

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**AĞRILI KEMİK METASTAZLI PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA
SM-153 LEXİDRONAM TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

Nükleer Tıp Uzmanlık Tezi

Dr. Neslihan İNCİLİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Elvan SAYIT BİLGİN

Manisa-2013

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	3
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	43
IV.	BULGULAR	47
V.	TARTIŞMA	52
VI.	SONUÇ	59
VII.	ÖZET	60
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	62
IX.	KAYNAKLAR	64
X.	EKLER	75

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri batı dünyasında erkeklerde görülen en yaygın hastalıklarındandır (1). Tanı anında yaklaşık %15-30 oranında kemik metastazı bulunmaktadır (2). Kemik metastazları kırık, hiperkalsemi ve kemik ağrısı gibi yaşam kalitesini etkileyen çeşitli komplikasyonlara yol açar (3). Antitümöral ajanlara ve analjeziklere yanıtız kemik ağrıları eksternal radyoterapi ya da kemiği hedefleyen radyoizotoplar ile tedavi edilmektedir. Metastatik prostat kanserlerinden kaynaklanan kemik ağrılarınin tedavisinde sistemik radyonüklid tedavi eksternal palyatif radyoterapiye alternatif olarak oluşturulmuştur (4-5). Prostat kanserlerinden oluşan kemik ağrılarınin palyatif tedavisi için radyonüklid kullanımı uluslararası kanser topluluklarınca da önerilmektedir (6-7).

Radyonüklid ağrı tedavisinde temel prensip, radyoaktif maddenin tümörde yeterli klinik etki oluşturacak kadar yüksek miktarda olması ve organlarda (genellikle en fazla yan etkinin görüldüğü kemik iliğinde) belirgin yan etki oluşturmayacak kadar düşük dozda tutulmasıdır (8). Radyonüklidlerle ağrı tedavisinin en önemli avantajlarından birisi tekrarlanabilir olmasıdır (3)

Kliniğimizde Kasım 2011 ve Aralık 2012 tarihleri arasında; hormon dirençli prostat kanserli, ağrılı kemik metastazı bulunan 10 hastaya (ortalama yaş=69±6.26 yıl) Sm-153 tedavisi verildi. Hastalarımız bir ve birden fazla bölgede ağrılı kemik metastazı mevcut olan, opioid analjeziklere yetersiz yanıt veren ve kemik sintigrafisinde osteoblastik metastazları görülen olgulardı. Tedavi öncesi ağrı tanımlanan alanlardaki osteoblastik metastazlar kemik sintigrafisi ile değerlendirildi.

Hastalara tek doz bolus infüzyon şeklinde Sm-153-EDTMP etilendiamintetrametilfosfonik asid (Quadramet,CIS bio international, France) tedavisi uygulandı. (37MBq/kg) tedavi sonrası 4. saatte tüm vücut görüntülemesi yapıldı.

Her hastaya ayrıntılı ağrı sorgulaması (ağrının yeri, süresi, yayılımı, niteliği) yapıldı. Ağrı şiddetleri vizuel analog skala (VAS; 0=ağrı yok ,10=dayanılmayacak kadar şiddetli) ile değerlendirilerek kaydedildi.

Çalışmamızda olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. haftadaki ağrı skorları, kemik alkalin fosfataz (ALP), prostat spesifik antijen (PSA) ve tedavi

sonrası ortalama yaşam süreleri takip edildi.

Geriye dönük olarak yapılan bu araştırmada Sm-153 lexidronam ile tedavi edilen ağrılı kemik metastazı olan prostat kanserli olgularda tedavi etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

Prostat Anatomisi

Prostat fetal hayatın yaklaşık üçüncü ayında proksimal üretradan kaynaklanan uzanımlardan oluşur. İlk önce endodermal orjinli dış gland dokusu meydana gelir. Daha sonra üretranın dorsal bölümünden epitelyal orijinli iç gland dokusu meydana gelir. Doğumda ise çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Doğumdan 6-7 hafta sonrasına dek glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde squamöz metaplazi olur. Bu değişiklik fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Bu süre sonunda puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları altı ay kadar kısa bir sürede yaklaşık iki kat artar. Bu hızlı doku artışının nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostatdaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır (9). Kraniokaudal boyutu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ –sol boyutu yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfizis pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır. Ters koni biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisinde. Apeksi ise inferiorda,ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior,anterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve denonviller fasyası ile ayrılır. Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfizis pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. İferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın

fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (10). Denonviller fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür. Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller prostatın süperoposterior komşuluğunda mesane ve rektum arasında yer alan bir çift yapıdır. Epididimlerin devamı olan vas deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek birlikte ejakulator kanalları oluştururlar. Ejakulator kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (11).

Zonal Anatomi

İlk olarak 1968'de McNeal'in daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları sonucu prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir. Bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transisyonel zon, anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır. Periferal zon, prostat glandüler dokusunun yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferal zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar,apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu ve hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Periferal zon prostat kanserinin en sık kaynaklandığı zondur(11,12).

Santral zon prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulator kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanseri yaklaşık % 10 santral zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vas

deferenslerin santral zona girdiği bölge ,bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır. Üstelik santral zon içinden geçen ejakulator kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır ve bu doku periprostatik dokunun prostat içine doğru bir girintisidir. Bu bölge prostat içindeki bir karsinom odağının prostat dışına yayılması için uygun bir potansiyel anatomik yoldur. Santral zonu periferel zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferel zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (13).Transisyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı zon olmakla birlikte prostat kanserinin %10'u bu zondan kaynaklanmaktadır. Ancak unutulmaması gerekir ki gerek BPH gerekse karsinom bütün zonlardan kaynaklanabilir. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferel ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır (14). Anterior fibromüsküler stroma genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter verumontanumun süperiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (15).

Arteryel Kanlanma

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üretere ve vezikülo seminalislere dallar verdikten sonra saat 8 ve 4 hizasında prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarı, periüretral bezleri besler. Periferel dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (16).

Venöz Drenaj

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni simfizis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür, büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (16).

Lenfatik Drenaj

Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostattan çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiatik lenf nodlarına dökülürler (16).

İnnervasyon

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekretuardır. Fakat bazıları preprostatik sfinkteride innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın muskuler stromasına dağılırlar ve direk olarak mesane kasları ile devam ederler, bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'den kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler (16).

Nörovasküler Demet

Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (10).

Prostat Histolojisi

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromuskuler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelten lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromuskuler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla verumontanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar(9). Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır.

1.Prostatik sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Prostatik asit fosfataz(PAF) ve Prostat Spesifik Antijenin(PSA) sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinüslerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz ,uzun kolumnar hücrelerdir. Keratin 8 ve 18'e karşı pozitif antikor yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir (9).

2.Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir,iyi sınırlı,kuboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 içerirler. Bu hücrelerin androjen reseptörü yoktur. Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz, transisyonel ve müsinoz epitelyuma transforme olma yetenekleri vardır(9).

3.Transisyonel epitel: Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur(9).

4.Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostatda az sayıdadır. Serotonin ,kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur(9).

Prostat Fizyolojisi

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısında ki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı 29 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takbinde kullanılan çok önemli bir markerdir.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar(10).

Epidemiyoloji

Prostat kanseri ülkemizde erkeklerde görülen kanserler arasında 1999 verilerine göre %5,2'lik oranla 6. Sırada (17), 2004 tarihli Gülhane askeri Tıp Akademisi (GATA) poliklinik verilerine göre %3,2'lik oranla 8. Sırada (18), 2007 tarihli Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi kayıtlarına göre ise %6,1'lik oranla 6. sırada yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde ve Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık

görülen kanser tipidir. ABD’de 2007 yılında 218.890 kişinin prostat kanseri tanısı alacağı ve bu vakaların yaklaşık 27.050 sinin öleceği tahmin edilmektedir (19).

Yaş: Prostat kanserinin gelişme riski 50 yaşından sonra artmaya başlar. Erkek kardeşinde ya da babasında prostat kanser öyküsü olanlarda ise risk 40 yaşından sonra artmaya başlar. Prostat kanseri riski yaşın ilerlemesi ile doğru orantılı olarak artış gösterir ve ortalama tanı konma yaşı 60 yaş civarındadır. Prostat kanserinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bazı faktörler risk artışından sorumlu tutulmaktadır(20).

İrk: Dünyada prostat kanseri insidansı en yüksek Amerikalı zencilerde görülür. Bu insanlarda yaşam boyu prostat kanseri gelişme oranı %9,8 civarındadır. Amerikalı beyaz erkeklerde bu oran hafifçe düşük olup %8’dir. Çin ve Japonya’da prostat kanseri insidansı dünya geneline göre en düşük orandadır. Amerika’ya göç eden Japonlarda prostat kanser insidansı Japonya’da yaşayanlara göre daha yüksek olmakla birlikte Amerikalılara göre %50 daha düşüktür. Sosyoekonomik durumun prostat kanseri riski ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Etnisiteye göre ortaya çıkan prostat kanser insidansındaki farkın nedeni açıklanamamıştır. Ancak beslenme, hormonal durum ve genetik faktörler etnisiteden kaynaklanan farkı açıklayabilir (21).

Coğrafik konum: Prostat kanseri insidansı 22/100.000 oranıyla en yüksek İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Asya’da bu oran 5/100.000’dir. Bu coğrafik farklılığın güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalma ile ters bir korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Ancak bazı Afrika ülkelerinde yüksek prostat kanseri insidansının bildirilmesi bu hipotezi desteklememektedir (22).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanseri başlangıç ve progresyonunun kesin nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Birçok kanıt hem çevresel hem de genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir. Prostat

kanseri risk faktörleri arasında diyet ve içeriği giderek önem kazanmaktadır. Son çalışmalar göstermiştir ki diyetle birlikte likopen, vitamin D, vitamin E, hint safranı, fito östrojenler, resvatrol, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinden ve selenyumdan zengin besin maddelerinin, fruktoz içeren meyvelerin yüksek oranda tüketimi, et, hayvansal yağlar ve kalsiyumdan zengin yiyeceklerin düşük oranda tüketimi prostat kanseri insidansını veya progresyonunu azaltmaktadır (23).

Obezite ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalardan bazıları obezitenin prostat kanseri riskini arttırdığını (24), bazıları ise azalttığını ortaya koymuştur (25). Obez hastalar diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve aterosklerozis gibi ek hastalıkları nedeniyle daha sık sağlık kuruluşlarında izlem altında olduklarından daha genç yaşta prostat kanseri tanısı almaktadırlar. Bu yüzden bu hastalar tanı anında, düşük PSA düzeylerine ve erken evre hastalığa sahip olmaktadır (26). Ayrıca literatürde, prostat kanserli obez hastalarda radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (27). Diyabet ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış ve prostat kanseri riskinin diyabet tanısından birkaç yıl sonra arttığı, uzun süredir diyabet olanlarda ise prostat kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir (28). Literatürde bu sonucun nedenlerini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Diyabette, insülin rezistansının sonucu olarak hastalığın ilk evrelerinde insülin düzeyi yükselmekte ve diyabetin ilerlemesiyle ortaya çıkan pankreastaki beta hücrelerinin hasarı sonrasında insülin düzeyi normalin altına düşmektedir. İnsülinin prostat kanseri hücre kültürlerine etkisini araştıran invitro çalışmalarda, insülinin bu hücre kültürlerinin çoğalmasında pozitif yönde etkilediği ortaya çıkarılmıştır (29). Ayrıca artmış serum insülin düzeyinin prostat kanseri riskini ve prostat kanseri rekürrens riskini arttırdığı da gösterilmiştir (30).

Birinci dereceden yakınlarından birinde prostat kanseri öyküsü olanlarda risk 2 kat, ikiden fazla prostat kanseri öyküsü olanlarda ise risk 9 kat artış göstermektedir (31). Yemeklerle alınan yağ oranının prostat kanseri riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür (32). Prostat kanserinden korunmaya yönelik kemopreventif etkili ajanların saptanması için çalışmalar sürmektedir.

Finasterid ile yapılan prostat kanserini önleme çalışmasında %24,8'lik bir risk azalması bildirilmiştir (33). Ancak finasterid kullanan deneklerde yüksek dereceli prostat kanserinin görülme oranının plaseboya göre fazla olması finasteridin bir kemopreventif ajan olarak kabul görmemesine neden olmuştur. Bununla birlikte finasterid kullanan hastaların devam eden takiplerinde yüksek dereceli prostat kanserinin bu erkeklerde daha yüksek bir oranda görüldüğüne dair bir bulguya rastlanmamıştır. Preklinik verilerde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) prostat kanserinin oluşumunu engelleyebileceğine dair gözlemler nedeniyle yapılan bir çalışmada beş yıl boyunca ayda 30 tablet ve üzerinde NSAİ kullananlarda prostat kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (34).

Belirti ve Semptomlar

Prostat kanseri sıklıkla ileri yaş hastalarda görülmekle birlikte nadiren genç erişkinlerde de ortaya çıkabilmektedir. Kanserin prostat dokusuna sınırlı olduğu erken evredeki hastalar tamamen asemptomatiktir. Hastalığın sessiz seyri nedeni ile 50 yaş üzeri erkekler yüksek rölatif riskli kabul edilerek, prostat kanseri için tarama programlarına alınmaları öngörülmektedir. Bu amaçla dijital rektal muayene ve prostat spesifik antijen (PSA) ölçümlerinin yıllık olarak tekrarı tarama için yeterli görülmektedir .

Hastalık ilerledikçe idrar projeksiyonunda azalma, pollaküri, dizüri ve idrar retansiyonu gibi prostatizm semptomlarıyla beraber kemik ağrıları ortaya çıkabilir. Fakat bu bulgular prostat kanseri için spesifik değildir. Mesane boynunun fonksiyone ya da mekanik obstrüksiyonuna bağlı acil olarak idrar yapma, idrarı tam boşaltamama hissi ve nokturi görülebilir. Kanserin prostatik üretra ve trigona invazyonu sonucu hastaların %15'inden azında hematüri gelişir ve hemospermi nadir olarak görülebilir. İleri evrede rektumun invazyonu ile konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama, diyare ve rektal ağrı görülebilir. Korpus kavernoza invazyon ile priapismus gelişebilir. Tümörün trigon ve daha yukarı yayılımı ile üreter alt uçlarına invazyonu sonucunda oligüri, anüri, üremi, ödem, sıvı retansiyonu ve elektrolit imbalansı gibi böbrek yetmezliği semptomları verebilir. Sırtta ve

kalçada devamlı kemik ağrıları veya siyataljik ağrılar kemik metastazlarına bağlı olabilir. Nadiren pelvik lenfadenopatiler, supraklavikular veya aksiler lenfadenopatiler (genellikle sol taraflı) bazen semptom sebebi olabilir. Asit ve plevral efüzyonlar prostat kanserinin nadiren başlangıç bulgularıdır.

Tarama ve Tanı Yöntemleri

Prostat kanserinin tarama ve tanısına yönelik olarak dijital rektal muayene ve serum PSA düzeyi önemli katkılar sağlar ve ayrıca prostat kanserinin evrelendirilmesi için de yol gösterici olabilir. Rektal tuşede prostatın nodüler bir şekilde palpe edilmesi, endurasyon göstermesi malignite lehine değerlendirilmekle beraber bu vakaların ancak %15-25 kadarında gerçekten prostat kanseri tanısı konulur. Bu nedenle prostat kanserinin tanısında rektal tuşenin duyarlılığı oldukça düşüktür (35).

