nin biyokimyasal yetmezliği önlemede konvansiyonel RT'ye üstün olduğu belirtilmiştir. Bu tedavinin risk gruplarına bakılmaksızın tüm hastalara önerilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (115).

MD Anderson çalışmasında 3BRT ile tedavi edilen T1b-T3 prostat kanserli 301 hastada 70 Gy ile 78 Gy RT dozları randomize şekilde karşılaştırılmıştır. 78 Gy RT alanlarda 8 yıllık biyokimyasal HS'da anlamlı bir artış gözlenmiştir (%78'e karşı %59,  $p=0,004$ ). Tedavi öncesi PSA değeri  $>10$  ng/ml olan hastalarda en yüksek fayda görülmüştür. Gastrointestinal veya genitoüriner toksisite açısından her iki grupta fark gözlenmemiştir (116).

Hollanda çok-merkezli randomize çalışmasında prostat kanseri için 3BRT ile tedavi edilen hastalarda 78 Gy ile 68 Gy karşılaştırılmıştır. T1b-T4 hastalığa sahip 669 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 51 aylık izlemde 5 yıllık yetmezlik olmaması 78 Gy RT alanlarda anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur (%64'e karşılık %54). Klinik yetmezlik olmaması ve genel sağkalım açısından arada fark görülmezken geç genitoüriner veya gastrointestinal toksisite açısından da istatistiki fark ortaya çıkmamıştır (117).

MRC RT01 çalışmasında lokalize prostat kanserli 843 hasta standart-doz (64 Gy) konformal RT veya artırılmış-doz (74 Gy) konformal RT kollarına randomize edilmiştir. Her iki gruba da NHT uygulanmıştır. 5 yıllık bPSK'da artırılmış-doz grubu lehine iyileşme (%60'a karşı %71) gösterilmiştir. Klinik PFSK ( $p=0,064$ ), lokal kontrol ( $p=0,65$ ), salvage HT gereksinimi olmaması ( $p=0,12$ ) ve metastazsız sağkalım ( $p=0,21$ ) açısından istatistiksel olarak

anlamli fark gruplar arasında görülmemiştir. Doz eskalasyonu ile sağlanan bu ilave etkinliğe karşı uzun dönem yan etkilerin insidansında artış görülmüştür (118).

GETUG çalışmasında lokalize prostat kanserli 306 hasta 70 ve 80 Gy RT gruplarına randomize edilmiştir. Hastalara HT tedavisi uygulanmamıştır. Medyan 61 aylık izlem süresince 5 yıllık biyokimyasal relaps oranları, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) tanımı kullanıldığında yüksek doz RT lehine %39'a karşı %28 (p=0,036) olarak bulunmuşken Phoenix tanımı kullanıldığında ise %32'ye karşı %23,5 (p=0,09) olarak bulunmuştur. Alt grup analizinde başlangıçtaki PSA>15 ng/ml olan hastalarda biyokimyasal sonuçların yüksek doz RT ile daha iyi olduğu gösterilmiştir (119).

Kuban ve ark. (116) yapmış olduğu evre T1b-T3 hastadan oluşan 301 hastalık doz eskalasyonu çalışmasında medyan 8,7 yıllık izlemde biyokimyasal ve klinik yetmezlik oluşmaması açısından 78 Gy uygulanan hastalar 70 Gy'e kıyasla daha üstün bulunmuştur (%78'e karşı %59, p=0,004). Farkın başlangıç PSA'sı >10 ng/ml olan hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (%78'e karşı %39, p=0,001) (116).

Sadece RT ile tedavi edilen T1b-T2N0 4839 hastanın çok merkezli analizinde en büyük yineleme riskinin 1,5-3,5 yılları arasında olduğu görülmüştür. >72 Gy dozlar, orta ve yüksek riskli gruplarda PSA yinelemesini azalttığı, düşük riskte ise azaltmadığı gösterilmiştir. 10 yılda düşük riskli grupta olanların 1/3'ünde PSA nüksü görülmüştür. RT'de verilen dozlar >72 Gy uygulandığında 5 yıllık bPSK, RP ile elde edilen sonuçlara benzer olduğu bildirilmiştir (120).

Bu bulgular ışığında konvansiyonel 70 Gy artık yeterli görülmemektedir. NCCN rehberinde prostata ( $\pm$  SV) 75,6-79,2 Gy'lik bir doz konvansiyonel fraksiyonlarla düşük riskli hastalarda yeterli olduğu ancak orta ve yüksek riskli hastaların 81,0 Gy'e kadar dozlar almaları gerektiği bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda uygulanan RT dozları ( $\leq$ 72 Gy, 72 Gy<) arasında genel sağkalım (p=0,134), bHSK (p=0,173) ve PFSK (p=0,156) açısından istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. Ancak izlem süremizin kısa olması nedeniyle nihai kararın verilebilmesi için daha uzun izlem süreli sonuçların beklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Baumann ve ark. (121) tarafından 11 çalışmayı içeren toplamda 4500'den fazla hastayı inceleyen yakın zamandaki bir derlemeye göre 70 Gy'den fazla doz gerektiren lokalize prostat



kanserinde IMRT, 3BRT'ye göre avantaja sahiptir. Bundan dolayı IMRT bu hastalık için tercih edilen tedavi yöntemi olmalıdır (121).

Çalışmamızda RT uygulanan hastalarda 2 ve 3 yıllık bHSK, 2BRT ile tedavi edilen 8 hastada %100 iken 3BRT ile tedavi edilen 4 hastada %100 ve IMRT ile tedavi edilen 32 hastada %100 ve %87,5 olarak bulunmuştur. bHSK açısından RT uygulama teknikleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,472$ ).

Cerrahi ve RT farklı yan etki profillerine sahiptir. Lokalize hastalığa sahip 475 hastalık bir çalışmada prostatektomi sonrası RT sonrasına kıyasla inkontinans oranının daha yüksek olduğu ve başlangıç seksüel fonksiyonunun geri kazanım oranının daha düşük olduğu ancak bağırsak disfonksiyonu oranlarının daha düşük görüldüğü bildirilmiştir (122). RP sonrası erektil fonksiyonun geri gelmesi kavernoöz sinirlerin korunma derecesi, cerrahi yaşı ve preoperatif erektil fonksiyon ile doğrudan ilişkilidir (123).

Üriner inkontinans RP'nin sıklıkla belirtilen bir komplikasyonudur. Genel olarak tipik olarak ilk yıl içinde iyileşme gösterir. Etiyolojisinin tam olarak anlaşılmasına rağmen kalan fonksiyonel üretra uzunluğu ve mesane boynu etrafındaki musküler fiberlerin korunması muhtemelen kritik faktörlerdir. Postoperatif hastaların yaklaşık 1/3'ü (%6-63) üriner inkontinansı ve birçok hasta (%97) boşaltma disfonksiyonunu deneyimlemektedir (124-129). İnkontinans oranlarındaki değişkenlik yaş gibi hasta özelliklerinden, cerrahi teknikten ve bilginin elde edilme yöntemindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Birkaç rapora göre doktor bazlı değerlendirmeler inkontinansın varlığını ve şiddetini az gösterir, çünkü hastalar bu konudaki zorlukları doktorlarına söylemekte tereddüt ederler. (124-130).

Son zamanlara kadar olası post-op komplikasyon olarak bağırsak disfonksiyonu konusunda az bir farkındalık vardı. Ancak sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi enstrümanları hastaların 1/3'ünün bozulmuş bağırsak fonksiyonuna (örneğin diare, rektal aciliyet) ve 1/5'inin fekal inkontinansa sahip olduklarını göstermiştir (128, 129). Bu zorluklar sıklıkla doktor sorgusu ve bildirim yoluyla tam olarak belirlenemez ve benzer bir yaş grubunda beklenen insidansdan önemli ölçüde yüksektir (129). Bu problemin sebebinin belirlenebilmesi için ilave araştırma gereklidir. Böylelikle bu komplikasyonun riskini azaltmak için cerrahi teknikte modifikasyonlar aranabilir (129).

Sinir koruyucu prosedürün rutine girişinden önce ED her vakada görülürken korpora kavernöz otonomik inervasyonu belirlendikten sonra sinir koruyucu RP modifikasyonu yapmak mümkün olmuştur. Yapılan bir çalışmada %68 potens hasta bildirilirken Catalona ve ark. (131) serisinde de bunu doğrulayacak şekilde %59 potens oranı bulunmuştur (10). Hasta yaşı, tümör evresi ve nörovasküler demetlerin biri veya her ikisinin eksizyonu veya korunması seksüel fonksiyonun geri kazanımı ile koreledir (125). Yine de popülasyon-bazlı çalışmalarda hastaların %21'inin (%11-27) RP'den sonra potent olduğu bildirilmiştir (124, 126) ve Litwin ve ark. (129) yaptığı anket çalışmasında ise hastaların %97'si seksüel disfonksiyon bildirmiştir.