Bir serin proteaz olan PSA, prostat epitel hücrelerinde sentezlenerek bol miktarda seminal sıvıya salgılanır. Serum PSA düzeyleri prostat kanserinde artabileceği gibi prostatitte, idrar retansiyonunda ve rektal tuşe ile prostat muayenesi sonrasında da artabilir (36). Serum PSA düzeyinin toplam duyarlılık oranı yaklaşık %70 olmakla birlikte spesifik değildir ve sessiz seyreden hastalığı saptamada yetersiz kalabilir. Örneğin PSA'nın kritik eşik değeri 4,1 ng/mL olarak kabul edilirse 60 yaş altı erkeklerde hata yapma oranı önemli ölçüde artar. Bununla birlikte 4,1 ng/mL cut-off değerinin %30'luk bir prediktif değeri olduğu dikkate alınırsa her 3 erkekten ikisinin prostat kanseri olmadığı halde biyopsi yapılacağı anlamına gelir (37). Serum PSA değeri 10 ng/mL altında olan hastalarda serum serbest PSA'nın total PSA'ya oranına bakılması daha çok yol gösterici olmaktadır. Serbest PSA düzeyleri ile kanser tanısı arasında ters bir ilişki mevcuttur. Ürologların çoğu %10'luk bir serbest PSA düzeyinin olması durumunda prostat biyopsisini önermektedir. Serum PSA düzeyleri 4 ng/mL üzerinde olan ve daha önce biyopsi yapılmayan erkeklerde serbest PSA düzeyi %25'in altında olması %50-60 prostat kanseri riskini gösterebilir. Önceden yapılan biyopsi sonucu benign olmasına rağmen erkeklerde PSA'nın 4,0 ng/ml'nin üzerinde ısrarla seyretmesi ve serbest PSA'nın %10'un altında

olması biyopsinin hemen tekrarlanmasını gerektirir (38,39) Amerikan Kanser Cemiyeti ve Amerikan Ürologlar Birliği, sağkalım süresinin 10 yıldan fazla olabileceği düşünülen erkeklerde 50 yaş sonrasında yıllık rektal tuşe muayenesi ve serum PSA düzeyinin ölçülmesini tavsiye etmiştir. Yüksek risk taşıyan erkeklerde ise periyodik takibin 40-45 yaş sonrasında başlanması tavsiye edilmiştir.

Biyopsi: Prostat biyopsi endikasyonu konduktan sonra transrektal USG eşliğinde 18 G biyopsi iğne ucu olan bir tabanca ile lokal anestezi altında yapılır. Böyle bir biyopsi işleminin 1/200 enfeksiyon riski mevcut olup hematokelya ve hematüri gibi yan etkileri vardır. Biyopsi işleminde 8-12 adet kor biyopsi alınır. Biyopsi sonucu negatif gelen erkekler yıllık periyodik izleme alınır; eğer yıllık 0,8 ng/ml'den fazla bir artış varsa ve rektal muayenede yeni gelişen nodüllerin ya da endurasyonun saptanması halinde prostat biyopsisi yeniden önerilir. Yüksek dereceli intraepitelial neoplazi saptananlarda 1/3-1/2 oranında prostat kanseri olma olasılığı nedeniyle prostat biyopsisi tekrarlanmalıdır (40,41,42). Şimdilerde yeni bir test olan UPM-3 idrar testi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (43). Bu test, rektal muayene sonrası alınan idrar örneğinde bir PSA ürünü olan DD3'ün ölçümüne dayanmaktadır. Primer bir tarama yöntemi olmamakla birlikte ısrarlı PSA yüksekliği saptanan erkekler için biyopsi tekrarının kararını vermede çok faydalıdır.

İntravenöz Pyelografi: Böbrek fonksiyonları, mesanenin durumu, rezidüel idrar, kanserin trigon ve üreter alt uçlarına invazyonu ile oluşan üreterohidronefrozun durumunu göstermede yararlıdır. İlk evrelerde BPH' ne benzer bulgular tespit edilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Lenf bezlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Ekstraprostatik yayılımın çoğu mikroskopik olduğundan BT ile tespiti mümkün değildir. Pelvik lenf nodüllerini göstermedeki etkinliği %80-90 gibi çok yüksek orandadır (44). PSA'nın 10-20 ng/ml' nin üzerindeki her vakada ilk değerlendirmede yapılmalıdır. Küratif cerrahi tedavi sonrası lokal rekürrensi göstermede değerlidir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Lenfadenopatiler ve bölgesel anatomiye göstermede çok başarılıdır. Ayrıca, endorektal 'coil' lerin kullanılmasıyla prostat kanserinin büyüklüğü ve prostat dışına invazyonu daha iyi belirlenebilir. Bu yöntemle 5 mm den büyük kanserleri teşhis etme şansı %60-70 civarındadır (45). Ayrıca kemik sintigrafilerindeki şüpheli metastatik lezyonların ayırımında da oldukça yararlıdır.

Kemik Sintigrafisi: İlk değerlendirmede PSA değeri 10-20 ng/ml arasındaki hastalarda kemik metastazı riski %2'dir. Genellikle kemik sintigrafisi PSA'nın 20 ng/ml değerinin üzerinde olduğu olgularda yapılmaktadır.

Patoloji:

Prostat kanserinin büyük bir çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur ve bunların %70'i prostatın periferik zonundan, %20'si transizyonel zondan, %10'u da santral zondan köken alır. Prostat kanseri %85 vakada multifokaldir. 40 yaşındaki her 100 erkeğin 30'unda mikroskopik latent prostat kanseri vardır. Çok yavaş geliştikleri için birçoğu klinik önemli hale gelmezler. Çok nadir görülebilen diğer kanserler; duktal adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, transizyonel karsinom ve nöroendokrin (küçük hücreli) tümörlerdir. Prostat adenokarsinomunun değerlendirilmesinde birçok derecelendirme sistemi mevcut olmasına rağmen en çok kabul gören Gleason derecelendirmesidir. Gleason sistemi; tümörün, küçük büyütmede tespit edilen glandüler diferansiyasyon, büyüme paterni ve stroma ile ilişkisine dayanır. Sitolojik özellikler tümör derecelendirmesinde rol oynamaz. Primer ve sekonder yapısal paternler belirlenip, 1'den 5'e kadar derecelendirilir. 1 en iyi diferansiyasyonu, 5 en kötü diferansiyasyonu gösterir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skor elde edilir. Tümör tek bir histolojik paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir. Gleason skoru, 2'den (1+1=2), 10'a kadar (5+5=10) değişir. Gleason derecelendirme sisteminde skor gruplandırılması; 2-4 (düşük derece), 5-7 (orta derece) ve 8-10 (yüksek derece) olarak üçlü grup şeklinde yapılmıştır. Son

çalışmalar; Gleason skor 7 kanserin, 5 ve 6'ya göre daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 2-4 (iyi diferansiye), 5-6 (orta diferansiye), 7 (orta-az diferansiye), 8-10 (az diferansiye) şeklindeki gruplandırma daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (46,47,48).

Prostat Kanserinin TNM Evrelendirme Sistemi

2002 tarihli American Joint Comitte on Cancer (AJCC)'e göre (49) Tablo-1 ve Tablo-2 'de gösterilmiştir. Bu verilere göre "p" ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmasını simgeler (pTNM). Klinik evreleme, genellikle ilk değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından, dijital rektal inceleme, serum tümör belirleyicileri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesidir. Patolojik evreleme ise makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayandırılır. Patolojik evreleme, prognozu belirlemede klinik evrelemeden daha faydalıdır. Çünkü tümör volümü, cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılımın boyutu, veziküla seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi verir.

Metastatik yayılım: Lokal invazyon ile periprostatik yağ dokusuna, ejakülatuar kanallar vasıtası ile seminal veziküllere, lenfatiklerle bölgesel lenf nodlarına (hipogastrik, obturator) ve kan yolu ile kemiklere yayılır. Daha çok uzun kemiklere ve lumbosakral vertebralara metastaz yapar. Ancak diğer bütün kemiklere de metastaz yapabilir. Karaciğer ve akciğerlere daha az metastaz yapar.

Prognoz ve Doğal Seyir

Prostat kanserli hastaların optimum takibi hastanın yaşına, genel sağlık durumuna ve tümör risk grubuna göre değişiklik gösterir. Hastalık sürecinin doğal seyri heterojen olabilir. Bu nedenle tedavi kararı verilirken hastanın komorbid durumları ve beklenen yaşam süresi dikkate alınmalıdır. Klinik olarak lokalize prostat kanseri olan hastalar konservatif olarak tedavi edilir (gözlem veya sadece hormonal tedavi); Gleason skoru düşük olan (2-4) prostat kanserli hastaların 15 yıl içinde kanserden ölme şansları oldukça düşüktür (%4-%7). Ancak Gleason skoru yüksek (8-10) olan kötü diferansiye

tümörlü hastaların prostat kanserinden ölme ihtimalleri herhangi bir diğer nedenden ölme ihtimalinden daha fazladır. Hatta prostat kanseri tanısı 80'li yaşlarda kalsa bile durum böyledir. Gerçekten klinik olarak lokalize prostat kanseri tanısı 60 yaşından önce konan hastaların Gleason skoru 8-10 ise, eğer tedavi edilmezlerse 15 yıl içinde prostat kanserinden ölme şansları %87'dir (50).

Tablo 1: 2002 AJCC evreleme sistemi ile prostat kanserinin evrelendirilmesi

Evre cT1:	Klinik olarak görülebilen ya da palpe edilebilen bir tümör yok, görüntüleme ile de saptanabilen bir tümör yok.
T1a	Çıkarılan dokunun %5'inden azında tümörün histolojik bulguları mevcut.
T1b	Çıkarılan dokunun %5'inden çoğunda tümörün histolojik bulguları mevcut.
T1c	İğne biyopsisi ile saptanan tümör (ör, PSA'daki yükselme)
Evre cT2*	Tümör prostat içinde sınırlı
T2a	Bir lobun yarısını veya yarsından daha azını tutan tümör Bir lobun yarısından çoğunu tutan tümör, ancak her iki lobu tutmamış
T2c	Her iki lobu tutan tümör
Evre cT3	Prostat kapsülünün dışına çıkan tümör
T3a	Kapsülün dışına yayılım (tek taraflı veya her iki tarafı tutan)
T3b	Seminal vezikül ya da vezikülleri tutan tümör
Evre cT4	Seminal veziküller dışında tümörün komşu yapılara (mesane boynu, dış sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar) yapışması veya invaze etmesi
Tümörün patolojik (pT) evresi	
Evre pT2	Organa sınırlı
pT2a	Tek taraflı, bir lobun yarısını ya da daha azını tutan
pT2b	Tek taraflı, bir lobun yarısından çoğunu tutan, fakat diğer lobu tutmayan
pT2c	İki taraflı
Evre pT3	Prostat dışına yayılım
pT3a	Prostat dışına yayılım
pT3b	Seminal veziküle invazyon
Evre pT4	Mesane ve rektum'a invazyon
Bölgesel lenf nodları	
NX	Bölgesel lenf nodunun saptanmaması
N0	Bölgesel lenf nodunda metastaz yok
N1	Bölgesel lenf nodlarına metastaz var
Uzak organ metastazları	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel lenf nodları dışında metastaz var
M1b	Kemik metastazları
*M1c	Kemik metastazları ile birlikte olan ya da olmayan diğer bölgelerde metastaz

Tablo 1: 2002 AJCC evreleme sistemi ile prostat kanserinin evrelendirilmesi

*İğne biyopsisi ile tümörün bir lobda veya her iki lobda bulunması fakat ne görüntüleme ile ne de muayene ile saptanmayan tümörün olması T1c olarak sınıflanır. Prostatın apeksine doğru veya kapsülün içine yayılma olması (fakat kapsülü aşmamış) T3 hastalık olarak değil T2 hastalık olarak sınıflanır.

Tablo 2: Prostat kanseri evrelemesi, 2002 AJCC kriterleri				
Evre I	T1a	N0	M0	G1*
Evre II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b	N0	M0	Herhangi bir G
	T1c	N0	M0	Herhangi bir G
	T1	N0	M0	Herhangi bir G
	T2	N0	M0	Herhangi bir G
Evre III	T3	N0	M0	Herhangi bir G
Evre IV	T4	N0	M0	Herhangi bir G
	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir G
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir G

G: Tümörün derecelendirilmesi aşağıdaki gibi yapılır:

G1: İyi diferansiye (hafif anaplazi), Gleason 2-4

G: Orta derecede diferansiye (orta anaplazi), Gleason 5-6

G3-4: Kötü diferansiye/Diferansiye olmayan (belirgin anaplazi) Gleason 7-10.

Sınırlı Prostat Kanserinin Tedavisi

Radikal prostatektomi, radyoterapi (RT) ve brakiterapi gibi birçok tedavi seçeneği vardır. Radikal tedavi sonrası prostat kanserli hastaların nüks oranı, düşük riskli hastalarda %10-15, orta riskli hastalarda %25, yüksek riskli hastalarda %50-65'tir (51).

Yakın İzlem:

Lokalize prostat kanserinin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar 10 sene içinde kanserin genellikle lokal olarak büyüdüğünü ancak çok az sayıda hastanın prostat kanseri sebebiyle öldüğünü gösterir. Bu konuda yapılan non-randomize çalışmaların meta-analizinde Grade 1, 2 ve 3 hastalar için 10 yıllık kanser spesifik sağkalım sırasıyla %87, %87 ve %34 olarak; 10 yıllık metastazsız yaşam ise yine sırasıyla %81, %58 ve %26 olarak belirlenmiştir.

Bu meta-analizin sonuçlarına göre yaşam beklentileri 10 yıl veya daha az olan hastalar için yakın izlem uygun bir seçenek olabilir.

Radikal Radyoterapi:

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde radyoterapinin çeşitli avantajları vardır. Teknik olarak radikal radyoterapide hastalara genellikle toplam 6800-7000 rad radyoterapi uygulanır. Pelvik lenf nodları ise 4500-5000 rad ile ışınlanır. Tedavi yaklaşık 6-7 gün sürer. Modern yüksek enerjili lineer akseleratörler ve 3 boyutlu konformal tedavinin kullanılmasıyla morbidite oldukça düşmektedir. Yapılan çalışmalarda radikal radyoterapi ile cerrahide elde edilen sonuçlara yakın sonuçlar elde edildiği ancak hastalısız yaşamın cerrahi tedavi alan hastalarda daha iyi olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak cerrahi tedavi ile radyoterapinin sonuçlarını doğru bir şekilde karşılaştırmak hemen hemen olanaksızdır. Bunun temel sebebi cerrahi tedavi uygulanan hastaların patolojik evrelendirmeleri yapılmışken, radyoterapi uygulanan hastaların gerçek patolojik evrelerinin bilinmeyiştir. Ayrıca bu iki tedavi alternatifini karşılaştıran büyük prospektif çalışmalar henüz yapılmamıştır. Lokalize prostat kanserinde hastalığa spesifik sağkalım oranları retrospektif çalışmalarda 5 yıl için %76–89, 10 yıl için ise %56-85 arasında bildirilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda ise genel sağkalım oranları 5 yıl için %74–87, 10 yıl için ise %43–63 arasında bildirilmektedir.

Brakiterapi:

Brakiterapi veya radyoaktif izotop implantasyonu teorik olarak konvansiyonel radyoterapiye oranla prostat dokusuna daha fazla ışın verilirken komşu organların daha az ışına maruz kalmalarına olanak verir. Yüksek intraprostatik doz da daha az komplikasyon ile daha etkili tümör sterilizasyonunu sağlar. Açık cerrahi ile pelvik lenf nod disseksiyonunu takiben kalıcı radyoaktif iodin (I-125) implantı yerleştirilmesi 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılıyordu. Bu uygulamanın 5 yıllık sonuçları umut verici iken 10 yıllık sonuçlar oldukça başarısız idi. Bunun muhtemel sebepleri heterojen ışın dağılımı ve yüksek gradeli tümörlerin tedavisindeki olumsuz radyobiyojik etkiler olarak düşünülmüştür. Brakiterapide görüntüleme ve

uygulamadaki teknolojik gelişmeler bu tedavi yönteminin günümüzde tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır.

Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomide cerrahın amacı ilk olarak kanserin kontrolü ancak bunun yanı sıra idrar kontinansının ve cinsel fonksiyonun korunmasıdır. Radikal prostatektomi, bu operasyon ile kür sağlanabilecek ve bu kürden yararlanabilecek kadar uzun yaşam beklentisi olan hastalar için uygulanmalıdır. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen T1-T2 prostat kanserli hastalarda 5 yıl için yaklaşık %80, 10 yıl için ise yaklaşık %70 oranında biyokimyasal nüksüz takip oranları bildirilmektedir. Operasyon, alt midline karın insizyonu ile girilerek retropubik olarak uygulanabilir. Beraberin de pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Operasyona bağlı mortalite %0.05'ten azdır. Radikal prostatektomiden sonra hastanede ortalama kalış süresi 1-3 gündür (51,52). Yeni çalışmalar, T1c prostat tümörlerinde eğer Gleason skoru < 7, PSA düzeyi < 10,0 ng/mL ise pelvik lenf nodu diseksiyonunun gerekli olmadığını göstermektedir. Bazı orta riskli vakalar için de bu evrelendirme prosedürünün yapılmasının gerekmeyeceği ancak yüksek riskli olgular için hala yapılması gereken bir işlem olduğu kabul edilmektedir (53,54).

Adjuvant tedavi:

Radikal prostatektomi sonrasında T1, T2 veya patolojik olarak T3 prostat kanseri olan, pozitif lenf nodu, PSA'da yükselme saptanan ve cerrahi sınırları pozitif olan hastalar için potansiyel olarak adjuvant tedavi endikasyonu vardır. Adjuvant tedavi, RT veya antiandrojen tedavi ile tek başına ya da kombine edilerek uygulanır. Adjuvant hormonal tedavinin ne zaman başlaması gerektiği konusunda akademik çevrelerde ciddi tartışmalar ve kuşku vardır. Yalnızca nod pozitif hastaların adjuvant hormonal tedaviden yarar görebileceği bildirilmektedir.

Prostatektomi sonrası nüks olan hastaların tedavisi:

Radikal prostatektomi sonrası PSA düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük seyretmesi beklenir. Cerrahi sonrası takipte PSA'nın 0,2 ng/ml'nin üzerine

çıkması nüks olasılığını kuvvetlendirir. Bu durumda hastanın yeniden evrelendirilmesi ve yeni bir kurtarma tedavisi yönünden değerlendirilmesi gerekir. Nüks prostat kanserinde verilecek tedavi seçenekleri; RT, hormonal tedavi, klinik çalışma protokolleri veya palyatif destek tedavilerinden oluşur. Bazı vakalarda prostatektomi sonrası küçük bir benign prostat dokusunun geride kalması nedeniyle kanda ölçülebilir düzeyde PSA saptanabilir. Bu durumda her ne kadar PSA'nın 0,2 ng/ml'nin üzerinde olması nüksü gösterebilecek gerçek nüksten emin olmak için PSA'nın 0,4 ng/ml'nin üzerine çıkması beklenir. PSA artışını yorumlamak için kullanılan bir diğer yöntem PSA velositesi veya daha spesifik olarak PSA ikilenme zamanıdır. Birçok yeni çalışmada eğer biyokimyasal bir nüks tedavi edilmezse PSA ikilenme zamanının 10-12 aydan daha kısa olması erken klinik nüksü gösterdiği bulunmuştur. Nüks prostat kanserinin küratif RT'si ile ilgili şu ana kadar biriken veriler konvansiyonel konformal RT dozundan (70,2 Gy) daha yüksek bir dozda (79,2 Gy) tedavi gerektirdiğini desteklemektedir (55).

RT sonrası nüks saptanan olgular için tedavi önerileri: Küratif RT sonrası 2 yıldan sonra nüks eden prostat kanserleri için hormonal tedavi, kurtarma cerrahisi, gözlem veya klinik bir çalışmaya alınma bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Eğer hastalarda minimal yandaş hastalık, iyi bir yaşam beklentisi ve nüks prostat kanserinin lokal olduğuna dair kanıt varsa kurtarma cerrahisi bir opsiyon tedavi yaklaşımıdır. Ancak işlem öncesinde kemik sintigrafisi, BT, sistoskopi ve detaylı bilgilendirme yapılmalıdır.

Lokal İleri Prostat Kanserinin (T3-T4) Tedavisi

Lokal ileri prostat kanserli hastaların tedavisi, EBRT, androjen ablasyon tedavisi ile birlikte RT veya androjen deprivasyon tedavisi ile birlikte olan ya da olmayan radikal prostatektomiye içeren multidisipliner ve multimodal bir yaklaşım çerçevesinde yapılır.

Yeni yapılan iki çalışmanın kanıtları (RTOG 85-10 ve EORTC); tek başına RT ile karşılaştırıldığında lokal ileri veya yüksek riskli (Gleason skoru

≥ 8) prostat kanserli hastalarda EBRT ile antiandrojen tedavinin kombine verilmesinin sonuçları olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Tek başına cerrahi tedavi lokal ileri prostat kanserinde mantıklı bir seçenek olabilir. Yamada ve arkadaşları evre III prostat kanserinin düşük morbidite ve lokal nüks riskinde anlamlı bir azalma ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir. T3 hastalar için yapılan radikal prostatektomi serilerinin en büyüklerinden biri olan Mayo Clinic serisinde 1000'den fazla olgu mevcuttur. Bu seride hastaların %34'üne adjuvant tedavi verilmiş; kansere özgü 15 yıllık sağkalım %77 ve lokal nüks oranı %21 olarak bildirilmiştir. Radikal prostatektomi ve pelvik lenfadenektomiye takiben nodal metastaz saptanan 98 hasta, antiandrojen ve gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortalama 7 yıllık bir takip sonrasında gözlem kolundaki 51 hastanın 18'inin, tedavi kolundaki 47 hastanın ise yalnızca 4'ünün öldüğü bildirilmiştir (56). Nod pozitif prostat kanserli hastalarda lokal tedavinin total sağkalıma bir katkı sağlayıp sağlamadığı hakkında tartışmalar devam etmektedir. Yakın zamana kadar radikal prostatektomi yapılmadan önce pelvik lenf nodlarından yapılan örnekleme frozen patolojik incelenmesi standart bir yaklaşımdır. Frozen incelemede mikrometastaz saptanan olgularda radikal prostatektominin kontrendike olduğu kabul edilirdi. Retrospektif olsa da, büyük ölçekli Mayo Clinic verilerinin de dâhil edildiği Amerikan merkezli birçok çalışmadan elde edilen verilerde, bölgesel pelvik lenf nodlarında mikrometastazlar olmasına rağmen radikal prostatektomi yapılan hastalarda sağkalım avantajı bildirilmiştir. Bu hastalara erkenden başlanacak hormonal tedavi ile daha iyi ve daha uzun bir sağkalım sağlanabilir.

Metastatik Prostat Kanserinin Tedavisi

Sadece PSA düzeyi yükselen hastaların tedavisinde erken tedavinin herhangi bir yararı olduğuna dair prospektif bir kanıt yoktur. Bununla birlikte metastaz gelişme riski yüksek olan ve PSA düzeyi yükselen hastalar için ayrıca radyolojik olarak metastatik hastalığı kanıtlanmış olan hastalarda erken hormon tedavisinin faydalı olabileceğini ileri süren hekimler mevcuttur (57).

Metastatik hastalıkta birinci hat hormon tedavisi:

İlerlemiş prostat kanserinin birinci hat hormon tedavisi, cerrahi veya medikal olarak androjenlerin etkisinin yok edilmesidir. Böylece hastaların çoğunda PSA düzeylerinde azalma, hastalık semptomlarında düzelme ve radyolojik iyileşme sağlanabilir. Bilateral orşiektomi testosteron düzeylerini çok hızlı ve etkili bir şekilde düşürür. Medikal olarak androjenlerin etkisini yok etmek için sıklıkla lüteinizan hormon releasing hormon (LHRH) analogları (goserelin, leuprolide), LHRH antagonistleri (abarelix), nonsteroidal antiandrojenler (flutamid, bicalutamid, nilutamid) ve steroidal antiandrojenler (siproteron asetat, megestrol asetat) kullanılır. Tek başına antiandrojen kullanımının hastalık progresyonu veya sağkalım bakımından kombine tedaviye göre daha başarısız olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle antiandrojen ilaçlar cerrahi veya medikal kastrasyon ile kombine olarak kullanılır. Kombine androjen blokajı, bir LHRH analogu ile bir antiandrojen ilacın birlikte kullanılması ile yapılan tedaviyi ifade eder. Bu tedavide hem testiküler ve hem de sürrenal kaynaklı androjen üretimi baskılanır.

Dietilstilbesterol (DES): Östrojen kullanımı kimyasal bir kastrasyondur. DES, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı inhibe ederek prostat büyümesini önler. Bunun sonucunda testiküler testosteron sentezi engellenir ve plazma testosteron düzeyleri düşer. DES 3 mg/günden fazla alınırsa kardiyovasküler mortalitede anlamlı bir artışa neden olduğu için kastrasyon dozlarında kullanılabilir (58).

Ketakonazol: Yüksek dozlarda adrenal ve testiküler steroid sentezini inhibe edebilen antifungal bir ajandır. Testosteron düzeylerinde meydana getirdiği ani bir azalma, yeni tanı konulmuş olan metastatik prostat kanserli vakalar için çok yararlı olabilir. İkinci hat metastatik prostat kanserinin tedavisinde kombine androjen blokajı ile tedavi altındayken progrese olan hastalar için ketakonazol tedavisi ile %20-40'lık bir yanıt oranı beklenebilir (59).

Tedavi önerileri: Metastatik prostat kanserinin başlangıç tedavisi bireyselleştirilmelidir. Lokal tedavi sonrası izleme alınan prostat kanser vakalarında serum PSA ikilenme zamanı ve PSA nüksüne kadar geçen sürenin uzun olması, düşük Gleason skoru ve önemli komorbiditelerin eşlik etmesi durumlarında tedavi geciktirilebilir. Bununla birlikte birçok yerde metastaz ortaya

çıkan hastalara derhal tedavi başlanmaktadır. Genellikle orşiektomi veya kombine antiandrojen tedavi metastatik hastalıktan kaynaklanabilecek patolojik kırık, spinal kord basısı, üreter obstruksiyonu ve iskelet dışı metastazlar gibi komplikasyonları önlemek için tercih edilmektedir. İlk aşamada orşiektomi veya kombine antiandrojen tedaviyi genellikle bir LHRH analogu ile monoterapi takip eder. Prostat kanserinin ilk başvuru semptomu spinal kord basısı ise bu hastaların tedavisine sistemik ketakonazol ile başlanabilir.

İkinci hat hormon tedavileri: Androjen ablasyon tedavisine ilk kez başladıktan sonra elde edilen yanıtların süresi aylardan yıllara kadar değişen zamanlarda karşımıza çıkabilir. Gözlenen bu farklı yanıt sürelerinin nedeni Gleason skoru, tedavi öncesi PSA velositesi ve hastalığın yaygınlığından kaynaklanabilir. Androjen ablasyon tedavisi altında PSA düzeylerinin artmaya başlaması, hormon direnci olarak tanımlanır. Bu aşamadaki birçok hasta, yapılacak birtakım hormon tedavi manuplasyonları ile tekrar hormon duyarlı hale gelebilir. Hormon direnci başladığı zaman yapılabilecek tedavi seçenekleri; ikinci hat antiandrojen ajanlar, steroidler veya ketakonazolün kullanılmasıdır. Çeşitli hormonal tedavi yöntemleri ile hormon duyarlılığının artırılmasına örnek olarak antiandrojen tedavinin kesilmesine karşı ortaya çıkan yanıt gösterilebilir. Antiandrojen bir ilaçla yapılan tedavi sırasında PSA düzeylerinin yükselmeye başlaması nedeniyle antiandrojen ilaçları kesilen hastaların 1/3'ünde PSA düzeylerinde bir azalma ya da klinik bir iyileşme gözlenir. Bu yanıtın nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen progresif hastalıkta androjen reseptörlerinin öneminin hala devam ediyor olması bu hipotezi desteklemektedir (56,60). İkinci hat hormone tedavilerinin PSA düzeyinin düşürülmesinde ve klinik yanıt bakımından faydalı olduğu saptanmış olsa da 2. hat hormonoterapilerin herhangi bir sağkalım avantajı gösterdiğine dair bir veri yoktur.

Androjen Refrakter Hastalıkta Tedavi

Dosetaksel:

Etki mekanizması, hücre içindeki mikrotubulleri stabilize eder ve tubulin dimerlerden mikrotubulus oluşumunu artırır. Hücrede tubulin / mikrotubul dengesi bozulur ve nonfonksiyone tübüller lehine denge oranı değişir. Hücre

içinde biriken polimerize mikrotubuller DNA, RNA ve protein sentezini bozarak G2/M fazında maksimum sitotoksik etkisini gösterir. Bcl-2 ve Bcl-x gen ekspresyonunun etkilerini tersine çevirdiği saptanmıştır. Dosekselin hücre içinde birikimiyle polimerize mikrotubullerin ayrılamadığına inanılmaktadır. Proliferasyon aşamasındaki kanser hücresi, siklusun G2/M fazında arrest olur ve apoptoza yönelir (61).

Mitoksantron ve prednizon:

12 mg / m² mitoksantron + prednizon şeması tek başına prednizona göre refrakter metastatik prostat kanserinde ağrıyı azaltması, hayat kalitesinde iyileşme sağlaması nedeniyle onay almıştır. Ancak bu şemanın genel sağkalıma herhangi bir katkısı saptanmamıştır (62).

Estramustin:

Östrodiol molekülüne bağlı bir alkilleyici ajan olan estramustinin tek başına etkinliği düşük olduğu için prostat kanserinde diğer sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanılmıştır. Faz 3 çalışmalarda, estramustinin doseksel ile kombinasyonu, mitoksantron ile kombinasyonundan üstün bulunmasına karşılık doseksel prednizon kombinasyonuna üstünlüğü gösterilememiştir (63).

Kabazitaksel:

Diğer taksanlara dirençli prostat kanserinde ikinci hat tedavi olarak değerlendirilmiştir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından doseksel tedavisi ile progresyon gösteren hormona refrakter prostat kanserinin tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.(64).

Zoledronik Asit:

Prostat kaynaklı kemik metastazları, tümör depozitlerinin çevresinde kemik yapımında artış ve karakteristik olarak osteoblastik metastazlarla kendini gösterir. Bununla birlikte osteoblastik aktiviteye kemik rezorpsiyonunda ve osteoliziste bir artış eşlik eder. Bu klinik tablo bisfosfonatlarla engellenebilir.