RT boyunca akut GİS yan etkileri yumuşak dışkılama, ishal, rektal huzursuzluk ve geçici rektoproktitisin neden olabileceği seyrek rektal kanamadır. Bu semptomlar standart teknikle tedavi alan hastalarda %9-19 oranında gözlenirken 3BRT ile tedavi edilenlerde %3-5 oranında gözlenmektedir (44). GÜS semptomları sisto-üretitise sekonder olarak dizüri, sık idrar yapma, noktüri, mikroskopik veya makroskopik hematüri şeklinde görülebilir (44). 2BRT ile anlamlı geç üriner ve rektosigmoid sekellerin insidansı şiddetli form için %3-5, orta derece form için %7-10'dur. 3BRT ile anlamlı derece az morbidite bildirilmiştir (132-134). RTOG-9406 çalışması, değişik tümör evreli ve SV tutulum riski olan hastalarda doz artırımının güvenliğini araştırmıştır. 3BRT ile eski çalışmalara göre toleransın daha iyi olduğunu göstermiştir (135). Üretral darlık hastaların %3'ünde ortaya çıkabilir. TUR uygulanan hastalarda daha sık gözlenmektedir (44). RT ile 5 yılda grade 2 veya daha yüksek üriner inkontinans oranı %1-2'dir. Bu daha sıklıkla TUR-P yapılanlarda gözlenir (TUR-P'siz %0,2, TUR-P'li %2) (44). Jonler ve ark. (136) yaptıkları çalışmada RT alan 115 hastada tedavi sekellerini ve yaşam kalitesini araştırmışlardır. %9 üriner inkontinans olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların %77'si, RT'den önce seksüel fonksiyon açısından tam ya da kısmi ereksiyona sahip olduklarını bildirmişlerdir. Daha önce potent olan hastaların %22'sinde (15/68) tam ereksiyon ve %41'inde (28/68) kısmi ereksiyon gözlenmiştir (136). Yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bir sekel olarak ED, yaşa ve uygulanan RT tekniğine bağlı olarak hastaların %14-50'sinde meydana gelmektedir (137).

Incrocci ve ark. (138) yapmış olduğu literatür derleme çalışmasında kanser hastalarında seksüel disfonksiyonun çok boyutlu olduğu belirtilmiştir. Biyolojik, psikolojik ve

sosyal faktörlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Cerrahi ve/veya RT kaynaklı anatomik değişiklikler, hormonal manipülasyon sonrası fizyolojik değişiklikler ve tıbbi müdahalenin ikincil etkisi seksüel fonksiyonu bozabileceği belirtilmiştir. Ancak prospektif ve klinik kontrollü çalışmaların hepsi pelvik kanserler için RT tedavisinin seksüel disfonksiyon üzerinde şiddetli negatif etki gösterdiğini bildirmişlerdir (138).

Yakın zamandaki iki prospektif çalışma RT ile tedavi edilen hastaların %30-40'ında ED bildirmiştir (139, 140). Prospektif çalışmalarda RT'den sonra 1 ve 2 yıl arasında ED'de artış görülmüştür. 3 yıldan sonra ED oranlarında değişim gözükmemektedir (139, 140). BRT başlangıçta hem RT'nin bağırsak ve üriner fonksiyon üzerindeki zararlı etkilerini sınırlandırmak hem de seksüel fonksiyonu korumaya yardımcı olmak için kullanılmıştır. Genelde kalıcı implant uygulamasından sonra ED oranları %5 ile %51 arasında değişmiştir. En yüksek yüzdeler BRT ve RT'nin kombinasyonundan sonra görülmüştür (138). En yüksek ED oranları (%29-89) geçici iridyum-192 implantları ile RT'nin kombinasyonunda ortaya çıkmıştır (138).

Resnich ve ark. (141) geniş bir serisi olan Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) çalışmasında 15 yılda RP ve RT popülasyonları arasında toksisite açısından anlamlı fark görülmemiştir. Shinohara ve ark. (142) yapmış olduğu çalışmada RT'nin RP'ye kıyasla uzun periyotlar boyunca üriner ve seksüel fonksiyonları daha iyi koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca sıklıkla RT ile daha çok kötüleşen bağırsak fonksiyonu açısından iki prosedür arasında anlamlı fark bulunmamıştır. bPSK açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (142). Japon çalışmasında inkontinans (günde 1 pedden daha fazlasını gerektiren) oranı RT grubuna göre cerrahi grubunda daha sık gözlenmiştir. Diğer toksisiteler açısından fark gösterilememiştir. Muhtemelen HT kullanımına bağlı olarak RT ve cerrahi gruplarında birbirine yakın ED oranlarının mevcut olduğunu bildirmişlerdir (94).

Çalışmamızda cerrahi uygulanan hastalarda RT alan hastalara göre istatistiki anlamlı şekilde daha fazla üriner inkontinans görülmüştür ( $p<0,001$ ). Tedavi sonrası ED oranları açısından ise her iki grup benzer bulunmuştur, gruplar arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,923$ ). RT tedavisi sonrası tedavi öncesine göre ED ( $p<0,001$ ) istatistiki olarak anlamlı şekilde artarken üriner inkontinans istatistiki olarak anlamlı artış göstermemiştir ( $p=0,059$ ). RP sonrası ise ED ( $p<0,001$ ) ve üriner inkontinans ( $p<0,001$ ) tedavi

öncesine göre istatistiki anlamlı şekilde artış göstermiştir. Toksikite açısından RT grubunun daha ileri yaştaki ( $p < 0,001$ ) hastaları içermesine rağmen RT tedavisi ED açısından cerrahi ile benzer, üriner inkontinans açısından ise bariz avantaj göstermiştir. Ayrıca RT grubundaki hastaların %97,7'si HT kullanırken RP uygulanan hastaların sadece %22,7'si HT kullanmıştır. HT ilavesinin ED riskini belirgin olarak artırdığı bilinmektedir. RT grubunda daha yüksek HT kullanım oranı olmasına rağmen RT ve RP arasında ED açısından istatistiki fark görülmemiştir ( $p=0,923$ ).

Primer RT uygulanan hastaların %15,9'unda grade 1, %6,8'inde grade 2 gastrointestinal toksisite görülürken hastaların %22,7'sinde grade 1, %18,2'sinde grade 2 genitoüriner toksisite ortaya çıkmıştır. Hiçbir hastada grade 3 ve 4 gastrointestinal ve genitoüriner toksisitesi görülmemiştir.

Primer RT uygulanan hastalarda RT dozlarının ( $\leq 72$  Gy,  $72$  Gy $<$ ), tedavi boyunca görülen akut GİS ( $p=0,095$ ) ve GÜS ( $p=1,0$ ) toksisitesi ile tedavi sonrası görülen ED ( $p=0,642$ ) ve üriner inkontinans ( $p=0,823$ ) üzerine etkileri karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde RT dozları ile toksisiteler arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. Yeni teknikler ile toksisitelerde artış olmaksızın daha yüksek RT dozları güvenle uygulanabilmektedir.

Küratif RT uygulanan hastalarda RT uygulama yönteminin (2BRT+3BRT, IMRT), tedavi boyunca görülen akut GİS ( $p=0,422$ ) ve GÜS ( $p=0,733$ ) toksisitesi ile tedavi sonrası görülen ED ( $p=0,387$ ) ve üriner inkontinans ( $p=1,0$ ) üzerine etkileri karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde tedavi teknikleri arasında toksisiteler açısından istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. IMRT tedavisi uygulanan hastalarda daha yüksek dozlar uygulanmasına karşın toksisitelerde artış görülmemiştir. RT teknikleri arasında genel sağkalım ( $p=0,325$ ), bHSK ( $p=0,472$ ) ve PFSK ( $p=0,374$ ) açısından istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. Ancak kısa izlem süreli bu çalışmamızda net kararın verilebilmesi için daha uzun izlem süreli sonuçların elde edilmesi gerekmektedir.

Prostat kanseri için tedavi prensipleri hastaların klinik evrelerine ve prognostik faktörlerine bağlıdır. Seçilmiş orta ve yüksek riskli prostat kanserli hastalar için hormon tedavisi ile kombine RP veya RT standart tedavidir (143).

Birkaç randomize kontrollü çalışma, orta ve yüksek riskli prostat kanserine sahip hastalarda prostatektomi veya RT ile beraber verilen HT'nin tek başına cerrahi veya RT'den daha iyi olduğunu doğrulamıştır (144-146). Ancak hormon tedavisinin optimal süresi belirsizliğini sürdürmektedir.

Orta risk grubunda 4-6 ay neoadjuvan/konkomitan/adjuvan HT ile birlikte EBRT tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Orta risk prostat kanserli hastaları içeren 3 randomize çalışmada kısa süreli HT'nin radyasyona ilavesi ile genel ve kanser spesifik sağkalım, %20-60 oranında artış göstermiştir (146-148). Bir başka çalışmada kansere spesifik sağkalım faydası görülmüştür ancak bu çalışma büyük oranda yüksek riskli erkekleri içermektedir (144). Ayrıca RT ile birlikte kısa süreli HT kullanımı ile yalnız RT'nin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda 3-6 aylık HT'nin bPSK'ı %15-25 arttırdığı gösterilmiştir. Ancak çalışmaların hiçbirinde yalnız başına orta riskli olgular yoktur hatta bazılarında yüksek riskli olgular daha fazla olarak yer almaktadır (47, 144, 146-152). NCCN rehberinde orta risk hastalarda RT'ye kısa süreli HT'nin ilavesinin geçerli bir seçenek olduğu belirtilmektedir (6).

TROG 96.01 Avustralya randomize klinik çalışmasında kısa dönem HT'nin optimal süresi incelenmiştir. T2b-T4, N0, lokal ileri prostat kanserli 802 hasta RT ile birlikte neoadjuvan ve eşzamanlı 3 veya 6 aylık HT uygulananlara karşı sadece prostata yönelik 66 Gy RT alan hastalar olmak üzere 3 ayrı grupta değerlendirilmiştir. HT olarak goserelin+flutamid uygulanmıştır ve tedavinin bir ayı RT ile birlikte verilmiştir. Hastaların %15'i orta riskli grupta yer alırken %85'i ise yüksek riskli hastalığa sahip oldukları görülmüştür. RT ile birlikte 6 aylık kısa dönem HT alan hastalarda hastalığa özgü mortalitede önemli iyileşmeler gözlenmiştir (HR=0,56, p=0,01). 3 ay HT alan hastalarda ise anlamlı fark izlenmemiştir (HR=0,95, p=0,79). 2011 yılındaki medyan 10,6 yıllık izlem sonrası güncellenen sonuçlarda yalnız RT uygulanan hastalara karşı 3 ay NHT alanlarda PSA progresyonunda azalma (p=0,003), lokal progresyonda azalma (p=0,0005), olaysız sağkalımda artış (p<0,0001) gösterilmiştir. 6 ay NHT uygulananlarda ise sadece RT alan hastalara göre PSA progresyonunda azalma (p<0,0001), lokal progresyonda azalma (p=0,0001), olaysız sağkalımda artışın (p<0,0001) daha belirgin olarak görüldüğü bildirilmiştir. 3 ay NHT alan hastalarda sadece RT alanlara göre uzak progresyon (p=0,550), prostat kanserine özgül

mortalite ( $p=0,398$ ) ve tüm nedenlerden mortalite ( $p=0,180$ ) açısından fark görülmemiştir. 6 ay NHT kullananlarda ise uzak progresyonda ( $p=0,001$ ), prostat kanserine özgül mortalitede ( $p=0,0008$ ) ve tüm nedenlerden mortalitede ( $p=0,0008$ ) sadece RT alanlara göre anlamlı azalma görülmüştür. Tedaviye bağlı morbidite açısından randomizasyon sonrası ilk 5 yıl içinde artış gözlenmemiştir. Çalışma sonucunda RT ile kombine 6 aylık NHT'nin lokal ileri prostat kanserinde özellikle nodal metastazı veya uzun dönem HT ile artacak metabolik komorbiditesi olmayanlarda etkin bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (146, 151).

RTOG 86-10 klinik randomize çalışmasında HT'nin sitoredüktif ve potansiye edici etkisi incelenmiştir. Çalışmada RT ile birlikte neoadjuvan 2 ay/eşzamanlı 2 ay olacak şekilde uygulanan goserelin ve flutamid HT'sine karşılık sadece RT sonrası izlem grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmaya T2-4N0-1, bulky ( $\geq 5 \times 5$  cm) tümöre sahip 456 hasta dahil edilmiştir. RT tedavi volümleri RTOG 85-31 ile benzer şekilde uygulanmıştır. 10 yıllık sonuçlarda RT ile birlikte kısa süreli HT kullanımı ile uzak metastaz (%35'e karşı %47,  $p=0,006$ ), hastalığa spesifik mortalite (%23'e karşı %36,  $p<0,01$ ), HS (%11'e karşı %3,  $p<0,0001$ ) ve biyokimyasal yetmezlikte (%65'e karşı %80,  $p<0,0001$ ) önemli iyileşmeler görülmüştür. Genel sağkalımda (%43'e karşı %34) ve medyan sağkalımda iyileşme görülmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,12$ ). Fatal kardiyak olay riski açısından gruplar arasında istatistiki fark gözlenmemiştir (144, 152).

Crook ve ark. (153) randomize çalışmalarında T1c-T4'lü 378 hasta üzerinde NHT süresi incelenmiştir. Hastaların %26'sı düşük, %43'ü orta ve %31'i yüksek riskli hastalığa sahip iken medyan PSA değeri 9,7 ng/ml şeklindeydi. RT tedavisi tüm hastalara toplam 66 Gy uygulanırken LN tutulum riski  $>15$  olan hastalarda 45-46 Gy pelvik RT sonrası total 66 Gy uygulanmıştır. Hastalar RT'den önce 3 ay ve 8 ay HT (flutamid+goserelin) kollarına ayrılmıştır. Medyan 44 aylık izlem süresince standart doz RT öncesi uzun süreli NHT kullanımının HS açısından fayda sağlamadığı veya yetmezlik biçimlerini değiştirmedeği görülmüştür. Uzun süreli HT alan grupta yetmezliğe kadar geçen süre gecikmiş olarak bulunmuştur, fakat bu avantajın 5 yıllık izlemde kayb olduğu görülmüştür. Çalışmada yüksek riskli hastalarda daha uzun hormonal tedavinin faydalı olduğu not edilmiştir. Çalışmanın 2009 yılındaki güncel sonuçlarında medyan 6,6 yıllık izlemde 5 yıllık yetmezlik olmaması açısından fark bulunmamıştır (%72'e karşı %75,  $p=0,18$ ). Relaps tipleri yönünden iki kol arasında fark

görülmemiştir. En son takipte nüksü olmayanlarda medyan PSA değeri açısından fark ortaya çıkmamıştır (3 ay HT alanlarda 0,6 ng/ml iken 8 ay HT kullananlarda 0,5 ng/ml). 5 yıllık HS'da yüksek riskli hastalarda 8 ay HT kolunda iyileşme görülmüştür (%42'e karşı %71, p=0,01). Çalışma sonucunda standart doz RT öncesi uygulanan uzun dönem NHT'nin relaps tiplerini değiştirmedeği ve 8 ay HT alan yüksek riskli hastalarda 5 yıllık HS'ın daha iyi olarak bulunduğu bildirilmiştir (154).

Lavardiere ve ark. (155) yapmış olduğu iki peş peşe prospektif randomize çalışmaya 1990-1999 yılları arası klinik evre T2-3N0 prostat kanserli 481 hasta dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastaların %70'ini orta risk grubu oluştururken medyan PSA değeri ise >12 olarak bildirilmiştir. Birinci çalışmaya (L-101) 161 kişi ve ikinci çalışmaya (L-200) 325 kişi kabul edilmiştir. L-101 çalışmasında hastalar sadece 64 Gy EBRT (grup 1), 3 ay NHT (LHRH analogu ve flutamid) ile birlikte EBRT (grup 2) ve neoadjuvan/eşzamanlı/adjuvan olacak şekilde toplamda 10 aylık HT ile birlikte EBRT (grup 3) gruplarına ayrılmıştır. L-200 çalışmasında ise neoadjuvan/eşzamanlı total 5 ay HT ile birlikte RT ve neoadjuvan/eşzamanlı/adjuvan total 10 ay HT ile birlikte EBRT gruplarına ayrılmıştır. L-101 çalışmasında ortanca 5 yıllık izlemde 7 yıllık bHSK gruplar için sırasıyla %42, %66, %69 olarak bulunmuştur. Grup 1 ve 2 (p=0,009) ile grup 1 ve 3 (p=0,003) arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunurken grup 2 ve 3 (p=0,6) arasında fark bulunmamıştır. L-200 çalışmasında ise 4 yıllık biyokimyasal HS %65 olarak raporlanmıştır ve gruplar arasında biyokimyasal HS açısından fark görülmemiştir (p=0,55). Çalışma sonucunda lokalize T2-T3 hastalarda RT ile birlikte kısa dönem NHT uygulanmasının tek başına RT'den üstün olduğu (L-101) ancak NHT'ye kısa dönem AHT eklenmesinin ek yararı olmadığı (L-200) bildirilmiştir (155).

RTOG 9413 çalışmasında PSA seviyesi  $\leq 100$  ng/ml, LN tutulum riski  $>15\%$ , T1c-T4 lokalize prostat kanserli 1323 hasta pelvik RT (WPRT) ile birlikte neoadjuvan/eşzamanlı HT (WPRT+NHT), sadece prostata RT (PORT) ile birlikte neoadjuvan/eşzamanlı HT (PORT+NHT), pelvik RT ile birlikte AHT (WPRT+AHT) ve sadece prostata RT ile birlikte AHT (PORT+AHT) gruplarına randomize edilmiştir. Hastaların %66'sı T2c-T4, %73'ü GS 7-10 olup sadece %23'ü T1c-T2a evresinde raporlanmıştır. RT total dozu 70,2 Gy (pelvik 50,4 Gy) olacak şekilde uygulanırken HT tedavisi LHRH analogu+flutamid ile toplam 4 ay olacak şekilde uygulanmıştır. AHT alan grupta ilaç tedavisi RT'nin tamamlanmasından hemen sonra

başlamıştır. Medyan 59,5 aylık ilk sonuçlarda WPRT+NHT grubunda 4 yıllık PFSK'da diğer 3 gruba göre iyileşme gösterilmiştir (sırasıyla %60, %44, %49, %50,  $p=0,008$ ). 2007 yılındaki güncel sonuçlarda ise medyan 6,6 yıllık izlemde 4 kol için genel sağkalımdaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p=0,027$ ). Ancak PFSK veya genel sağkalımda karşılaştırma NHT'ye karşı AHT ve WPRT'ye karşı PORT şeklinde yapıldığında arada anlamlı fark görülmemiştir. PFSK açısından WPRT + NHT grubunda PORT + NHT ve WPRT + AHT kollarına kıyasla anlamlılığa yönelik bir eğilim görülmüştür ( $p=0,065$ ). Çalışmanın sonucunda bu hasta grubu için HT'nin zamanlaması ve radyasyon alan büyüklüğü arasında beklenmeyen etkileşimler var gibi görünmektedir şeklinde yorumlanmıştır. NHT, RT ile beraber kullanıldığında ve WPRT, PORT'a kıyasla daha iyi bir PFSK sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca NHT + WPRT grubunda, WPRT + kısa dönem AHT'ye kıyasla genel sağkalım daha iyi olarak bulunmuştur. Bu faz 3 çalışmada NHT + WPRT, LN tutulum riski %15'den fazla olan hastalarda NHT + PORT, AHT + PORT ve AHT + WPRT'ye kıyasla PFSK'ı iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada NHT ve WPRT arasında olumlu bir etkileşim görülmüştür. Fakat sadece prostat ışınlandığında kısa dönem AHT'ye kıyasla kısa dönem NHT'nin bir avantajı gözlenmemiştir (156, 157).