Bifosfonatların doğrudan antitümöral etkilerinin olup olmadığını belirlemeye ve sitotoksik, apoptotik, immünmodülatör ve antianjiojenik etkilerinin

mekanizmalarını açıklamaya yönelik çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın kanser hücreleri üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamış değildir. Bununla birlikte kaspazların aktivasyonu ve mevalonat yolağının anahtar enzimi olan farnesil pirofosfat sentazın inhibisyonu ileri sürülen mekanizmalardır (65). Daha yüksek konsantrasyonlarda antiproliferatif ve proapoptotik etkileri bildirilmiştir. Günümüz onkoloji pratiğinde zoledronik asit, kemik metastazlarının engellenmesinde, kemik ağrılarının azaltılmasında ve hiperkalsemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (66). Prostat kanserinde ise zoledronik asitin kullanımı hormon refrakter prostat kanserli olgular ile sınırlandırılmıştır. Bu tedavinin hangi hastalarda kullanılıp kullanılmayacağına dair endikasyon sınırlarının belirlenmesi önemlidir. Zoledronik asitin uzun süre kullanımı ile ilgili önemli yan etkiler, böbrek yetmezliği ve mandibula osteonekrozudur (67).

Güncel Tedaviler

Prostat kanserli olgular için bazıları tek ajandan oluşan, bazıları ise kemoterapi ile kombine edilen araştırma aşamasında bir çok tedavi şeması vardır. Bunları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz.

- 1) Doksetelin konvansiyonel kemoterapotiklerle ve değişik biyolojik ajanlarla kombinasyonu.
- 2) Oral aktif platin bileşikler (satraplatin) ve epotilonlar (ixebeplon).
- 3) Diferansiyasyon sağlayan ajanlar veya antiproliferatif kromatin remodeling terapiler (vitamin D, fenilbutirat, suberoylanilid hidroksamik asid, histon deasetilaz inhibitörleri ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar).
- 4) Tümör ilişkili antijenlere karşı geliştirilen monoklonal antikolar, otolog dendritik hücre aşılı, tümör hücresi immünojenitesini arttırmak için gen transferi yaklaşımları ve T hücresi inhibitör molekülerin antikor ilişkili blokajını kapsayan immün bazlı terapiler.
- 5) Apoptozisi aktive etmek için adenovirüs ilişkili BAX over ekspresyonunu kapsayan gen terapi yaklaşımları.
- 6) Sinyal ileti yolları ve büyüme faktörlerine karşı geliştirilen yeni hedefe yönelik tedaviler (endotelin reseptör antagonistleri, epidermal growth faktör reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikolar, antisens oligonükleotitler,

reseptör tirozin kinaz inhibitörleri).

7) Matriks metalloproteinaz inhibitörleri ve integrin inhibitörleri.

8) Yeni hormonal terapiler.

Kemik metastazlarının palyatif tedavisinde RT etkilidir. Genellikle fraksiyone 30 Gy dozunda uygulanan RT, hızlı ve kalıcı bir semptomatik kontrol ve analjezik ihtiyacında anlamlı bir azalma sağlayabilmektedir (68). Çok yaygın kemik tutulumu olan ve ağrı oluşturan metastazlara sahip prostat kanserli hastalara, EBRT ile palyatif tedavi yapmak çok zor olabilir. Alternatif olarak geniş alanlı RT (vücudun yarısına RT uygulanması) veya radyoaktif izotopların sistemik verilmesi ile metastatik iskelet sistemi lezyonlarına yönelik tedavi edici dozlarda radyasyon verilebilir.

Metastatik Kemik Hastalıklarında Ağrı Yönetimi

İskelet sistemi metastazları sonucu ortaya çıkan kemik ağrısı, kanserli hastalar arasında görülen en sık kronik ağrı türüdür. Bu ağrı hastanın yaşam kalitesini ciddi bir biçimde azaltmakta ve bunun yanı sıra hiperkalsemi, patolojik kırıklar ve omurilik basısı gibi önemli ek patolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Yaklaşık olarak prostat kanserli hastaların % 65'inde semptomatik iskelet sistemi metastazları görülme oranları yüksektir. Kemik ağrısının tedavisinin aşırı zor olduğu ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiği bilinmektedir; sözü geçen bu yaklaşımda ağrı kesiciler, hormon tedavileri, bifosfonatlar, radyasyon terapisi ve sistemik radyofarmasötik tedaviler yer almaktadır. Yaygın kemik metastazı olan hastalarda, sistemik radyofarmasötikler ağrıya yönelik yardımcı bir tedavi olarak tercih edilmelidir.

Kanser hastalarının büyük çoğunluğu yaşamlarının herhangi bir evresinde ağrıdan yakınır. Bu ağrı genellikle hastalığın ilerlemiş evrelerinde ortaya çıkmakta ve hastaların yaşam kalitesini önemli bir ölçüde olumsuz etkilemektedir. Kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkan kemik ağrısı hemen tüm kanser hastalarında en sık görülen ağrı tipidir. Bu hastalıkta ortaya çıkan ağrı tipi, nöropatik, viseral ya da inflamatuvar ve artrit ağrısı gibi diğer somatik ağrılardan farklıdır. Bu ağrının ortaya çıkmasında ve ilerleme sürecinde belli özellikler vardır. Başlangıçta ağrı çoğunlukla künt ve az şiddettedir, bu ağrı zaman ilerledikçe araya akut ağrı epizodlarının eklendiği kronik bir ağrıya dönüşmeye

başlar. Bu klinik ile ilgili patoloji tam olarak anlaşılammış ve çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır (69). Tümörün indüklediği sitokinler, tümör hücresinden açığa çıkan stimulan (uyarıcı) faktörler ve direkt sinir hasarı iskelet ağrısının nedeni olarak ortaya sık olarak atılmış mekanizmalar arasındadır. Kemik trabeküllerinin ve matriksin tümöre bağlı osteolizis nedeni ile infiltrate olması da iskelet ağrısına neden olabilir. Bu bulgu, bifosfonatların, kemik ağrısı tedavisinde, bilinen osteoklastik inhibitor etkileri ile desteklenmektedir(70). Periferik sinir uç sonlanmaları tümöre yanıt olarak oluşturulan bazı maddeler tarafından tetiklenebilirler; (örneğin interlökinler, prostaglandin-E, gamma-aminobutyric acid(GABA), substance P, transforming growth factor(TGF) ve diğerleri), buna tümör hücresinin kendisi tarafından oluşturulan tümör nekrozis faktörü (TNF) de eklenmelidir. Bu sözü geçen moleküler sinyaller periferik sinir sisteminin sensitizasyonuna neden olarak allodini ve hiperaljeziye neden olur(71). Diğer olası mekanizmalar da mikrofraktürlerin oluşması, omurilik basısı, tuzak nöropatileri ve tümörün büyümesine bağlı olarak oluşan kemik zayıflamasının nedeni olduğu sinir hasarlarıdır. Ağrılı kemik metastazlarının prevalansı değişik kanser tipi/türüne bağlı olarak da farklılık gösterebilir. Genel onkolojik pratik ve deneyimler göz önüne alındığında, meme ve prostat kanserleri kemik metastazlarının %80'inden fazlasından sorumlu tutulmaktadır (72). Kemik tutulumunun saptanması solid bir tümörün ilk ve tek bulgusu olabilir ve bu durum çoğu zaman primer kaynağın saptanmasından önce ortaya çıkabilir. Prostat kanserlerinde görülen kemik tutulumunun yüksek prevalansı tüm vücut kemik sintigrafisini bu tümörlerin başlangıç evreleme işleminde altın standart durumuna getirmiştir. Kemik sintigrafisi ayrıca iskelet tutulumunun şiddeti ve yaygınlığı konusunda bilgi vermekte ve lezyonun osteoblastik, litik veya miks olduğuna karar vermemizi sağlayarak en doğru tedavinin planlanmasında aşırı önemli bir rol oynamaktadır.

Ağrılı iskelet metastazlarının uygun tedavisi oldukça komplike ve pahalı bir işlem olup kesinlikle multidisipliner yaklaşıma gerek gösterir(73). Bu yaklaşımın içerdiği öğeler; sistemik analjezikler, hormonlar, kemoterapötik ajanlar, steroidler, eksternal radyasyon, radyofrekans ablasyon, lokal cerrahi ve radiofarmasötiklerden oluşur(3)

Tablo 3: Yeterli kemik ağrısı tedavisine yönelik engeller

Yeterli Kemik Ağrısı Tedavisine Yönelik Engeller	
Neden	Müdahale
*Hastanın ağrısının küçümsenmesi	*Geçerli ağrı ölçüm yöntemleri
*Tüm ağrı tedavisi yöntemlerinin yeterince bilinmemesi	*Vizuel analog skala(VAS), opioid-ağrı günlüğü
*Hastanın ağrısını belirtmekte isteksizliği-gönülsüzlüğü	*Multidisipliner yaklaşım-algoloji-nükleer tıp radyasyon onkoloğu *Güvene dayalı hasta doktor ilişkisinin kurulması

Tablo. 3'de kemik ağrısının uygun ve yeterli bir biçimde tedavi edilebilmesini engelleyen bariyerler sunulmuştur. Bunlar arasında en sık olarak, hastanın ağrısının doktor tarafından yeterli bir biçimde tahmin edilememesi (ya da göz ardı edilmesi) , yetersiz ağrı değerlendirilmesi, tüm ağrı tedavisi yöntemlerinin yeterince bilinmemesi ve hastanın ağrısını belirtmekte isteksizliği-gönülsüzlüğü gibi nedenler yer almaktadır. Yeterli olmayan ağrı tedavisine yönelik olarak atılması gereken iki önemli adımdan biri, uygun kombine tedavi seçeneklerine daha çok önem vermek ve kanser ağrısının değerlendirilmesinde geçerliliği kanıtlanmış, güvenilir ağrı ölçütlerinin kullanılmasıdır.

Semptomatik ağrı değerlendirilmesi standart ölçüm araçlarının uygun aralıklarda uygulanması ile gerçekleştirilebilir. Klinik çalışmalarda, analjezik kullanımının standart bir biçimde kaydedilmesi ve istikrarlı ağrı ölçümleri, bilimsel çalışmalar arasındaki bulguların sağlıklı bir biçimde karşılaştırılması, kemik ağrısı tedavisinde kanıta dayalı protokollerin oluşmasını sağlayacaktır. Genelde kabul edilen görüş tek bir tedavi yönteminin tek bir hastada ağrı kontrolünü yeterli olarak

sağlayamayacağı ve çoğunlukla sistemik ve lokal tedavi kombinasyonlarının gerekli olacaktır. Günümüzde multiple iskelet metastazlarını iyileştiren tek bir tedavi yöntemi yoktur tartışılan tedavi yöntemleri semptomatik yöntemlerdir.

Kemik Ağrısının Farmakolojik Tedavisi

Metastatik kemik ağrısının tedavisinde ilk akla gelen palyatif tedavi yöntemi analjezik kullanımıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) analjezik tedavisinde 3 basamaklı yaklaşımdan oluşan bir protokol önermiştir (74). Bu protokole göre hafif ya da orta derecede ağrısı olan hastalarda, tedavide asetaminofen, aspirin ya da herhangi bir NSAİİ (non-steroid anti-inflamatuvar ilaç) kullanılması önerilmektedir. Sözü geçen bu protokole yine analjezik ilaç etkisini arttıracak adjuvan ilaçlar, ağrıyı arttıran etken ve/veya semptomların tedavisi gibi yöntemler de yer almaktadır. Ağrının rahatsız edici bir biçimde ısrarla sürmesi veya artması durumunda, NSAİİ tedaviye ek olarak kısa etkili, az potent opioidler (örneğin: kodein, hydrocodone) mutlaka kullanılmalıdır. Bu ikinci basamakta kullanılan opioidler çoğunlukla fikst dozlarda ve asetaminofen ya da aspirin ile kombine edilerek kullanılır; bu analjeziyi artırır. Asetaminofen veya NSAİİ kombinasyonlarını içeren ürünler doza bağlı toksisiteyi önlemek açısından önemlidir. Daha yüksek dozlarda opioid kullanımı gerektiğinde, 3. basamağa geçilir. Bu basamakta, opioidlerin ve non-opioidlerin farklı doz formları kullanılmalıdır; bu sayede asetaminofen veya NSAİİ'lerin önerilen maksimum kullanım dozlarının aşılması engellenebilmektedir. Esas olarak yöntem, başlangıçta uzun etkili bir opioid formülasyonunun belli saat aralıkları ile hastaya verilip çok gerekli olduğunda ek dozlarla desteklenmesidir; böyle uygulanan düzenli doz alımı, hastanın bünyesinde sabit bir ilaç düzeyinin sağlanmasına ve ağrının tekrar tekrar yaşanmamasına neden olacaktır. Süreklilik gösteren inatçı veya başlangıç döneminden itibaren orta-ağır şiddette seyreden ağrı durumunda doz giderek arttırılmalı ya da daha potent opioidler kullanılmalıdır. Bu durumda, kodein, hydrocodone gibi ilaçlar yerine daha potent opioid olan ilaçlarla (çoğunlukla morfin, hydromorphone ya da fentanyl) kullanılmalıdır. Orta ya da şiddetli ağrısı olan ve doktor tarafından ilk defa ağrı nedeniyle değerlendirilen hastalar için 2. veya 3. basamak tedavisi düşünülmelidir. Burada sözü edilen 3 basamaklı WHO yaklaşımın, eğer doğru ve disiplinli bir biçimde kullanılması durumunda, hem ucuz olduğu hem de % 80-90 oranında ağrıyı azalttığı kanıtlanmıştır(75)

Analjezik kullanımının en önemli sınırlılıkları doza bağlı olarak ortaya çıkan bulantı, kabızlık, sersemlik, konfüzyon ve disfori gibi yan etkilerdir (76,77). Tüm bu yan etkiler bazen o kadar şiddetli olur ki hastanın fonksiyonunu ve yaşam kalitesini ağrıdan da çok olumsuz etkileyebilir. Bunlara ek olarak, opioid kullanımı bazı hastalarda tolerans gelişmesi, bağımlılık, immünosupresyon ve hiperaljezi gibi çok olumsuz etkilere neden olabilmektedir (78,79)

Ağrı Kontrolünde Eksternal Radyoterapi

Kemik metastazları açısından RT'nin primer terapötik hedefleri, ağrı ölçüm skorları ile kanıtlanmış azalan ağrı, ağrı kesici kullanımının azalması ya da sona ermesi, ambulasyonda ilerleme ve yük çeken kemiklerde kırık riskinin azalmasıdır. Her ne kadar radyasyon sonrası ağrı azalması ile ilgili mekanizma tam olarak anlaşılammışsa da, ileri sürülen hipotez kemikteki tümör hücrelerinin ortadan kalkması ile osteoblastların iyileşme sürecini gerçekleştirdiğidir (80). Radiation Therapy Oncology Group tarafından gerçekleştirilen büyük çok merkezli randomize çalışmalar kemik metastazları için RT uygulanan hastaların tedavinin başlangıcından sonraki 10-14 gün arasında %80-90 oranında tam ya da kısmi ağrı azalması yaşadıklarını göstermiştir(81). Prostat kanseri gibi yavaş proliferen olan metastazlı hastalar tedaviye daha hızlı yanıt verebilmektedir. Total olarak ağrı azalması yaşayan hastaların oranı 3 ayda % 90'a ulaşabilmektedir. Ağrı azalması genellikle kalıcı olup, hastaların % 70'i tedavi edilen bölgede tekrar ağrı yaşamamaktadır. Lokal ağrının 1 yıl boyunca tamamen geçmesi hastaların yaklaşık üçte ikisinde gözlenmiştir. Ağrının tam olarak geçmesi lokalize metastazların akciğer kanserli hastalardan ziyade daha çok meme ve prostat kanserinden kaynaklanan metastazlı hastalarda gerçekleştiği gözlenmiştir.