RTOG 9408 randomize çalışmasında kısa süreli HT'nin etkisi araştırılmıştır.  $PSA \leq 20$  olan T1b-T2b lokalize prostat kanserli 1979 hasta sadece RT (66,6 Gy) ve neoadjuvan (2 ay)/eşzamanlı toplam 4 ay HT (LHRH analogu+flutamid) ile birlikte RT gruplarına ayrılmıştır. Medyan 9,1 yıllık izlemde HT ve RT alan grupta önemli derecede 10 yıllık genel sağkalımda iyileşme (%57'ye karşı %62,  $p=0,03$ ), hastalığa özgül mortalitede azalma (%8'e karşı %4,  $p=0,001$ ), biyokimyasal başarısızlıkta azalma (%41'e karşı %26,  $p<0,001$ ), uzak metastazda azalma (%8'e karşı %6,  $p=0,04$ ) ve 2. yılda tekrarlanan biyopside pozitiflik oranında azalma (%39'a karşı %20,  $p<0,001$ ) görülmüştür. Riske göre yeniden analiz yapıldığında başlıca orta riskli hastalar arasında genel ve hastalığa spesifik mortalitede azalma gösterilmiştir. Düşük riskli hastalar arasında genel ve hastalığa spesifik mortalitede anlamlı azalma görülmemiştir. Genel sağkalım açısından düşük riskli hastalarda (%64'e karşı %67) ve yüksek riskli hastalarda (%51'e karşı %53) fark görülmezken orta riskli hastalarda (%54'e karşı %61,  $p=0,03$ ) kısa süreli HT lehine anlamlı fark görülmüştür. Hastalığa spesifik mortalitenin alt grup analizinde de sadece orta riskli grupta ( $p=0,004$ ) anlamlı fark



görülmüştür. Çalışmanın sonucunda T1b-T2b, PSA  $\leq$ 20 olan prostat kanserli hastalarda RT'ye eklenen 4 aylık kısa HT'nin hastalığa spesifik mortaliteyi önemli şekilde azaltırken genel sağkalımında artırdığı bildirilmiştir. Bu yarar esas olarak orta riskli hastalarda ortaya çıkmıştır (148).

Yüksek nüks riskine sahip hastalarda tercih edilen tedavi uzun dönem HT ile birlikte 3BRT/IMRT'dir. Yüksek riskli hastalarda yapılan çalışmalar RT ile birlikte kısa dönem yerine uzun dönem HT kullanımını desteklemektedir (6). 4 çalışmada kombinasyon grubu tek yöntemle tedaviye kıyasla daha iyi hastalığa spesifik sağkalım ve genel sağkalım göstermiştir (110, 145, 158, 159). Yüksek riskli olgularda  $\geq$ 2-3 yıllık HT, hiç HT uygulanmaması veya kısa süreli (4-6 ay) uygulanması ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı  $\sim$ %10-15, nedene spesifik sağkalımı  $\sim$ %5 ve HS'ı  $\sim$ %20-30 arttırmaktadır (108-110, 145, 160-163).

Cuppone ve ark. (164) yapmış olduğu randomize çalışmaların meta-analizinde 5 çalışma toplamda 3424 hasta incelenmiştir. Hastalar arasında belirgin heterojenlik olsa da uzun süreli HT'nin lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal başarısızlığı (mutlak yarar %10,1), lokal nüksleri (mutlak yarar %11,7) ve uzak metastazları azalttığı (mutlak yarar %11,5) gösterilmiştir. Kansere spesifik sağkalımda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da uzun süreli HT ile iyileşme yönünde eğilimin olduğu bildirilmiştir (164).

Denham ve ark. (165) 2013 yılındaki yüksek riskli ve lokal ileri prostat kanserinde optimal HT süresini inceledikleri makalede lokal ileri prostat kanserinde RT ile birlikte kısa dönem (6 ay) NHT'nin, GS 7, PSA>20 ve evre T3'e kadar olan tümörler için nodal hastalık ve diğer metastazların olmaması durumunda veya tümör özellikleri daha kötü olup  $\geq$ 2 yıl HT'yi tolere etme ihtimali düşük olan veya bunu reddeden hastalarda endike olduğu belirtilmiştir. Uzun süreli HT'nin ( $\geq$ 2 yıl) ise sınırlı nodal metastazları ve/veya primer tümörü GS 8-10 olan lokal ileri prostat kanserinde endike olduğu belirtilmiştir (165).

Zhou ve ark. (143) yapmış olduğu sistematik derleme ve meta-analizde RP veya RT'ye ek olarak verilen kısa ve uzun dönem HT'nin güvenilirlik ve etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 9 randomize kontrollü çalışma toplamda 4743 hasta incelenmiştir. 9 çalışmanın yedisi RT, 2'si ise RP alan hastalarda kısa ve uzun dönem HT'yi karşılaştırmaktadır. Bu meta-analizde genel sağkalım, HS ve RP öncesi PSA seviyeleri arasında önemli fak görülmemiştir. Uzun dönem HT, kısa dönem HT'ye göre biyokimyasal yetmezlik oranları, klinik progresyon

oranları, prostat kanser spesifik mortalite, pozitif cerrahi marjin oranları ve RP öncesi prostat volümleri açısından daha üstün olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda bu sistemik derlemede HT süresinde artışın daha yaygın olarak yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda RT ile birlikte uzun dönem HT kullanılmasının genel sağkalımda iyileşme yönünde bir eğilime neden olduğu ve RP ile birlikte uzun dönem HT kullanılmasının ise RP öncesi prostat volümünde ve CS pozitifliğinde azalmaya yol açtığı belirtilmiştir. Bundan dolayı uzun dönem HT daha fazla fayda sağlayabilmekle birlikte hastaların genel sağkalımını anlamlı şekilde artırmadığı ve advers reaksiyonların kaçınılmaz olduğu bildirilmiştir (143).

RTOG 92-02 randomize çalışmasında HT'nin optimal süresi araştırılmıştır. T2c-4, PSA<150 prostat kanserli 1554 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. RT tedavisi prostat ve pelvik nodlara 44-50 Gy sonrası prostat lokalizasyonuna boost ile 65-70 Gy total doz olacak şekilde uygulanmıştır. Tüm hastalar RT'den 2 ay önce ve RT sonrası olacak şekilde 4 ay goserelin ve flutamid tedavisi almıştır. Deneysel kol olarak RTOG 86-10'un deney grubu seçilmiştir. Hastalar adjuvan olarak 24 aylık goserelin tedavisi alan grup ve ek tedavi almayan grup olarak randomize edilmiştir. 10 yıllık sonuçlarda uzun süreli HT alan grupta kısa dönem HT alanlara göre HS'da (%13,2'e karşı %22,5,  $p<0,0001$ ), hastalığa spesifik sağkalımda (%83,9'e karşı %88,7,  $p=0,0042$ ), lokal progresyonda (%22,2'e karşı %12,3,  $p<0,0001$ ), uzak metastazda (%22,8'e karşı %14,8,  $p<0,0001$ ) ve biyokimyasal yetmezlikte (%68,1'e karşı %51,9,  $p\leq 0,0001$ ) önemli iyileşmeler gösterilmiştir. Çalışmanın alt grup analizinde GS 8-10 olan hastalar (%31,9'e karşı %45,1,  $p=0,0061$ ) haricinde genel sağkalımda iyileşme gözlenmemiştir ( $p=0,36$ ). Çalışmanın sonucunda lokal ileri prostat kanserinde RT'ye uzun süreli HT eklenmesinin genel sağkalım haricinde tüm sonlanım noktalarında kısa süreli HT'den üstün olduğu ve genel sağkalım avantajının sadece GS 8-10 olan hastalarda olması nedeniyle yüksek riskli bu hastalarda RT ile birlikte uzun süreli HT'nin standart tedavi olması gerekliliği vurgulanmıştır. 2010 yılındaki güncel sonuçlarda medyan 9,1 yıllık izlemde 10 yıllık klinik HS'da HT kolunda (%22,7'e karşı %47,7,  $p<0,0001$ ), genel sağkalımda (%39,8'e karşı %58,1,  $p=0,0004$ ) iyileşme ve 10 yıllık prostat kanseri mortalitesinde (%30,4'e karşı %10,3,  $p<0,0001$ ) azalma gösterilmiştir. 10 yıllık kardiyovasküler mortalite açısından gruplar arasında fark görülmemiştir (%8'e karşı %11). Çalışma sonucunda yüksek metastatik riski

olan olgularda RT ile başlayıp 3 yıl süreyle devam eden HT'nin geç kardiyovasküler toksisiteyi arttırmadan HS ve genel sağkalımda iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (108, 163).

2013 Amerikan genitoüriner kanserler sempozyumunda Kanada'dan Nabid ve ark. (166) 630 hastalık randomize çalışmada RT ile birlikte 36 aylık HT tedavisinin 18 aylık HT'ye kıyasla 5 ve 10 yıllık prostat kanserine bağlı mortaliteyi ve genel sağkalımı iyileştirmediğini bildirmişlerdir. Çalışmada RT tedavisi pelvik 44 Gy sonrası prostat lokalizasyonuna boost ile toplam 70 Gy şeklinde uygulanmıştır. HT, LHRH agonisti ve 1 aylık anti-androjen tedavisi olacak şekilde RT'den 4 ay önce başlayıp neoadjuvan /eşzamanlı/ adjuvan şeklinde uygulanmıştır. Hastaların %75,4'ünün T1c-T2b evresine ve %24,6'sının ise T3-4 evresine sahip oldukları bildirilmiştir. Medyan 77 aylık izlem süresince 36 ay HT'ye karşılık 18 ay HT kullanan hastalarda sırasıyla 10 yıllık genel sağkalım %63,6'ya karşı %63,2 (p=0,429) iken hastalığa spesifik sağkalım her iki grupta da %87,2 (p=0,838) olarak bulunmuştur (166).

Çalışmamızda primer RT uygulanan hastalarda toplam HT süresi ( $\leq 2$  yıl, 2 yıl<), NHT süresi ( $\leq 3$  ay, 3 ay<) ve AHT süresinin ( $\leq 2$  yıl, 2 yıl<) genel sağkalım, bHSK ve PFSK üzerine etkisi incelenmiştir. Genel sağkalıma etkili faktörler olarak tek değişkenli analizde toplam HT süresinin 2 yıldan uzun kullanılması istatistiki olarak anlamlı bulunurken (p=0,019), NHT süresi (p=0,134) ve AHT süresi (p=0,134) istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. bHSK için tek değişkenli analizde toplam HT süresi (p=0,094) NHT süresi (p=0,141) ve AHT süresi (p=0,343) istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Tek değişkenli analizde PFSK'a etkili faktörler olarak toplam HT süresi (p=0,074) ve AHT süresi (p=0,175) istatistiki olarak anlamlı görülmezken NHT'nin 3 aydan uzun kullanılmasının PFSK'ı istatistiki olarak anlamlı şekilde kötüleştirdiği bulunmuştur (p=0,038). Ancak çalışmamızda izlem süresinin kısa olması nedeniyle HT tedavisinin optimal süresinin belirlenebilmesi için uzun dönem sonuçların beklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda toksisite açısından RT grubundaki hastaların daha ileri yaşa sahip olmalarına rağmen RT tedavisi ED açısından cerrahi ile benzer, üriner inkontinans açısından ise cerrahiye göre bariz avantaj göstermiştir. Ayrıca ED riskini belirgin olarak artırdığı bilinen HT tedavisinin RT grubundaki hastaların büyük bir kısmında kullanılmış olmasına rağmen RT ve RP arasında ED açısından istatistiki fark görülmemiştir.

Primer RT tedavi alanının, RT dozlarının, RT uygulama yönteminin, tedavi boyunca görülen akut GİS ve GÜS toksisitesi ile tedavi sonrası görülen ED ve üriner inkontinans üzerine etkileri karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde toksisiteler açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. IMRT tedavisi uygulanan hastalarda daha yüksek dozlar uygulanmasına karşın toksisitelerde artış ortaya çıkmamıştır.

Genel sağkalım açısından RP ve RT tedavilerinin etkinliği alt grup analizlerinde karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde iki tedavi yöntemi arasında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT tedavisi alan hastalarda genel sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörler tek değişkenli analizde incelendiğinde sadece toplam HT süresinin 2 yıldan uzun kullanılması istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Cerrahi grubunda %100 sağkalım görülmesi nedeniyle genel sağkalıma etkili faktörler değerlendirilememiştir.

bHSK açısından iki tedavi yöntemi alt grup analizlerinde karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde aralarında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde bHSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler incelendiğinde hiçbiri istatistiki olarak anlamlı bulunmazken T evresi ve evrenin yüksek olması bHSK için istatistiki olarak anlamlılığa yakın olarak bulunmuştur. Cerrahi uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde bHSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler %100 bHSK görülmesi nedeniyle değerlendirilememiştir.

PFSK açısından iki tedavi yöntemi alt grup analizlerinde karşılaştırıldığında aralarında istatistiki anlamlı fark görülmemiştir. RT uygulanan hastalarda tek değişkenli analizde PFSK'a etkili olabilecek prognostik faktörler değerlendirildiğinde sadece NHT'nin 3 aydan uzun kullanılmasının PFSK'ı istatistiki olarak anlamlı şekilde kötüleştirdiği bulunmuştur. Cerrahi grubunda %100 PFSK görülmesi nedeniyle PFSK'a etkili faktörler değerlendirilememiştir.

RT grubundaki hastaların daha ileri yaş, daha yüksek PSA, GS, evre ve risk grubuna sahip olmalarına rağmen genel sağkalım, bHSK ve PFSK açısından RP tedavisi ile arasında istatistiki fark görülmemiştir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Prostat kanseri gibi uzun sağkalıma sahip bir hastalığa göre kısa izlem süresine sahip bu çalışmamızda uygulanan RP ve RT tedavilerinin sağkalımlar üzerine etkinliği ve sağkalımlarla ilişkili prognostik faktörlerin uzun izlem süresi ile birlikte yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Nihai karar için RP ve RT tedavilerinin aynı hasta özelliklerine sahip uzun izlem süreli randomize çalışmalar ile yan etki profillerinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

## ÖZET

### NON-METASTATİK PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA RADYOTERAPİ VE CERRAHİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Bu çalışmada non-metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda radyoterapi (RT) ve cerrahi tedavilerinin yan etki profili üzerine etkilerinin karşılaştırılması, hasta popülasyonunda genel sağkalım, biyokimyasal nüksüz sağkalım, progresyonsuz sağkalım sonuçlarının ve sağkalımla ilişkili prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ve Üroloji Kliniğinde Ocak 2011 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında histolojik olarak prostat kanseri tanısı alan 88 hastanın 44'üne (%50) radikal prostatektomi (RP), 44'üne (%50) ise RT primer tedavi olarak uygulanmıştır. RT tedavisi 44 hastanın 8'ine (%18,2) 2BRT, 4'üne (%9,1) 3BRT ve 32'sine (%72,7) ise IMRT tekniği ile uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan hastaların 10'una (%22,7), RT uygulanan hastalarının ise 43'üne (%97,7) HT tedavisi ek olarak verilmiştir.

**Bulgular:** Medyan yaş 66 (50-84) ve medyan izlem süresi 20,7 (8,7-46,9) aydır. 3 yıllık genel sağkalım, biyokimyasal nüksüz sağkalım (bHSK) ve progresyonsuz sağkalım (PFSK) sırasıyla RT uygulananlarda %92,3, %95 ve %90,7 iken RP uygulananlarda %100, %100 ve %100 olarak bulunmuştur. RT uygulananların daha yüksek PSA, GS, evre ve risk grubuna sahip olmalarına rağmen sağkalımlar açısından RP ile arasında istatistikî fark görülmemiştir. RT uygulananlarda HT'nin 2< yıl kullanılması genel sağkalıma etkili prognostik faktör olarak bulunmuştur (p=0,019). Toksisiteler değerlendirildiğinde RP ve RT arasında ED açısından fark görülmezken (p=0,923), RP uygulananlarda daha fazla üriner inkontinans (p<0,001) görülmüştür. IMRT uygulanan hastalarda daha yüksek dozlar uygulanmasına karşın tedavi toksisitelerinde artış görülmemiştir.

**Sonuç:** Prostat kanseri gibi uzun surveye sahip bir hastalığa göre kısa izlem süresine sahip bu çalışmamızda RP ve RT tedavileri arasında sağkalımlar açısından fark görülmezken RT uygulananlarda RP ile benzer veya daha az toksisite görülmüştür. Ancak prostat kanseri tedavisinde nihai karar için RP ve RT tedavilerinin aynı hasta özelliklerine sahip uzun izlem süreli randomize çalışmalar ile sağkalım ve yan etki profillerinin değerlendirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, radikal prostatektomi radyoterapi, erektil disfonksiyon, üriner inkontinans.

## SUMMARY

### THE COMPARISON OF RESULTS OF RADIOTHERAPY AND SURGERY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH NON-METASTATIC PROSTATE CANCER

**Purpose:** Objectives of this study were to compare the effects of radiotherapy (RT) and surgery on the profile of side effects in patients diagnosed with non-metastatic prostate cancer and to evaluate the results of overall survival, biochemical recurrence-free survival and progression-free survival and the prognostic factors associated with survival in patient population.

**Materials and methods:** Of the 88 patients diagnosed histologically with prostate cancer between January 2011 and July 2013 at Black Sea University Medical Faculty Radiation Oncology and Urology Departments, 44 (50%) underwent radical prostatectomy (RP) and 44 (50%) underwent RT as a primary treatment. Of the 44 patients given RT, 8 (18.2%), 4 (9.1%) and 32 (72.7%) received it by 2BRT, 3BRT and IMRT, respectively. In addition, 10 patients (22.7%) in the surgery group and 43 patients (97.7%) in the RT group were given HT.

**Results:** The median age was 66 (50-84) and the median follow-up time was 21.8 (8.7-152.1) months. In the RT group, 3-year overall survival, biochemical recurrence-free survival (bHSK) and progression-free survival (PFSK) were 92.3%, 95% and 90.7%, respectively. In the RP group, the corresponding results were 100%, 100% and 100%. Although the patients given RT had higher PSA, GS, stage and risk group, there was no significant difference between RT and RP in terms of survival results. In patients having RT, using HT for <2 years was found to be an effective prognostic factor on overall survival ( $p=0.019$ ). When toxicities were evaluated, there was no significant difference in terms of ED between RP and RT ( $p=0.923$ ). But urinary incontinence was higher in those having RP ( $p<0.001$ ). In patients given IMRT, despite applying higher doses, no increase was seen in treatment toxicities.