Tüm bu bazı olumlu verilere karşın RT yaygın multifokal metastazlarda sınırlı bir kullanıma sahiptir. Her ne kadar lokal ya da total vücut radyasyonu zaman zaman kullanılabilen ise de, verilebilecek total doz bazı ciddi komplikasyonlar nedeni ile kısıtlanmaktadır. Bu ciddi komplikasyonların başlıcaları; yüksek şiddetli kemik iliği supresyon riski ve bunun indüklediği kontrol edilemeyen kanamalar, enfeksiyonlar ve pansitopenidir. Ayrıca bu tedavi sırasında hastaların hospitalize edilmesi ve yoğun destekleyici bakım görmeleri gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, hastaların % 80'inin ardışık olarak uygulanan tüm iskelet radyasyon tedavisine

başarılı yanıt verebildiklerini bildirmektedir (82). Bu ardışık tedavide 6-7 Gy tek bir fraksiyon olarak vücudun üst ya da alt bölgesine uygulanmakta, bunu takiben 6-8 Gy ikinci bir doz vücudun geri kalan bölgesine 4-6 hafta sonra tekrarlanmaktadır(82). Bu tedaviye 24-48 saat gibi kısa sürede yanıt alınabilmekle birlikte, radyasyon uygulanan alana bağlı olarak hastaların % 60'ında komplikasyonlarla (ishal, bulantı, lenfödem, yorgunluk, radyasyon pnömonisi, saç dökülmesi vb) karşılaşılmaktadır (3,83).

Ağrılı kemik metastazları için çok sayıda tek bölümden veya bölümlerden oluşan tedavi protokolleri vardır. Fraksiyone tedavi ile tek tedavilerin sonuçlarının değerlendirildiği çoğu prospektif randomize çalışmada, esas olarak 8 Gy olmak üzere tek fraksiyon tedavilerinin çeşitli fraksiyone tedavilere oranla en azından eşit etkiye sahip olduğu bildirilmiştir(84). Tek fraksiyon tedavisinin hasta açısından daha konforlu ve uygun olma gibi bir avantajı vardır. Bu tedavi uygulamasının sıklıkla tekrar edilme gerekliliği gibi de bir dezavantajı bulunmaktadır.

Hormonlar ve Bifosfonatlar

Prostat kanseri çoğunlukla hormon reseptörlerini eksprese etmekte ve optimal hormon ortamında proliferasyon olmaktadır. Özellikle testosteron gibi seksüel hormonlar bu hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde hayati bir rol oynamaktadır. Bu bilimsel kanıta dayanarak, sözü edilen bu hormonların etkilerinin azaltılması ve/veya bloke edilmesine yönelik stratejiler bu tümörlerin tedavisinde zamanla başarı ile kullanılmıştır. Tümörlerin bu hormonlara duyarlı olması düşünülerek leuprolide gibi anti-hormonal ilaçlar, orşiektomi veya kastrasyon gibi yöntemler ağrının giderilmesi amacı ile başarı ile kullanılmıştır. Hormon reseptör-pozitif prostat kanserli hastaların %70'i, hormon tedavisi başlandıktan sonra daha iyi olduklarını belirtmişlerdir(85,86). Ancak ne yazık ki bu strateji yetersiz kalmış ve hastalık sürecinde bu tümörler hormonlara karşı direnç geliştirerek daha da ilerlemiş ve ağrılar yeniden ortaya çıkmıştır.

Bifosfonatlar, sistemik tedavinin başka bir kategorisini oluştururlar. Bu ajanlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik resorpsiyonunu engellemekte ve bu etkilerini seçici olarak kemikte aktif metabolizmanın olduğu bölgelere bağlanarak gerçekleştirmektedirler. Bifosfonatlar ayrıca osteoblastik diferansiyonu uyararak kemik oluşumuna ve kemiğin iyileşmesine de katkıda bulunurlar. Multiple plasebo

kontrollü çalışmalar, bu ajanların kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkan iskelet ile ilgili patolojilerin (malignite hiperkalsemisi, patolojik kırıklar ve omurilik basısı gibi) riskini azaltıcı etkisi olduğunu göstermiştir (87).

Pamidronate ve zolendronik asit 2. ve 3. jenerasyon nitrojen içerikli bifosfonat formülasyonları olup, metastatik kemik ağrısı tedavisinde kullanıma girmiş ajanlardır. Bu iki ilaç da kanserli hastalarda, morbiditeyi ve iskelet komplikasyonlarını azaltıcı kapasiteye sahip ilaçlar olarak bildirilmiştir(88). Zolendronik asit ayrıca, ağrının da içinde olduğu iskeletsel morbiditede, ve metastazlı prostat kanserli hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı yararlı olduğu kanıtlanmış tek ajandır (89). Zoledronik asit ile tedavi edilen prostat kanserli hastalarda yapılan yeni bir çalışmada, hastaların % 75'inde kemik ağrılarındaki azalma ile C-telopeptide düzeylerinin değişimi arasında ilişki bulunmuştur(90).

Bifosfonat tedavisinin yan etkileri çoğunlukla hafif ya da orta düzeydedir. İntravenöz yolla yapılan bifosfonat tedavilerinde en sık görülen yan etkiler akut faz reaksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kendiliğinden geçici semptomlardır (örneğin: hafif ateş, artralji ya da miyalji ve tipik olarak, ilk infüzyondan 24 saat sonra başlayan ve 48 saat süren artmış kemik ağrısı). Bu klinik tablo ya da semptomlar, 2. veya 3. infüzyondan sonra azalır ya da ortadan kalkar. Seyrek görülmekle birlikte böbrek yetmezliği, intravenöz bifosfonat tedavisinin potansiyel ciddi yan etkilerinden biridir. Çene kemiği osteonekrozu (avasküler ya da aseptik nekroz) başta zoledronik asit ve pamidronate gibi sadece IV yolla yaygın kullanılan bifosfonatlarda akılda tutulmalıdır (91).

Günümüzde oluşan klinik kurallar konsensusuna göre, bifosfonat tedavisi, malign hiperkalsemi ve genel olarak radyografik olarak saptanan aşırı kemik kaybı ve/veya kemik yıkımının olduğu durumlarda tedavide önerilmektedir. Bu, çoğunlukla kemik ağrısının veya iskelet sistemi komplikasyonlarının başlamasından sonra geçerlidir. Bu ajanlar, tüm vücut kemik sintigrafisinde saptanan asemptomatik osteoblastik lezyonlar için önerilmemektedir.

Kemiğe Hassas Radyofarmasötiklerle Hedefe Yönelik Sistemik Radyonüklid Tedavi

Güncel klinik pratikte, sistemik radionüklid terapisi ağrılı kemik metastazlarında etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir(3,92,93). Kemiğe hedeflenmiş ajanlar olarak da adlandırılan bu ajanlar son yıllarda hem onkolojik hem de non-onkolojik hastalıklarda giderek kabul görmektedir. Ancak, radionüklid terapi gerek onkoloji gerekse nükleer tıp alanlarında çalışan uzmanlar tarafından seyrek olarak tercih edilen bir tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir.

Ağrılı kemik metastazları tedavisinde ilk kullanıma giren kemiğe yönelik radiofarmasötikler; Fosfor-32 (P-32)nin radyoaktif izotopları ve Sr-89'dur. Bu elementler, normal bir kemiğe oranla 2-25 kez daha büyük bir oranda osteoblastik kemik metastazları bölgelerine ulaşmakta ve seçici olarak bu bölgelerde toplanmaktadır. 1980'li yıllardan sonra P-32'nin klinik kullanımı azalarak yerini giderek Sr-89 ve yeni alternatiflere bırakmaya başlamıştır; bunun olası bir nedeni yüksek enerji kaybına bağlı olarak miyelotoksisitenin daha da artması; ve dokuda beta partikül oranının uzun süre kalıcı olmasıdır (94). Kansere bağlı kemik ağrısının azaltılması amacıyla daha etkili farmakokinetiğe sahip yeni beta yayıcı izotoplar geliştirilmiştir

Sm-153, Re-186 ve Re-188, kemiğe yönelik yeni radyoizotoplar olarak kategorize edilir (94,95). Bu elementler ağrılı kemik metastazları tedavisinde geniş bir biçimde araştırılmıştır. Sm-153 kullanımına ABD ve Avrupa'da 10 yılı aşkın bir süredir izin verilmiş; öte yandan Re-186 kullanımına sadece Avrupa'da onay verilmiştir. Re-188 ise henüz üzerinde araştırmalar devam eden bir element olup, bir jeneratörden elde edilebilme özelliği ile ilerisi için ümit veren bir elementtir (95,96).

Her ne kadar tüm beta yayıcı izotoplar fiziksel özellikleri açısından önemli farklılıklar gösterse de, yapılan klinik çalışmalar bu elementlerin ağrı kesmeye yönelik klinik etkilerinin hemen hemen aynı olduğunu göstermektedir. Öte yandan, bu radyoizotoplara yönelik klinik deneyim ve veriler arasında sayı olarak farklar bulunmaktadır; Sm-153, Sr-89, ve Re-186 ile ilgili yapılan çalışma sayısı Re-188 ile ilgili çalışmaların en az iki katı sayıdadır. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, sözü geçen bu ajanların kullanabileceği yeni endikasyonları ortaya çıkarmaya

başlamıştır; bunlar arasında başlıcaları, hemofilik artropatide radyoizotop tedavisi (97), akut lösemide kemik iliği transplantasyonundan önce kullanım (97) ve farklı tümörlere karşı işaretli antikörlerle yapılan radyoimmünoterapidir (97). Ağrı palyasyonunda kullanılan radyonüklidlerin fiziksel özellikleri Tablo-4 de sunulmuştur.

Tablo 4: Ağrı Palyasyonunda Kullanılan Radionüklidlerin Fiziksel Özellikleri

Radionüklid	Yarı ömür (gün)	Maksimum Enerji (MeV)	Ortalama Enerji (MeV)	Maksimum ulaşma mesafesi (mm)	Gama emisyonu (keV)
P-32	14.3	1.7	0.695	8.5	yok
Sr-89	50.5	1.4	0.583	7	yok
Re-186	3.7	1.07	0.362	5	137
Re-188	16.9	2.1	0.764	10	155
Sm-153	1.9	0.81	0.229	4	103

Kemik Ağrısı Tedavisinde Radyonüklid Terapi İçin Endikasyonlar

Sr-89 chloride, Sm-153-lexidronam, ve Re-186-etidronate'ın IV enjeksiyonları kansere bağlı kemik ağrısı tedavisi için değişik ülkelerde izin/onay almıştır. Kemik ağrısının osteoblastik veya mikst kemik metastazları ile birlikte olması; yine bunun yanısıra tedaviden önceki en az 8 hafta içinde tüm vücut kemik sintigrafisi ile saptanmış ağrılı osteoblastik lezyonlarının olması tedavi planlamada önemlidir (93,98,99). Hasta tarafından tarif edilen ağrının sintigrafideki osteoblastik aktivite artışı ile uyum göstermesi şarttır. Kemik hedefli radyoizotopların genellikle hastalığın ilerlemiş döneminde oluşan yaygın kemik metastazlarının tedavisi için bekletilmesi ve onların tedavisi için kullanılması fikri hakim olsa da, bu ajanlar erken metastatik dönemde tedaviye yanıtı arttırmak amacı ile, hastalıkların erken evrelerinde de kullanılmalıdır(100). Radionüklid tedavi endikasyonu olan hastaların büyük çoğunluğu kemoterapi ya da diğer analjezik tedavilerden yarar görmemiş hastalardır. Bu hastaların çoğu tedaviyi engelleyen yan etkilerle karşılaşmıştır ya da RT için uygun aday değildir.

Sistemik radyonüklid tedavinin son çare olduğu paradigmasından bilimsel olarak kaçınılmalıdır. Bu tedavinin hastalığın erken evrelerinde kullanılmasının kemik ağrısı tedavisinde ve metastazlarda güvenilir bir yol olduğu kanıtlanmıştır (101). Bir çok yanlış kanının aksine, hastalar erken tedavi gördüklerinde, ileride sistemik kemoterapi veya RT tedavisi alabilirler. Uygun radyofarmasötik seçimi, esas olarak hastalığın yayılma durumuna, kemik iliği rezervlerine ve yaşadığı ülkedeki ilaç endüstrisinin durumuna bağlıdır. Tüm kullanımı onaylanmış radyoizotoplar biyofiziksel ve farmakokinetik profillerindeki farklara rağmen birbirleri ile kıyaslanabilecek yakın etkilere sahiptir (80,92)

Hasta Seçimi ve Kontrendikasyonlar

Hastada daha önce var olan sitopeni göreceli komplikasyon oluşturur; bunun başlıca nedeni radyofarmasötiklerin miyelotoksisite etkileridir. Bazı durumlarda, kemik iliği iyileşmesinin spontan olarak oluşması ya da hastanın stabilize olması sürecinde hastayı korumak amacı ile terapiden önce veya sonra kan transfüzyonu ya da colony-stimulating growth factors (CSGF) tedavisi uygulanabilir (92,102,103). Son yıllardaki klavuzlar sunulan kan değerlerini doz ayarlama nedeni olarak önermektedir(hemoglobin 9 mg/dL, beyaz hücre sayımı 3500, ve trombosit sayımı 100.000). Bu değerlerin terapiden önce stabil olması gerekmektedir. Hastalarda, kronik disemine intravasküler koagülasyon (DIC) tanısı ekarte edilirse, daha düşük kan değerlerine karşın tedaviye bazen alınabilirler. Hatta bazı özel durumlarda beyaz küre 2400, trombosit 60.000 olan hastalar sistemik radyonüklid tedavi alabilirler (98).

Kemik iliği tutulumu tek başına, kan sayımları ileri derecede düşük olmadıkça, kontrendikasyon olarak kabul edilmemelidir. Çoğunlukla, sintigrafi yardımı ile ortaya konan kemik iliği tutulum şiddeti ya da “superscan” görünümü kemik iliği rezervi hakkında bilgi verir ve rölatif olarak tedavi için kontrendikasyon kararı verdirebilir. Bu hastalar küçük dozlarla ya da fraksiyone küçük dozlarla tedavi edilebilirler.

Bu ajanların plazma klirensi renal fonksiyonlara bağlıdır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalar (GFR <30 mL/dakika) yüksek miyelotoksisite riski nedeni ile radyofarmasötik tedavisine almamalıdır. Diyaliz tedavisi gören hastalar ile ilgili yeterli klinik veri olmamakla birlikte, kontaminasyon riski ve diyaliz ünitesinin

radyasyona maruz kalması gibi nedenlerle yine kontrendikasyonlar arasında yer alır. Varılan konsensusa göre, orta derecede böbrek yetmezliği (GFR > 30 ve < 50 mL/dakika) olan hastalarda doz % 50 azaltılmalıdır. Sm-153-lexidronam ve Re-186-etidronate gibi radyofarmasötikler her ne kadar bilimsel çalışmalar açısından kesin güvenilir sayılmasa da nispeten tercih edilebilir ajanlardır.

Hastanın ağrıdan kurtulmasının başlaması, günler ya da haftalar içinde gerçekleşir; bu süre metastatik kemik hastalığının yayılımına /şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Genel olarak, yaşam beklentisi 4 haftadan daha az olan hastalarda, etkinin gecikebileceği düşüncesi ile radyonüklid tedavi pek tavsiye edilmez. Hasta seçim kriterleri ve kotrendikasyonlar Tablo 5'de sunulmuştur. % 10-15 hastada flare yanıtı bildirilmiştir. Bu yanıtta, erken birkaç haftada ağrının artması sitokin salınımına bağlanmıştır. Bu tabloda steroid ve analjeziklerin geçici yararları olabilir.