**Conclusion:** In this study having short follow-up time relative to a disease having long survival like prostate cancer, there was no significant difference between RP and RT in terms of survival. However, in those having RT toxicities were similar to or less than RP. Consequently, for determining final decision in the treatment of prostate cancer, randomized trials with long follow-up time that compare RP and RT in terms of survival and side-effect profiles on patients having same characteristics are needed.

**Key words:** Prostate cancer, radical prostatectomy, radiotherapy, erectile dysfunction, urinary incontinence.

## KAYNAKLAR

1. Garnick MB: Prostate cancer: Screening, diagnosis and management. *Ann Intern Med*, 118(10):804-818, 1993.
2. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2008*: Atlanta. Ga: American Cancer Society, 2008.
3. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, et al: Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy-definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer*, 78 (2): 376-81, 1996.
4. Beyzadeođlu M, Ebruli C: Temel Radyasyon Onkolojisi. *GATA*, 2008, s.334-356.
5. Corn P, Logothetis C: *MD Anderson Tıbbi Onkoloji* (çev. F. İçli, N. Taçyıldız, D. Kılıç). Nobel Tıp Kitabevleri, 2014, s.945-962.
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer v.1.2014. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf).
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 63(1):11-30, 2013.
8. Gann PH: Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol*, 4 (Suppl 5):S3-S10, 2002.
9. Patel AR, Klein EA: Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 6(2):87-95, 2009.



10. Michalski J, Psansky T.M, Lawton C.A.: Prostate Cancer. In Gunderson L, Tepper J (Ed): Clinical Radiation Oncology, Elsevier Saunders, 3th ed. 2012, pp 1037-1097.
11. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al: Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 20:680-688, 1977.
12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55:74-108, 2005.
13. Teh BS, Blanco AI, Paulino AC, et al: Prostate cancer. In Lu JJ, Brady LW (Eds): Decision Making in Radiation Oncology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, pp 567-609.
14. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 360:1320-1328, 2009.
15. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 360:1310-1319, 2009.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59:225-249, 2009.
17. Stemmermann GN, Nomura AM, Chyou PH, et al: A prospective comparison of prostate cancer at autopsy and as a clinical event: The Hawaii Japanese experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1(3):189-193, 1992.
18. Ross RK, Coetzee GA, Reichardt J: Does the racial-ethnic variation in prostate cancer risk have a hormonal basis? *Cancer*, 75:1778-1782, 1995.
19. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *J Urol*, 150:797-802, 1993.
20. Johns LE, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*, 91:789-794, 2003.

21. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, et al: Hereditary prostate cancer. Clinical characteristics and survival. *J Urol*, 167:2423-2426, 2002.
22. Ostrander EA, Markianos K, Stanford JL: Finding prostate cancer susceptibility genes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 5:151-175, 2004.
23. Oh WK, Hurwitz M, D'amico AV, et al: Neoplasm Of The Prostate. *Cancer Medicine (Holland Frei)*, 108:1559-1595, 2000.
24. Walsh PC, Partin AW: Family History Facilitates Early Diagnosis Of Prostate Carcinoma. *Cancer*, 80:1871-1874, 1997.
25. Chen YC, Page JH, Chen R, et al: Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate*, 68:1582-1591, 2008.
26. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*, 274(5291):1371-1374, 1996.
27. Xu J, Gillanders EM, Isaacs SD, et al: Genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes in the Johns Hopkins hereditary prostate cancer families. *Prostate*, 57(4):320-325, 2003.
28. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*, 343(8899):692-695, 1994.
29. Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, et al: The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res*, 60(16):4513-4518, 2000.
30. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al: Over-weight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348(17):1625-1638, 2003.

31. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, et al: Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: A report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin. Oncol*, 22(3):446-453, 2004.
32. Freedland SJ, Isaacs WB, Mangold LA, et al: Stronger association between obesity and biochemical progression after radical prostatectomy among men treated in the last 10 years. *Clin Cancer Res*, 11(8):2883-2888, 2005.
33. Strom SS, Wang X, Pettaway CA, et al: Obesity, weight gain and risk of biochemical failure among prostate cancer patients following prostatectomy. *Clin Cancer Res*, 11(19 pt 1):6889-6894, 2005.
34. Online access:[http://kanser.org/saglik/upload/20.UKK/Metastatik Kastrasyonu Direncli Prostat Kanseri%23Mustafa Ozguroglu.pdf](http://kanser.org/saglik/upload/20.UKK/Metastatik%20Kastrasyonu%20Direncli%20Prostat%20Kanseri%20Mustafa%20Ozguroglu.pdf)
35. Scher HI, Sawyers CL: Biology of progressive, castration- resistant prostate cancer: Directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol*, 23(32):8253-8261, 2005.
36. Isaacs JT: Hormonal balance and the risk of prostatic cancer. *J Cell Biochem Suppl*, 16H:107-108, 1992.
37. Armenian HK, Lilienfeld AM, Diamond EL, et al: Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. A prospective and retrospective study. *Lancet*, 2:115-117, 1974.
38. Greenwald P, Kirmss V, Polan AK, et al: Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. *J Natl Cancer Inst*, 53:335-340, 1974.
39. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al: 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*, 339:887-889, 1992.
40. Lookingbill DP, Demers LM, Wang C, et al: Clinical and biochemical parameters of androgen action in normal healthy Caucasian versus Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 72:1242-1248, 1991.

41. Feldman BJ, Feldman D: The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer*, 1:34-45, 2001.
42. Bonkhof H, Stein U, Remberger K: The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate*, 24:114-118, 1994.
43. Estein JI: The prostate and seminal vesicles. In Carter D, Reuter VE, Greenson JK, et al (Eds): *Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth ed., Philadelphia, Baltimore, 2004, pp 2083-2132.
44. Chao, K.S.C., Perez, C.A., Brady L.W: *Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları* (çev. C.Gemici, A. Mayadağlı, C. Parlak). Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, s.447-467.
45. Hinman F: *Atlas of Urosurgical Anatomy*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1993, pp 189-194.
46. Brooks JD: Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (Eds): *Campbell-Walsh Urology, Vol. 1*, W.B. Saunders Company, Ninth edition, Philadelphia, 2007, pp.38-78.
47. Jabbari S, Hansen E.K, Roach M: Prostate Cancer. In Hansen E.K, Roach M. (Eds): *Handbook of Evidence Based Radiation Oncology*, Springer, 2010, pp 431-471.
48. Mc Neal JE: Regional Morphology and pathology of prostate. *Am J Pathol*, 49:347-357, 1968.
49. Scardino PT, Weaver R: Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol*, 23:211-222, 1992.
50. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, et al: *AJCC Kanser Evreleme Atlası* (çev. S. Ergüney). Nobel Tıp Kitabevleri, 2013, s.535-546.
51. Mc Neal JE: Normal anatomy of the prostate gland: Axial and sagittal planes. Presented in transrectal ultrasound of the prostate. A practical course for urologist.

Stanford University School of Medicine. Postgraduate Medical Education Course, Palo Alto California, 1988.

52. Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Chapter 18, Male reproductive system, Elsevier Inc, 9th ed. 2004, pp 1361-1411.
53. Kurokawa K, Suzuki T, Suzuki K, et al: Preliminary results of a monitoring system to confirm the preservation of cavernous nerves. *Int J Urol*, 10(3):136-40, 2003.
54. Online access: <http://www.prostatecancercentre.com/treatments/radical.html>
55. Konishi N, Shimada K, Ishida E, et al: Molecular pathology of prostate cancer. *Pathol Int*, 55(9):531-9, 2005.
56. Mistry K, Cable G: Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*, 16:95-101, 2003.
57. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, et al: Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 30:279-293, 2003.
58. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et al: Prostatic-specific antigen. An immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*, 48:1229-1232, 1981.
59. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317:909-916, 1987.
60. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al: Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*, 42:276-282, 1993.
61. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, et al: Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*, 20:627-636, 1993.

62. Chun FK, Briganti A, Shariat SF, et al: Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation. *BJU Int*, 98(2):329-334, 2006.
63. Online access: <http://www.roboticprostatecentre.co.uk/prostatecancer.php?ptab=aboutprostate>
64. Roach M, Marquez C, Yuo HS, et al: Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28:33-37, 1994.
65. Parsons JK, Partin AW: Clinical interpretation of prostate biopsy reports. *Urology*, 67(3):452-7, 2006.
66. Online access: <http://www.nomograms.org>
67. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280:969-975, 1998.
68. Hansen E.K, Roach M: Prostate Cancer. In Hansen E.K, Roach M (Eds): *Handbook of Evidence Based Radiation Oncology*, Springer US, 2006, pp 293-317.
69. Patel AA, Chen MH, Renshaw AA, et al: PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA*, 298(13):1533-1538, 2007.
70. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, et al: Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06: a phase III study for T1bNOMO (A2) and T2NOM0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40:769-782, 1998.
71. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 347(11):781-789, 2002.

72. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 352(19):1977-1984, 2005.
73. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al: Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, 21(11):2163-2172, 2003.
74. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, et al: Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA*, 277(6):467-471, 1997.
75. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al: Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*, 27:4300-5, 2009.
76. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281(17):1591-1597, 1999.
77. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al: Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 294(4):433-439, 2005.
78. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al: Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70:1124-1129, 2008.
79. Jani AB, Su A, Correa D, et al: Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 10:82-86, 2007.
80. Buyyounouski MK, Price RA Jr, Harris EE, et al: Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76:1297-1304, 2010.

81. D'Amico AV, Coleman CN: Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol*, 14:304-315, 1996.
82. Online access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97482/>
83. Cox JD, Stetz J, Pajak TF: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31(5):1341-6, 1995.
84. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.
85. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*, 190(2):441-9, 2013.
86. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4):965-74, 2006.
87. Kupelian PA: 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58(1):25-33, 2004.
88. Potosky AL: Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst*, 96:1358-1367, 2004.
89. Merino T, San Francisco IF, Rojas PA, et al: Intensity modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *BMC Cancer*, 13:530, 2013.
90. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 293:2095-2101, 2005.



91. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280:975-980, 1998.
92. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*, 59:61-71, 2011.
93. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*, 177:2106-31, 2007.
94. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, et al: Radical Prostatectomy or Radiotherapy in High-Risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer*, S1558-7673(14)00018-4, 2014.
95. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al: Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol*, 179:1354-60, discussion 1360-1, 2008.
96. Sun M, Sammon JD, Becker A, et al: Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int*, Published online June 20, 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12321>.
97. Abdollah F, Schmitges J, Sun M, et al: Comparison of mortality outcomes after radical prostatectomy versus radiotherapy in patients with localized prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Urol*, 19:836-844, 2012.
98. Schymura MJ, Kahn AR, German RR, et al: Factors associated with initial treatment and survival for clinically localized prostate cancer: results from the CDC-NPCR patterns of care study. *BMC Cancer*, 10:152, 2010.
99. Takizawa I, Hara N, Nishiyama T, et al: Oncological results, functional outcomes and health-related quality-of-life in men who received a radical prostatectomy or external beam radiation therapy for localised prostate cancer: A study on long-term patient outcome with risk stratification. *AJA*, 11:283-290, 2009.

100. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, et al: A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution. *Cancer*, 88(2):425-32, 2000.
101. Sooriakumaran P, Haendler R, Nyberg T, et al: Surgery versus radiotherapy in prostate cancer: analysis of mortality outcomes in 34,515 patients treated with up to 15 years follow-up (abstract). *J Urol*, 189(suppl 4):E135-6, 2013.
102. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, 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*, 95:281-6, 2002.
103. Sooriakumaran P, Nyberg T, Akre O, et al: Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ*, 348:g1502, 2014.
104. Ladjevardi S, Berglund A, Varenhorst E, et al: Treatment with curative intent and survival in men with high-risk prostate cancer. A population-based study of 11 380 men with serum PSA level 20-100 ng/mL. *BJU Int*, 111:381-8, 2013.
105. Mason MD, Parulekar W, Sydes MR, et al: Final analysis of intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110) (abstract). *J Clin Oncol*, 30:4509, 2012.
106. Aizer AA, Yu JB, Colberg JW, et al: Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiother Oncol*, 93(2):185-191, 2009.
107. Parikh R, Sher DJ: Primary radiotherapy versus radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a decision analysis. *Cancer*, 118(1):258-67, 2012.
108. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, 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. *J Clin Oncol*, 26(15):2497-2504, 2008.

109. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al: Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 360(24):2516-2527, 2009.
110. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 11(11):1066-1073, 2010.
111. Morikawa LK, Roach M 3rd: Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(1):6-16, 2011.
112. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al: Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*, 117:2883-91, 2011.
113. Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, et al: A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol*, 61:664-75, 2012.
114. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, et al: Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer*, 46:3095-101, 2010.
115. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74(5):1405-18, 2009.
116. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al: Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70:67-74, 2008.
117. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al: Dose response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*, 24:1990-1996, 2006.

118. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 8(6):475-487, 2007.
119. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, et al: 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(4):1056-63, 2011.
120. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al: Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57:915-928, 2003.
121. Bauman G, Rumble RB, Chen J, et al: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol*, 24:461-473, 2012.
122. Gore JL, Kwan L, Lee SP, et al: Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101:888-892, 2009.
123. Abel EJ, Masterson TA, Warner JN, et al: Nerve-sparing prostatectomy and urinary function: a prospective analysis using validated quality-of-life measures. *Urology*, 73:1336-1340, 2009.
124. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, et al: Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). *Urology*, 42:622-629, 1993.
125. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy. Results at 10 years. *J Urol*, 152:1831-1836, 1994.
126. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, et al: Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life. Results from a Medicare survey. *Urology*, 45:1007-1013, discussion 1013-1015, 1995.

127. Jonler M, Madsen FA, Rhodes PR, et al: A prospective study of quantification of urinary incontinence and quality of life in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 48:433-440, 1996.
128. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, et al: Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. *J Urol*, 160:454-458, 1998.
129. Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, et al: Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer. Results of the CaPSURE database. *J Urol*, 159:1988-1992, 1998.
130. Wei JT, Montie JE: Comparison of patients and physicians rating of urinary incontinence following radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol*, 18:76-80, 2000.
131. Catalona WJ, Basler JW: Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 150:905-907, 1993.
132. Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, et al: Conformal technique dose escalation for prostate cancer: chemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen  $\geq 10$  ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35:861-868, 1996.
133. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al: Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: interim report of a phase I dose-escalation study. *J Urol*, 152:1792-1798, 1994.
134. Perez CA, Michalski J, Drzymala R, et al: Three-dimensional conformal therapy (3-D CRT) and potential for intensity-modulated radiation therapy in localized carcinoma of prostate. In Stemick ES (Ed): *The theory and practice of intensity modulated radiation therapy*, Advanced Medical Publishing, 1997, pp 199-217.
135. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al: Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46:391-402, 2000.

136. Jonler M, Ritter MA, Brinkmann R, et al: Sequelae of definitive radiation therapy for prostate cancer localized to the pelvis. *Urology*, 44:876-882, 1994.
137. Zinreich ES, Derogatis LR, Herpst J, et al: Pre and posttreatment evaluation of sexual function in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19:729-732, 1990.
138. Incrocci L, Jensen PT: Pelvic Radiotherapy and Sexual Function in Men and Women. *J Sex Med*, 10 Suppl 1:53-64, 2013.
139. Van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L: Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68:479-84, 2007.
140. Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD, et al: Erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 55:227-34, 2009.
141. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al: Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 368:436-45, 2013.
142. Shinohara N, Maruyama S, Shimizu S, et al: Longitudinal comparison of quality of life after real-time tumor-tracking intensity-modulated radiation therapy and radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *J Radiat Res*, 54(6):1095-101, 2013.
143. Zhou ZR, Zhu XD, Xia J, et al: Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 139(5):783-96, 2013.
144. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al: Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 26:585-591, 2008.
145. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61:1285-1290, 2005.

146. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al: Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 12:451-459, 2011.
147. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*, 299:289-295, 2008.
148. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al: Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 365:107-118, 2011.
149. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al: 6-month androgen suppression plus radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292:821-827, 2004.
150. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, et al: Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(4):1046-52, 2010.
151. Denham JW, Steigler A, Wilcox C, et al: Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 9:1058-1068, 2008.
152. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al: Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive RT in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50:1243-12252, 2001.
153. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al: Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60:15-23, 2004.
154. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al: Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy

- before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73(2):327-333, 2009.
155. Laverdière J, Nabid A, De Bedoya LD, et al: The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol*, 171(3):1137-40, 2004.
156. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*, 21:1904-1911, 2003.
157. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al: An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69(3):646-655, 2007.
158. Warde P, Mason M, Ding K, et al: Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 378:2104-2111, 2011.
159. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al: Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*, 373:301-308, 2009.
160. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol*, 15:1013-1021, 1997.
161. Souhami L, Bae K, Pilepich M, et al: Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol*, 27(13):2137-43, 2009.



162. Bolla M, Collette L, Blank L, et al: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*, 360:103-106, 2002.
163. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al: Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the RTOG protocol 92 -02. *J Clin Oncol*, 21:3972-3978, 2003.
164. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, et al: Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer*, 10:675, 2010.
165. Denham JW, Steigler A: Picking the optimal duration of hormonal therapy in men with high-risk and locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 23(3):206-14, 2013.
166. Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al: High-risk prostate cancer treated with pelvic radiotherapy and 36 versus 18 months of androgen blockade: results of a phase III randomized study. *ASCO Genitourinary Cancers Symposium*, 2013.
167. Schild SE, Wong WW, Grado GL, et al: The results of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 34:535-541, 1996.

## ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

**Adı Soyadı:** Lasif TÜRKER SERDAR

**Doğum Tarihi:** 10 Şubat 1978

**İş adresi** : KTÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, Trabzon

**İş Telefonu** : 377 56 01

**Medeni Hali** :Evli

**Çocuk Sayısı** : 2

**E- mail** :lasifserdar@gmail.com

### Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	1994 2000
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi A.D.	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	2009- halen

### Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışman(lar)ı:

Non-metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda radyoterapi ve cerrahi sonuçlarının karşılaştırılması

Tez danışmanı: Yrd.Doç.Dr.Emine Canyonmaz

### Görevler:

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Doktor	Aykut Sağlık Ocağı, Trabzon	08.09.2000-15.01.2003
Pratisyen Doktor	Kalkınma Sağlık Ocağı, Trabzon	15.01.2003-15.01.2009
Araştırma Görevlisi	KTÜ Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD	15.01.2009- halen

### Yabancı Dil:

İngilizce

### Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği

**A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

- A1. Serdar L,** Canyılmaz E, Ozturk Topçu T, Sahbaz A, Memis Y, Soydemir G, Aynacı O, Kandaz M, Bahat Z, Yoney A. Adjuvant radiotherapy in stage 1 seminoma: Evaluation of prognostic factors and results of survival. J Can Res Ther. [Epub ahead f print] [cited 2014 Oct 1]
- A2.** Canyılmaz E, Yavuz MN, **Serdar L**, Uslu GH, Zengin AY, Aynaci O, Hacıislamoğlu E, Bahat Z, Yoney A: Long-Term Outcomes in Treatment of Invasive Bladder Cancer With Concomitant Boost and Accelerated Hyperfractionated Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 90(3):562-569, 2014.
- A3.** Canyılmaz E, Gonca Hanedan Uslu, Sevdegül Mungan, **Lasif Serdar**, Zümrüt Bahat, Feyyaz Özdemir, Ahmet Sari. Intracystic papillary carcinoma of the breast in females: two case Reports. Contemp Oncol (Pozn),18 special issue, 2014
- A4.** Canyılmaz E, **Serdar L**, Uslu GH, Soydemir G, Bahat Z, Yoney A: Evaluation of prognostic factors and survival results in pancreatic carcinomas in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev, 14(11):6573-8, 2013.

**B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:**

–

**C. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler :**

–

**D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

–

**E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

- E1.** Canyılmaz E, Yavuz MN, Yavuz AA, **Serdar L**, Uslu G, Zengin AY, Memiş Y, Soydemir GP, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “İnvaziv Mesane Kanserinde Konkomitant Boost Radyoterapi Tekniği İle Yapılan Tedavinin Uzun Dönem Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (S-027), sayfa 106, 2014.
- E2.** Aynacı Ö, Canyılmaz E, Memiş Y, **Serdar L**, Soydemir GP, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Olgularda Radyoterapi Sonuçlarının Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-020), sayfa 128, 2014.
- E3.** Aynacı Ö, Canyılmaz E, Memiş Y, **Serdar L**, Soydemir GP, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tanılı Olgularda Radyoterapi Sonuçlarının Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-021), sayfa 128, 2014.
- E4.** Şahbaz A, Bahat Z, **Serdar L**, Aynacı Ö, Memiş Y, Soydemir GP, Canyılmaz E, Kandaz M, Yöney A. “Postmastektomi Radyoterapi Uygulanan Meme Kanserli Hastalarda Tedavi Sonuçları

ve Prognostik Faktörler” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-049), sayfa 142, 2014.

**E5. Serdar L,** Canyılmaz E, Şahbaz A, Memiş Y, Aynacı Ö, Soydemir GP, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Prostat Kanserinde Prognostik Faktörlerin ve Sağkalım Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-078), sayfa 154, 2014.

**E6. Serdar L,** Canyılmaz E, Memiş Y, Aynacı Ö, Soydemir GP, Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Tedavisiz İzlemede Tutulan Prostat Kanseri Olgularında Bu Yaklaşım Sonrası Elde Edilen Sonuçlar: Retrospektif Değerlendirme” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-079), sayfa 155, 2014.

**E7. Serdar L,** Canyılmaz E, Öztürk Topçu T, Şahbaz A, Memiş Y, Soydemir GP, Aynacı Ö, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Evre I Seminomda Tedavi Sonuçlarımız: Retrospektif Analiz” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-080), sayfa 155, 2014.

**E8. Serdar L,** Canyılmaz E, Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, Memiş Y, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Klinik Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-081), sayfa 156, 2014.

**E9.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, Memiş Y, **Serdar L,** Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Postoperatif KRT Yapılan Mide Kanseri Hastalarında Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-162), sayfa 195, 2014.

**E10.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, Memiş Y, **Serdar L,** Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Rektum Kanseri Hastalarında Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-163), sayfa 196, 2014.

**E11.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, Memiş Y, **Serdar L,** Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Opere Rektum Kanseri Hastalarında Postoperatif RT Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-169), sayfa 198, 2014.

**E12.** Soydemir GP, Canyılmaz E, Aynacı Ö, Memiş Y, **Serdar L,** Şahbaz A, Kandaz M, Bahat Z, Yöney A. “Lokal İleri Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Tedavi Sonuçları” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-171), sayfa 199, 2014.

**E13.** Memiş Y, Kandaz M, **Serdar L,** Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, Bahat Z, Canyılmaz E, Yöney A. “Hodgkin Lenfomalı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Analizi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-214), sayfa 219, 2014.

**E14.** Memiş Y, Kandaz M, **Serdar L,** Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, Bahat Z, Canyılmaz E, Yöney A. “Pediatrik Hodgkin Lenfomalı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Analizi” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-226), sayfa 225, 2014.

**E15.** Uslu G, Canyılmaz E, Çolak F, Hazeral B, **Serdar L,** Yöney A. “T1-T2 Glottik Kanserlerinin Radyoterapisinde Karotis Arterin Aldığı Dozun 3DCRT, YART ve VMAT Teknikleri Kullanılarak dozimetrik olarak karşılaştırılması” XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-426), sayfa 325, 2014.

**E16.** Canyılmaz E, Memiş Y, Uslu G, Bahat Z, **Serdar L**, Yıldız K, Özdemir F. “Memenin Adenoid Kistik Karsinomu: Olgu Sunumu” XX.Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-124), sayfa 112, 2013.

**E17.** Canyılmaz E, Uslu G, Bahat Z, **Serdar L**, Mungan S, Özdemir F. “Memenin İntrakistik Papiller Karsinomu: İki Olgu Sunumu” XX.Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-140), sayfa 119, 2013.

**E18.** Canyılmaz E, **Serdar L**, Uslu G, Bahat Z, Kandaz M, Soydemir GP, Özdemir F. “Pankreas Karsinomunda Prognostik Faktörlerin ve Sağkalım Sonuçlarının Değerlendirilmesi” XX.Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-228), sayfa 159, 2013.

**E19.** Kandaz M, Bahat Z, Canyılmaz E, Uslu G, Soydemir GP, **Serdar L**, Memiş Y, Aynacı Ö, Şahbaz A, Sönmez M, Karyağar S. “Non Hodgkin Lenfomanın Tiroid ve Bilateral Surrenal Gland Tutulumu: Olgu Sunumu” XX.Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, Cilt 1. (P-520), sayfa 292, 2013.

**E20.** Kandaz M, Bahat Z, Canyılmaz E, Uslu G, **Serdar L**, Memiş Y, Soydemir GP, Aynacı Ö, Şahbaz A, Özoran Y, Güven S. “Pelvik Radyoterapiye Sekonder Serviks İndiferansiye Kanseri: Olgu Sunumu” X.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Antalya, Cilt 1. (PS-324), sayfa 259, 2012.

**E21.** Sezen O, **Serdar L**, Bahat Z, Canyılmaz E, Hacıislamoğlu E, Aynacı Ö, Şahbaz A, Bahadır O, Ersöz Ş. “Erken Evre (Evre I-II) Larenks Karsinomunda Radyoterapi Sonuçlarımız” IX.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Cilt 1. (P-0057), sayfa 136, 2010.

**E22.** Uslu G, Bahat Z, Sezen O, Canyılmaz E, Zengin AY, Çolak F, **Serdar L**, Bahadır O, Ersöz Ş, Aydın F. “Nazofarenks Kanserinde Tedavi Sonuçlarımız ve Prognostik Faktörlerin İrdelenmesi” IX.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Cilt 1. (P-0059), sayfa 137, 2010.

#### **H. Eğitim kursları ve Bilimsel toplantılar:**

**H1.** XI.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, 23-27 Nisan 2014, Antalya.

**H2.** Radyoterapi Pratiğinde İkinci Seri Işınlama Kursu, 23 Nisan 2014, Antalya.

**H3.** I.Kontürleme Kursu, 07-08 Aralık 2013, İzmir.

**H4.** 4.Kanıtı Dayalı Radyasyon Onkolojisi Kursu, 07-08 Eylül 2013, Sivas.

**H5.** Meme Kanseri Kursu, 11 Mayıs 2013, Trabzon.

**H6.** 20.Ulusal Kanser Kongresi, 20-23 Nisan 2013, Antalya.

**H7.** Kesitsel Görüntüleme Yöntemleri ve Kesit Anatomisi Kursu, 19 Nisan 2013, Antalya.

**H8.** Temel Biyoistatistik Kursu, 26-30 Kasım 2012, Trabzon.

**H9.** Pediatrik Radyasyon Onkolojisi Kursu, 24 Nisan 2011, Antalya.

**H10.** 19.Ulusal Kanser Kongresi, 21-23 Nisan 2011, Antalya.

**H11.** Radyoterapi Kontürleme Kursu, 20 Nisan 2011, Antalya.

**H12.** Temel İleri Yaşam Desteđi Kursu, 17 Aralık 2010, Trabzon.

**H13.** 5.Ulusal Torasik Onkoloji Kongresi, 18-20 Haziran 2010, İstanbul.

**H14.** Akciğer Kanserinde Palyatif Tedavi Kursu, 17 Haziran 2010, İstanbul.

**H15.** Radyofizik Kursu, 11-12 Haziran 2010, İstanbul.

**H16.** 9.Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi, 22-25 Nisan 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

**H17.** Modern Radyoterapi Teknikleri Kursu, 21 Nisan 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.

**H18.** Klinik Radyobioloji Kursu, 19-20 Şubat 2010, Ankara.

**H19.** 18.Ulusal Kanser Kongresi, 22-26 Nisan 2009, Antalya.