Tablo 5: Radyofarmasötiklerle Tedavi Öncesi Gerekli Hasta Bilgileri ve Kontrendikasyonlar

Klinik ve Görüntüleme

8 hafta içinde pozitif sintigrafi bulgusu

Ağrılı bölgeler ve osteoblastik lezyonlar arasında pozitif korrelasyon

Analjeziklere ve analjezik komplikasyonlarına karşın şiddetli ağrı

Lokal XRT ile kontrol için uygun aday olmamak

Son 4-12 haftada geniş alan XRT veya kemoterapi olmaması

İnkontinans: üriner kateter uygulanmalı

Yaşam beklentisi 4 haftadan fazla ise bilgilendirilmiş onam alınmalı

Laboratuvar

Hemoglobin >9.0 mg/dL

Beyaz küre >3500/dl

Nötrofil >1500/dl

Trombosit > 100.000/dL

Glomerüler filtrasyon oranı > 50 mL/dakika

Kontrendikasyonlar

Glomerüler filtrasyon oranı <30 mL/dakika veya diyaliz

Omurilik basısı: RT gerektirir

Yaygın kemik iliği tutulumu: düşük kan sayımları veya "superscan"

Radyofarmasötiklerin Etkisi Fiziksel ve Biyolojik Özellikleri

Strontium-89 Chloride

Strontium kalsiyum gibi iki değerli bir katyon olup, IV enjeksiyon sonrası kemikteki hidroksiapatit içine girerek birleşmektedir. Sr-89-chloride (Metastron; GE Healthcare Global, Bucks, UK) kemik ağrısında FDA tarafından onaylanmış olan ilk radyofarmasötik ajandır. Yarı ömrü 50.5 gündür. İçindeki beta partikülleri terapötik etkisinden sorumlu olup yumuşak dokular içine 6-7 mm, kemiğe ise 3-4 mm penetrasyon yeteneğine sahiptir (104). Hastalara Sr-89 uygulamasından sonra diğer kişiler için radyasyon riski olmadığından, tedavi polikliniklerde ayakta gelen hastalara uygulanabilir. Sr-89'un farmakokinetiği ile yapılan çalışmalarda değişik plazma klirensleri (1.6-11.6 L/d) ortaya çıkmış ve normal iskelete sahip sağlıklı kişilerde enjeksiyondan sonraki 90 günde total vücut retansiyon oranları % 20 olarak bulunmuştur. Aynı kişide osteoblastik lezyonlarda normal kemiğe oranla 5 kat daha fazla tutulum olduğu ve retansiyon oranının daha uzun olduğu gözlemlenmiştir(72,105) Sr-89-chloride'in standart önerilen dozu 4 mCi (148-150 Mbq) dir. Osseöz hastalık sürecinde radyofarmasötik ajanlarla tedavinin erken başlatılmasının ağrısız dönemi uzatacağı ve başta opioidler olmak üzere diğer tedavi girişimlerinin hastalığı geciktirebileceği bildirilmiştir.

Rhenium-186 HEDP

Her ne kadar Re-186 hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP) ilk olarak University of Cincinnati (MDS Nordion, Ottawa, ON, Canada) tarafından üretilmiş olsa da, ABD'de klinikte kullanılmamaktadır. Bununla birlikte ağırlı durumlara ilişkin patolojilerde Avrupa'da çok yaygın olarak çalışılmış ve oldukça sık olarak kullanılmaktadır (106,107) Bu ajan Re-185 in irradiasyonu ile üretilmektedir. Ajan Tc 99m'ye benzer kimyasal özellikler göstermekte ve bu özelliği ile HEDP ile kolaylıkla kompleks oluşturarak göreceli yüksek radyonüklid ve radyokimyasal saflığa ulaşabilmektedir. Re-186 HEDP 89.3 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve beta partiküllerin 1.07MeV emisyonu vardır; 137 keV gama emisyonu ve yıkılımı sayesinde kemik sintigrafilerinde Tc-99m metylen'e çok benzeyen bir biçimde

vücutta dağılarak görüntüleme olanağı sağlamaktadır(108). Re-186 kandan başlıca renal yolla olmak üzere hızla temizlenir (plazma yarı ömrü 41 saat).

Rhenium-188 HEDP

Son on yıl içinde Re-188 (Oak Ridge National Laboratory [ORNL], Oak Ridge,TN) farklı terapötik uygulamalarda klinik açıdan önemli bir ilgi odağı oluşturmuştur. Bu uygulamalar arasında kemik ağrısı tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Bu klinik ilginin nedenleri arasında maddenin kolay ve düşük maliyet ile elde edilmesi önemli bir yer tutar(95). Re-188, kemik ağrısı tedavisi için HEDP gibi difosfat ligandlarla; intraarteriyel tümör embolizasyonu için lipiodol ile (109,110)ve radyoimmünoterapi için antikorlarla (111,112,113) kompleksler oluşturabilir. Re-188 HEDP' nin biyodistribüsyon ve klinik karakteristikleri Re-186 HEDP ile kıyaslanabilir özelliktedir. Ancak Re-188 HEDP kemiğe hassas ajanlar arasında en yüksek beta enerji (maximum of 2.12 MeV) yayma özelliğine sahiptir. Bu element aynı zamanda yüksek enerjili beta partikülleri sayesinde kemikte en fazla penetrasyon yeteneğine sahip (10.4 mm) elementtir. Aktivitesinin üçte birden fazlası 8 saat içinde idrarla vücuttan atılmaktadır. 155 keV gama emisyon özelliği de vücudun görüntülenmesi için yeterlidir.

Samarium-153 Lexidronam

Sm-153 lexidronam (Quadramet; Cytogen Corp, Princeton,NJ) ABD kanser merkezlerinde kemik ağrısı kontrolü için sıklıkla kullanılan bir radyofarmasötik ajandır.Sm-153, samarium-152 oxid'in nötron irradiasyonu ile oluşturulur. Samarium-152 oxide'in irradiasyonundan sonra ethylenediaminetetramethylene phosphonic asidin kalsiyum tuzları (EDTMP) ile kompleks oluşturulması son ürünün (¹⁵³Sm-EDTMP) ortaya çıkmasını sağlar. Sm-153 beta parçacıkları (E_{max}640, 710, and 810 keV) yayan bir radyonükliddir; maksimum enerjisi 0.81 MeV olup fiziksel yarı ömrü 46.3 saattir ve sudaki ortalama penetrasyon oranı 0.83 mm dir (102). Saflığı pratikte % 100 olarak bilinir. Beta yayımına ek olarak % 28 oranında 103.2 keV gamma ışını emisyonu bu ajanın görüntülemeye kullanılmasını sağlar .

Sm-153-EDTMP'nin oluşturduğu kompleks hidroksiapatite bağlı olarak seçici bir biçimde iskelet dokusu içinde birikir. Bu iskelet dokuları kemik döngüsünün yüksek olduğu bölgelerdeki kemik dokularıdır. Sm-153'ün total iskelet dozu daha önceden öngörülememekte ve osteoblastik aktiviteye göre % 15 ile 95 arasında değişebilmektedir. Kemik metastazları sağlam kemik dokusuna oranlandığında 5 kat daha fazla Sm-153 içermekte ve böylece komşu yakın malign hücreler selektif olarak daha fazla radyasyona maruz kalmaktadır. Sm-153, 5.5 dakikalık yarı ömrü ile kandan kısa bir sürede uzaklaşmakta ve uygulamadan sonra verilen dozun %1 'i bir saat dolaşımında kalmaktadır. Esas olarak atılım üriner sistem yolu ile olmakta ve 6 saat içinde tamamlanmaktadır.

Sm-153 lexidronam'un güncel standard dozu IV olarak 1mCi/kg'dir. Bu doz hem güvenilir hem de etkili doz sınırları içinde kabul edilmektedir; normal hematolojik sayımları olan hastalarda hafif reversible kemik iliği supresyonu görülebilir.

Radyofarmasötikler ve Kemoterapi

Kemosensitizasyon, her hangi bir radyasyon terapisinin etkisini arttırmak için kullanılan ve iyi bilinen bir yöntemdir. Kemoterapinin sitotoksik etkisi tümör hücrelerinin radyasyona bağlı hasarına zemin hazırlamakta ve bu yolla kemiğe hassas radyofarmaötiklerin toplam etkisini arttırmaktadır.

Güncel klinik pratikte, kemoterapi ile kemiğe hassas radyofarmasötiklerin kombinasyonu önerilmemektedir. Bunun yerine, (deneysel bir çalışma olmaması şartı ile) kombine tedavilerin antitümör etkisinin araştırılması için miyelosupresif kemoterapinin Sr-89, Sm-153, veya Re-186 uygulamasından en az 4 hafta önce kesilmesi ve bu kesinti halinin 6-12 hafta sürdürülmesi gerekmektedir (92,114)

Radyofarmasötikler ve Bifosfonatlar

Literatürde kemiğe hassas ajanlarla bifosfonatların birlikte kullanımı ile bilgiler çelişkilidir. Bu konuda ortaya atılan hipoteze göre, iskelet ve hidroksiapatit kristallerinin yüzeyinde radyofarmasötiklerle bifosfonatlar arasında kompetitif karşılıklı bir ilişki oluşarak her iki ajanın da tutulumunun olumsuz etkilenebilme olasılığı söz konusudur. Elimizdeki verilere göre, bifosfonatlarla kemiğe hassas ajanlar arasında biyolojik açıdan bir yarışmanın varlığına ilişkin kanıt yoktur ve bu maddeler beraber kullanılabilirler.

Uygulama, Önlemler, Toksisite ve Takip

Kemik ağrısı tedavisinde radyofarmasötiklerin kullanımının hastalar, uygulayıcı personel ve yakın ilişkideki akrabalar için güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Radyasyona karşı alınacak önlemler tedavide kullanılan radyoizotopun özelliklerine göre değişkenlik gösterebilir. Hastaların tedavi eden doktor tarafından temel önlemler açısından uygun bir biçimde eğitilmelerinden sonra, radyasyona bağlı riskler büyük ölçüde minimize edilebilmektedir. Hastalar için başlıca öneriler kontamine ortak kullanılan tuvaletlerden kaçınmaları, inkontinansı varsa enjeksiyondan uygun bir zaman önce mesane kataterizasyonu (Sr-89 4 gün, Re-186 2-3 gün ve Sm-153 24 saat) ve enjeksiyondan sonraki en az bir hafta cinsel ilişkiden kaçınmalarıdır. Uygulamayı üstlenen doktor muhakkak hastadan bilgilendirilmiş onam almalıdır. Radyofarmasötiğin hesaplanmış dozu hastanın hastaneye yatmasına gerek olmadan (ayaktan) uygulanır. Enjeksiyon 1-2 dakika içinde periferik intravenöz yolla yapılır ve daha sonra 10-20 ml serum fizyolojik kullanılır. Enjeksiyon sonrası hastalar, nadir görülen enjeksiyon reaksiyonları ya da her hangi bir yan etkinin monitorizasyonu amacı ile 4-6 saat Nükleer Tıp bölümünde bekletilmelidir. Enjeksiyon sonrası kemik sintigrafisi ile tümörün büyüklüğü, radyofarmasötiğin dağılımının gösterilmesi ve doz hesaplamaları uygun olacaktır.

Radyofarmasötiklerin toksisite profilleri birbirine benzerdir. % 10 oranında gelişebilecek ağrı alevlenmeleri hakkında hasta uyarılmalıdır; bu durum kullanılan ajan ile değişiklik göstermez, enjeksiyondan sonraki ilk 72 saat içinde ortaya çıkabilir ve çoğunlukla hafif olup kendiliğinden geçicidir. Kemik metastazlarının servikal omurgayı tuttuğu durumlarda çok küçük bir olasılık da olsa omurilik basısı olabilir ve bunun için profilaktik kortikosteroid kullanımı göz önünde tutulmalıdır. Özellikle trombosit ve beyaz kürelerin etkilendiği geçici miyelosupresyon beklenen ve sık görülen bir durumdur. Miyelosupresyon süresi çoğunlukla Sr-89 için 12-16 hafta, Sm-153 ve Re-186 için 3-5 haftadır. Şiddetli kemik iliği toksisitesi hastanın düşük kemik iliği rezervleri ve daha önce alınmış kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Çoğu hastada kan sayımı düzeyleri 3 ay içinde başlangıç değerlerine geri döner. Hasta daha önce hiç kemoterapi görmemişse bu süre daha da kısalabilir. Hastalar onkologları tarafından kan tablosu açısından tedavi sonrası ilk 6 hafta her hafta takip altında tutulmalıdır (92,93,98)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına Kasım 2011 ve Aralık 2012 tarihleri arasında Sm-153 lexidronam tedavisi verilmek üzere başvuran hormon dirençli prostat kanserli ağrılı metastatik kemik hastalığı olan 10 hasta çalışmaya dahil edildi (ortalama yaş=69±6.26 yıl)

Retrospektif olarak hastaların tüm verileri değerlendirildi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.02.13 tarih ve 20478486-51 no.lu karar numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Hastalarımız bir veya birden fazla bölgede ağrılı kemik metastazı mevcut olan, opioid analjeziklere yetersiz yanıt veren ve kemik sintigrafisinde osteoblastik metastazları görülen olgulardı.

Çalışmamıza analjezik kullanımına rağmen oluşan dirençli kemik ağrısı, kemik sintigrafisinde ağrı bölgesinde metastatik tutulumu olan, yaşam beklentisi 3 aydan fazla, hematolojik parametreleri uygun, böbrek fonksiyonları normal hastalar dahil edildi.

Çalışmaya 6 hafta içerisinde sistemik kemoterapi ve lokal radyoterapi alan hastalar, 8 hafta içerisinde radyonüklid tedavi gören hastalar, patolojik kırıkları olan ve omuriliğinde kompresyon belirtisi olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların kemik iliği rezervleri yeterli düzeydeydi (hemoglobün>10g/dl, WBC>4.5x10⁹/L ve trombosit>100x10⁹/L).

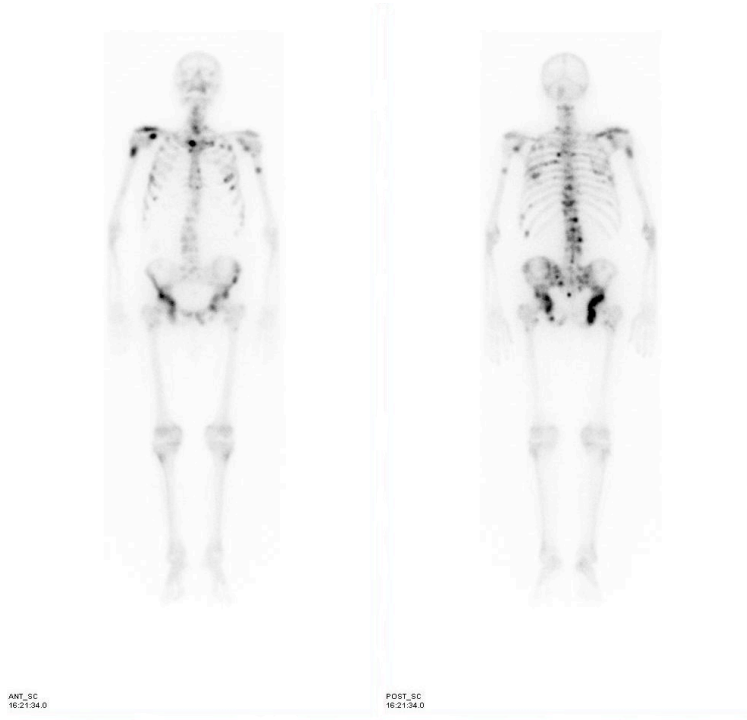
Tedavi öncesinde tüm olgulara tüm vücut kemik sintigrafisi çekildi. Tc-99m hidrosietilen difosfonat (HDP, Mallinckrodt, Holland) kiti, 10 ml'lik cam şişe içinde intravenöz enjeksiyon ile kullanıma uygun, steril, apirojen liyofilize hazır kitler şeklinde sağlandı. Her bir vial oda ısısında 150-200 mCi (5550 – 7400 MBq) Tc-99m ile işaretlendi. Her hastaya 20 - 25 mCi (740 – 925 MBq) Tc-99m HDP enjekte edildi. Hastaların hidrasyonu 1.5 litre su içirilerek sağlandı. Görüntüleme öncesi hastaların mesaneleri boşaltıldı. Görüntüleme (Infinia, GE, Tirat Hacermel, Israel) radyofarmasötik enjeksiyonundan 2-4 saat sonra yapıldı. Her hastaya

anterior ve posterior tüm vücut görüntüleme, gerektiğinde ilgili alanlarına yönelik statik görüntüleme yapıldı. Tüm vücut görüntüleme 1024 x 512 matrikste, 1 zoom kullanılarak, yaklaşık 20 dakikada elde edildi. Statik görüntüler 256x256 matrikste, 1 zoom ile, 5 dakika süreyle çekilmiştir (Resim 1).



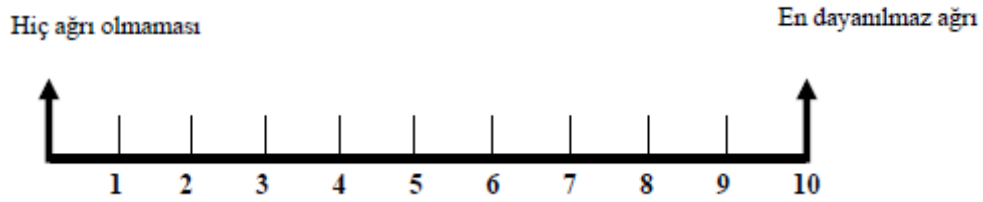
Resim 1: Tedavi öncesi tüm vücut sintigrafisi

Hastalara tek doz bolus infüzyon şeklinde Sm-153-etilendiamintetrametilfosfonik asid (EDTMP) (Quadramet, CIS bio international, France) tedavisi uygulandı (37MBq/kg). Tedavi sonrası 4.saatte tüm vücut görüntülemesi yapıldı (Resim 2).



Resim 2: Tedavi sonrası 4.saat tüm vücut görüntüleri

Hastalar flare fenomeni nedeniyle ağrılarında ilk hafta (özellikle ilk 3 gün) artış olabileceği ve ağrıları olması durumunda analjezik kullanabileceklerine dair bilgilendirildi. Her hastaya ayrıntılı ağrı sorgulaması (ağrının yeri, süresi, yayılımı, niteliği) yapıldı. Ağrı şiddetleri vizuel analog skala (VAS; 0=ağrı yok, 10=dayanılmayacak kadar şiddetli) ile değerlendirilerek kaydedildi (Şekil 1).



Şekil 1: Vizuel analog skala

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. haftadaki ağrı skorları, kemik alkalen fosfataz (ALP), PSA ve tedavi sonrası ortalama yaşam süreleri takip edildi.

Sm-153 uygulaması sonrasında hastalarımıza ait hematolojik parametreler ilk 6 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere Common Toxicity Criteria Adverse Event 3.0 Criteria (CTCAE 3.0 kriterleri) kullanılarak değerlendirildi (Tablo 6).

Tablo 6: Common Toxicity Criteria Adverse Event 3.0 Criteria (CTCAE 3.0 kriterleri)

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hemoglobin g/dL	>10.0	<10.0	<10.0–8.0	<8.0 – 6.5	<6.5	Death
WBC/L	>3.0x10 ⁹	<3.0x10 ⁹	<3.0–2.0x10 ⁹	<2.0 – 1.0 x 10 ⁹	<1.0x10 ⁹	Death
PLT/L	>75.0x10 ⁹	<75.0x10 ⁹	<75.0–50.0x10 ⁹	<50.0–25.0x10 ⁹	<25.0x10 ⁹	Death

IV. BULGULAR

Hastalarımızın demografik, klinik ve biyokimyasal verileri Tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta popülasyonumuzdaki demografik, klinik ve biyokimyasal veriler

Hasta sayısı	10
Ortalama yaş	69±6.26 yıl
Prostat kanseri hastalık süresi (ortalama)	33.6 ay
RF tedavi öncesi hormon tedavisi alan hasta sayısı	10
RF tedavi öncesi radyoterapi alan hasta sayısı	3
RF tedavi öncesi kemoterapi alan hasta sayısı	2
Tedavi öncesi PSA (ng/ml) ortalaması	92.9(ng/ml)
Eş zamanlı Bifosfonat tedavisi alan hasta sayısı	10
Tedavi öncesi ağrı ortalaması(VAS)	%79
Tedavi sonrası ağrı ortalaması(VAS)	%15

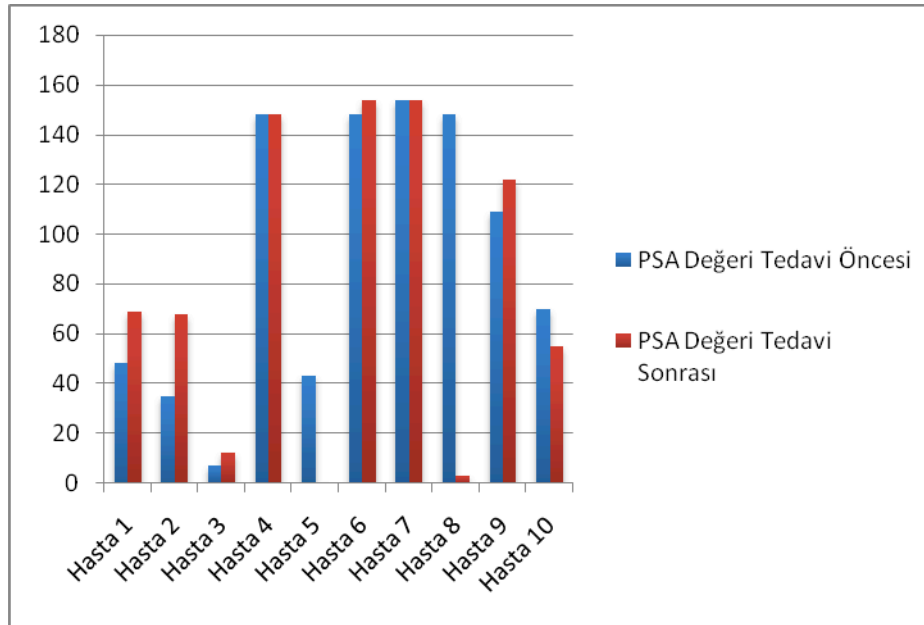
On hastanın 6’sı ortalama 31 haftalık (8-56 hafta) gözlem sürecinde terminal dönem hastalık nedeniyle ex oldu.

Tüm hastaların CTCAE 3.0 kriterlerine göre tedavi öncesinde Grade 0-1 anemisi, Grade 0 WBC ve Grade 0 trombosit bulunmaktaydı. Tedavi sonrasında 6. haftada ortalama Grade 1 anemi ile Grade 0-1 lökosit ve Grade 0 trombosit sonuçları izlendi. CTCAE 3.0 kriterlerine göre hastaların hemogram değerlerinin sınıflaması Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8 :CTCAE 3.0 kriterlerine göre hastaların hemogram değerlerinin sınıflaması

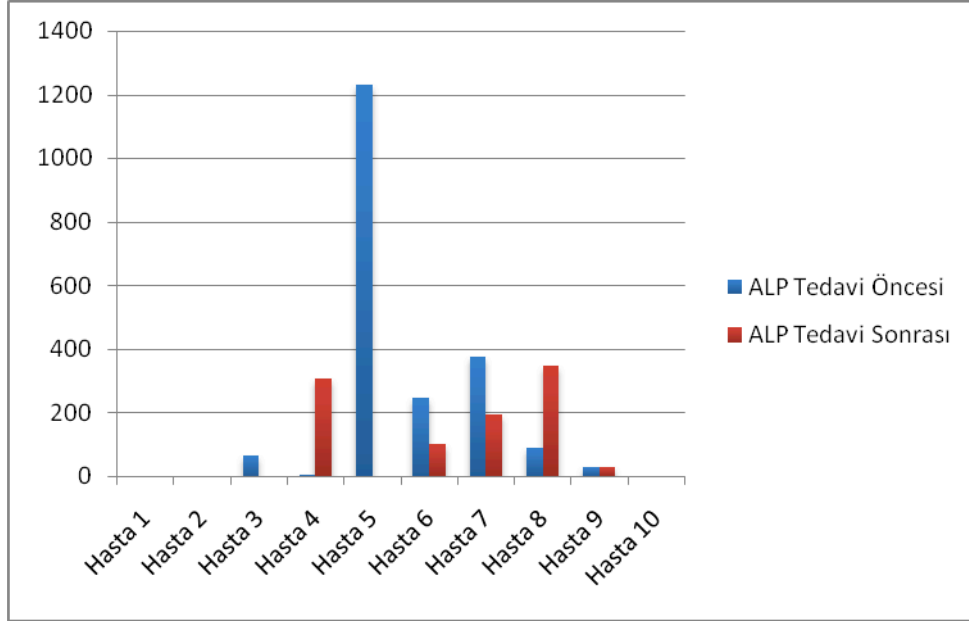
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Tedavi öncesi hemoglobin	9	0	1	0	0
6.hafta takip hemoglobin	5	3	1	1	0
Tedavi öncesi WBC	10				
6.hafta takip WBC	8	2	0	0	0
Tedavi öncesi PLT	10	0	0	0	0
6.hafta PLT	10	0	0	0	0

Tedavi sonrası 6. haftada 2 hastanın PSA değeri %82 ve %200 oranında azalırken, diğer 8 hastada PSA değerinin %11.2 oranında arttığı görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası PSA değerlerinde izlenen değişim Grafik 1’de sunulmuştur.



Grafik 1: Tedavi öncesi ve sonrası PSA değerlerinde izlenen değişim

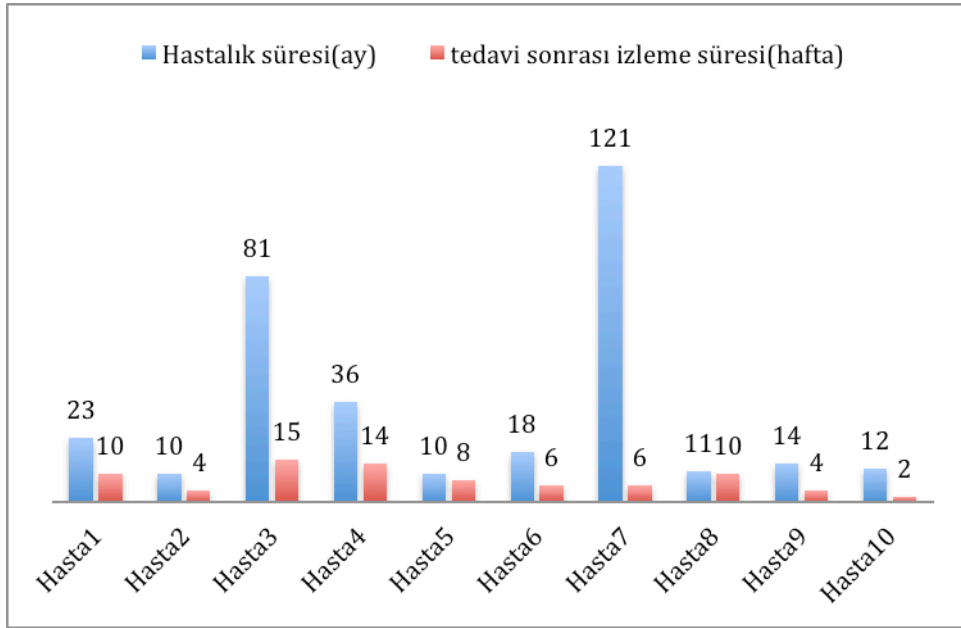
Altıncı haftada hayatta olan hastaların 5'inde değerlendirilen kemik ALP sonuçlarında, 1 hastada anlamlı değişiklik izlenmezken; değerler 2 hastada artmış ve 2 hastada azalmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ALP değerlerinde izlenen değişim Grafik 2'de gösterilmiştir.



Grafik 2: Tedavi öncesi ve sonrası ALP değerlerinde izlenen değişim

Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki 6. haftada PSA seviyeleri ve kemik ALP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların 4'ünde ortalama 31 haftalık (8-56 hafta) gözlem sürecinde 1 hasta ağrısız ve yaşam kalitesi artmış olarak takip edilmeye devam edilirken, diğer üçü terminal dönem hastalık nedeniyle palyatif kemoterapi tedavisi gördü. Hastalarımızın tanı anından itibaren hastalık süresi ve tedavi sonrası izleme süresi Grafik 3'de gösterilmiştir.

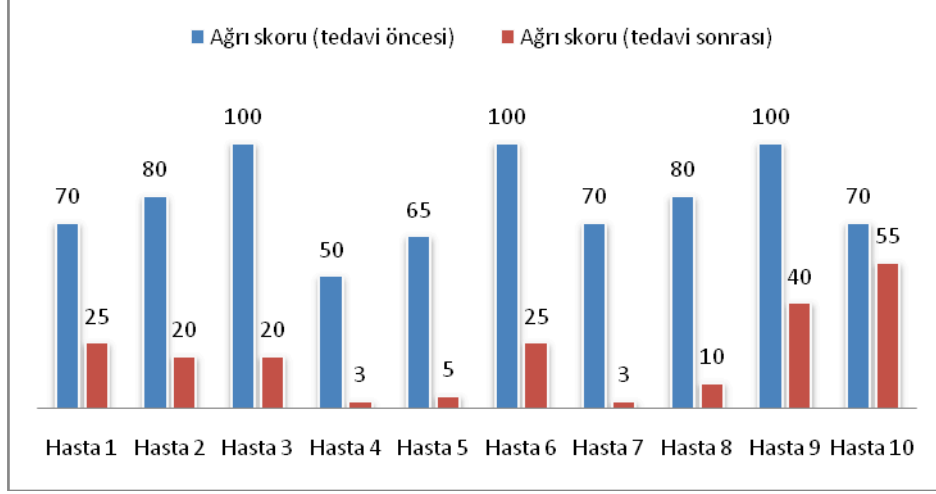


Grafik 3: Hastalık süresi ve tedavi sonrası izleme süresi

Tedavi öncesi en çok ağrı hissedilen anatomik lokalizasyonda ağrının şiddeti ortalama %79 iken tedavi sonrası ağrı şiddeti ortalaması %15 idi.

Tedavi sonrası ortalama 8-12 haftada,9 hastamızda aynı lokalizasyonda kemik ağrısı nüks etti. Ancak kemik dışında olan metastazlar nedeniyle hastalara uygulanan palyatif kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle Sm-153 tedavisi tekrarlanamadı.

Hastalarımızın tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki 6.haftada ağrı skorlarındaki değişim Grafik 4'de gösterilmiştir.



Grafik 4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası (6. hafta) ağrı skorlarındaki değişim

V.TARTIŞMA

İskelet sistemi metastazları sonucu ortaya çıkan kemik ağrısı, kanserli hastalar arasında görülen en sık kronik ağrı türüdür. Bu ağrı hastanın yaşam kalitesini ciddi bir biçimde azaltmakta ve bunun yanı sıra hiperkalsemi, patolojik kırıklar ve omurilik basısı gibi önemli ek patolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Yaklaşık olarak prostat ve meme kanserli hastaların % 65'inde, ve ilerlemiş akciğer, tiroid ve böbrek kanserli hastaların % 35'inde semptomatik iskelet sistemi metastazları görülme oranları yüksektir. Kemik ağrısının tedavisinin aşırı zor olduğu ve multi-disipliner bir yaklaşım gerektirdiği bilinmektedir; sözü geçen bu yaklaşımda ağrı kesiciler, hormon tedavileri, bifosfonatlar, radyasyon terapisi ve sistemik radyofarmasötik tedaviler yer almaktadır. Yaygın kemik metastazı olan hastalarda, sistemik radyofarmasötikler ağrıya yönelik yardımcı bir tedavi olarak tercih edilmelidir(69).

Radyonüklid tedaviler içerisinde P-32 ve Sr-89 radyoaktif izotopları ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan ilk radyofarmasötiklerdir. P-32'in yüksek enerjili olması klinik kullanımını, artmış myelotoksisite ve dokudaki uzun süreli beta saçılımı nedeniyle kısıtlamıştır; Sr-89 gibi daha yeni alternatiflerin geliştirilmesiyle 1980'lerde kullanımı azalmıştır. Metastatik kemik ağrısı palyasyonunda beta yayılım yapan izotoplar, multidentat şelat kompleksleri kullanılarak daha etkili farmakokinetikler geliştirilmiş, daha iyi bozunum özellikleri ve daha kısa beta yayılım aralıkları sayesinde uygulamaya geçmiştir. Sm-153, Re-186 ve Re-188 yeni kemik hedefli radyoizotoplar olarak sınıflandırılmışlardır. Ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde sıklıkla bu radyoizotoplar kullanılmaktadır (94,95).

Kemik ağrıları konusundaki çalışmalar göstermiştir ki; özellikle opioid analjeziklerin yetersiz kaldığı hormon dirençli prostat kanseri metastazlarında radyonüklid tedaviler önemli yer tutmaktadır. Bölgesel lezyonların palyatif tedavilerinde radyoterapi uygun olurken, yaygın kemik lezyonlarında bu tedavi daha az uygulanmaktadır. Tedavinin amacı bu hastalara en az ilaç kullanımı ile günlük aktivitelerde daha iyi hayat kalitesi sağlamaktır. Çalışmamızın amacı yaygın ve ağırlı kemik metastazlarının bulunduğu, hormon dirençli prostat kanserli hastalarında Sm-153 tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

Kemik metastazı ağrısı nöropatik, visseral, artritik ve enflamatuvar ağrılar gibi diğer tip somatik ağrılardan farklıdır. Başlangıçta düşük yoğunluklu olarak izlenen ağrı süreci, aralıklarla şiddeti artan akut ağrı atakları ile kronik bir hal alır. Ağrı patofizyolojisi çok iyi açıklanamamakla birlikte bir çok mekanizmadan bahsedilmektedir (69). Tümör kaynaklı sitokinler, tümör tarafından salınan sitümölan faktörler, direk sinir hasarı gibi öngörülen mekanizmalar iskelet ağrısının oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca tümörün osteolizise neden olan kemik trabekül ve matriks infiltrasyonunda kemik ağrısı sebebidir.

Kemoterapinin sitotoksik etkisi tümör hücrelerinin radyasyona bağlı hasarına zemin hazırlamakta ve bu yolla kemiğe hassas radyofarmaötiklerin toplam etkisini arttırmaktadır. Kemik metastazlarının palyatif tedavisinde RT etkilidir. Genellikle fraksiyone 30 Gy dozunda uygulanan RT, hızlı ve kalıcı bir semptomatik kontrol ve analjezik ihtiyacında anlamlı bir azalma sağlayabilmektedir (68). Çok yaygın kemik tutulumu olan ve ağrı oluşturan metastazlara sahip prostat kanserli hastalara, EBRT ile palyatif tedavi yapmak çok zor olabilir. Alternatif olarak geniş alanlı RT (vücudun yarısına RT uygulanması) veya radyoaktif izotopların sistemik verilmesi ile metastatik iskelet sistemi lezyonlarına yönelik tedavi edici dozlarda radyasyon verilebilir.

Bu çalışmada takip süresince hastaların bazılarının ex olması nedeniyle ağrı değerlendirmesi tüm hastalarımızda tamamlanamamıştır. Hastalarımızın tedavi sonrası izlendiği ilk 6 haftada dikkate değer bir ağrı azalması izlendi. Tedavi öncesi ağrının şiddeti ortalama %79 iken, tedavi sonrası 6. haftada ağrı %15 olarak değerlendirildi. Deng ve arkadaşları tedaviye maksimum yanıtın 4-6.haftalarda ortaya çıktığını bildirmişlerdir (115). Tedaviye maksimum yanıtın izlendiği bildirilen 6.hafta, (hastalarımızın terminal dönem hastalıkları nedeniyle) ağrı şiddetini değerlendirmede kullanıldı.

Silberstein ve arkadaşları Samarium-153 ile tedavi edilen ağrılı kemik metastazı olan hastaların %62-74'ünde tam veya parsiyel cevap alındığını, klasik olarak cevabın uygulamadan 5-10 gün sonra görüldüğünü bildirmiştir (116). Roque ve arkadaşları tarafından aralıklarla yapılan kontrollü denemeler ve gözlem

çalışmalarından elde edilen verilere göre hastaların %20-30'luk bölümünde görülen %50-95 aralığındaki ağrı iyileşmeleri incelendiğinde kullanılan değişik radyonüklidler arasında belirgin bir klinik farklılık saptanmamıştır (4). Baczyk ve ark son yıllarda yaptığı Sm-153 ve Sr-89'un etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada 60 prostat, 40 meme kanserli 100 hastayı çalışmalarına dahil etmişler. Osteoblastik metastazları olan hastalar incelendiğinde, iki ajana yanıt istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, osteoblastik ve osteolitik metastazlı hastalarda Sm-153, Sr-89'a oranla daha etkili olarak kabul edilmiştir(117).

Liepe ve ark yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada Re-188-HEDP, Sm-153-EDTMP, ve Sr-89 chloride'in ağrı semptomları, yaşam kalitesi üzerine etkisini ve kemik iliği fonksiyonlarını incelenmiştir. Hastaların % 73'ünde ağrıda rahatlama olduğu bildirilmiştir (77% Re-188, 67% Re-186, 73% Sm-153 ve 72% Sr-89).Hastaların % 15'i ağrıları geçtiği, için ağrı kesicilerini tamamen bırakabilmiştir. Hastalar Karnofsky performans skalasında tedaviden 12 hafta sonra ilerleme kaydetmişlerdir (118).

Çalışmamızda gözlemlene sürelerinde PSA değerlerinin hızla artması ile hastaların durumları hızla kötüleşmiştir. Petersan ve arkadaşlarının 22 hasta ile yaptığı çalışmada PSA değerlerine ait benzer sonuçlar saptanmıştır (119). Radyonüklidlerin kullanımı yalnızca opioid dirençli ağrılarla sınırlı değildir. Bazı denemeler sonucunda opioid ilaçlara ihtiyaç duymayan hasta profillerinde arzu edilen uzun süreli etkinliğin ve toleransın sağlandığı görülmüştür.

Tüm hastalarımız tedavi öncesinde başlanan bifosfonat tedavilerine tedavi sonrası tüm takip süresince devam etmişlerdir. Zolendronik asitin kemik metabolizmasını etkileyeceği ön görülsede Sm-153 ya da diğer klinik olarak kullanılan radyoizotopların bifosfonatlarla birlikte kemik üzerinde olumsuz etkisi görülmemiştir (72). Ancak Sm-153'ün aynı gün başka bir fosfonatla uygulanmaması gerektiği çünkü aynı bağlanma bölgelerini kullanacaklarından etkinliğinin azalabileceği bildirilmiştir (3).

Storto ve ark yaptıkları çalışmada 49 ağrılı kemik metastazlı prostat ve meme kanserli hastalarda gözlem döneminde, her iki tedaviyi (Sr-89 klorid ve bifosfonat) birlikte alan grubun klinik iyilik durumunun daha iyi olduğunu saptamışlardır(120)

Bir başka çalışmada hormona dirençli, prostat kanserli, zolendronik asid içeren kombinasyon tedavisi kullanan hastalarda Sm-153'ün biyodağılımını incelemiştir. Üriner çıkış, toksisite ve sintigrafik verilerin analizinden sonra, zolendronik asid tedavisinin Sm-153 ün iskelet tutulumunu etkilemediğini ve kombine tedavinin uygun ve güvenilir olduğunu sonucuna varmışlardır(121).

Randomize kontrollü çalışmalardaki ağrının tedavisinde kullanılan radyoizotopların eksternal radyoterapiden pek farklı olmadığı gösterilmiştir (122,123). Radyonüklid tedavinin yaşam süresine etkisi tartışmalıdır. Avrupa'da gerçekleştirilen randomize ve çok merkezli çalışmalarda kemik ağırlı metastatik kemik kanserlerinde Sr-89 tedavisinin lokal radyoterapi uygulamalarına göre yaşam süresini azalttığı bildirilmiştir (122). Buchali ve ark tarafından yapılan plasebo kontrollü rastlantısal deneylerde radyonüklid tedavinin yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (124).Bu veriler benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyum göstermemektedir (123).

Pons ve ark tarafından gerçekleştirilen çalışmada Sr-89' un etkinliği; Karnofsky kriterleri, ağrı ve 3 aylık tedavideki analjezik kullanımı ile değerlendirilmiştir. Prostat kanserli hastalarda genel yanıt oranı % 89 olup, diğer % 11 hastada olumlu sonuç alınamamıştır. Alınan bu yanıtların süresi 3-12 ay arasında değişmiştir (ortalama 6 ay). Tekrar tedavi edilen hastalarda benzer başarıda oranlar elde edilmiştir (125). Çalışmamızda, 31 haftalık gözlem sürecindeki (ort 8-56 hafta) 10 hastadan 1 hasta ağrısız ve yaşam kalitesi artmış olarak takip edilmeye devam etmektedir.

Deng ve arkadaşları tarafından değerlendirilen 350 hastanın tedaviden sonraki takip görüntülemesinde, 95 hastada metastaz aktivitesi ve sayısında azalma görüldüğü bildirilmiştir (115). Hastalarımızda tedaviden sonra 6. haftada yapılan Tc-99m HDP kemik sintigrafisi takip görüntülemesinde 2 hastada metastaz aktivitelerinde azalma izlenirken metastaz sayısında azalma izlenmedi. Çalışmamızda hasta sayımızın az olması nedeniyle metastaz sayısındaki azalma literatürde bildirilen verilerden farklılık göstermekteydi.

Birçok yazar, alevlenme fenomeninin (bazı metastaz bölgelerinde geçici olarak ağrının artması) bazı hastalarda enjeksiyonu takiben ilk haftalarda ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Laing ve ark., alevlenme fenomeninin (çoğunlukla 2-4 gün süren)

genellikle iyi yanıtın bir belirtisi olduğunu göstermişlerdir (126). Tedaviye yanıt 6 hafta içinde ortaya çıkmış ortalama devam süresi 6 ay (4-15 ay arası) olarak bulunmuştur. Minnesota Üniversitesi'nden bir grup, benzer sonuçlar açıklamıştır (127). Çalışmamızda tedavi sonrası ilk haftada (çoğunlukla ilk 3 günde) hastalarımızda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt veren alevlenme fenomeni tanımlandı.

Sm -153ün ağırlı kemik metastazlarının tedavisini değerlendirmek amacı ile yapılan çok sayıda hayvan ve insan çalışmalardan birinde Serafini ve ark. farklı primer tümörlere bağlı ağırlı kemik metastazı olan 118 hastayı 3 gruba ayırmış ve plasebo, 18.5 MBq/kg, veya 37 MBq/kg Sm-153-lexidronam gruplarına dağıtmıştır ve 37 MBq/kg Sm-153, plaseboya göre ilk haftada nispeten daha kısa sürede ortaya çıkan ağrı kesici etki göstermiştir. Bu sonuç opioid tedavisini geciktirme yönünden önemlidir. Ayrıca, 1.0 mCi/kg Sm-153 ağrı kesici etkisinin daha kalıcı (4-16 hafta) olması açısından avantajlıdır (128).

Sapienza ve ark, retrospektif bir çalışmada, Sm-153-EDTMP (1 mCi/kg) tedavisi görmüş 73 metastatik kemik ağırlı hastayı incelemiştir. Bu çalışmada rutin takipler ağrı değerlendirmesi ve tedaviden sonraki 2 ay içindeki kan sayımlarından oluşmaktaydı. Ağrı, tedavi öncesi ve sonrası 8 hafta süresince VAS ile takip edilmiştir. 36 hastada %75-100 arasında ağrı skorlarında azalma saptanmıştır. Bu çalışmada bildirilen ağrı skorundaki azalma çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla paralellik göstermektedir(129).

Herhangi bir hasta tek doz Sm-153 tedavisine iyi yanıt verirse, gereğinde tedavinin tekrar edilmesi önerilmektedir. Tekrar uygulanan tedavinin güvenilir, uygun ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. Menda ve ark. prostat kanserli ağırlı metastazı olan bir hastada kemiğe yönelik tekrar tedavilerinin sonuçlarını bildirmişler ve hastaya 11 kez Sm-153-lexidronam, 1 mCi/kg 28 ay içinde uygulanmıştır. İlk 5 doz süresinde hastanın kemik ağrısı belirgin olarak azalmış ve günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde artış olduğu gözlenmiştir. Altı ve on birinci dozlar arasındaki sürede yararlı etkiler ilk zamanlardaki gibi belirgin olmasa da devam etmiştir(130).

Sartor ve ark. son yıllarda yayınladıkları bir yayında, Sm-153 ün tekrar verilen dozların metastatik kemik ağrılı hastalarda güvenilir ve etkili bir ajan olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar 2 doz (1.0 mCi/kg) Sm-153 alan 55 hastayı prospektif olarak incelemişlerdir. Tedaviden sonra görülen başlıca yan etkiler trombosit ve beyaz küre sayımında hafif geçici supresyon olarak bildirilmiştir. Ağrı skorlarında anlamlı azalma izlenmiştir ve elde olan veriler Sm-153 ün tekrar tedavilerinin metastatik kemik hastalığında güvenilir ve etkili olduğu yönündedir (131).

Radyonüklid tedavilerde özellikle ilk dozda yanıt alınabilmişse gerektiğinde tekrarlanabilir. Tekrar uygulama kemik iliği rezervi yeterliyse ağrı rekürrensi oluştuğunda mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır (132). Robinson ve arkadaşları profilaktik olarak her 3 ayda bir tedavinin tekrarlanmasını önermektedir (133).

Çalışmamızda takip süresince hastaların terminal dönem hastalık sebebiyle ex olması ve tedaviden bağımsız ortaya çıkan malignite komplikasyonları nedeniyle doz tekrarı yapılamamış ve etkinliği değerlendirilememiştir.

Bazı araştırmacılar radyofarmasötiklerle kemoterapinin birlikte kullanılmasının etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda Sr-89 kullanılmıştır. Tu ve ark tarafından yayınlanan randomize faz II çalışmada hormona dirençli prostat kanserinde 103 hasta 2-3 döngü indüksiyon kemoterapisinden (ketoconazole ve doxorubicin ile değiştirilerek estramustine ve vinblastine) sonra incelemeye alınmışlardır. Başlangıçta kemik ağrısı olan hastaların yaklaşık % 52'sinde tam bir ağrısız durum sağlanmıştır. Bu çalışmada indüksiyon kemoterapisinden sonra Sr-89 ile beraber kullanılan doxorubicin'in metastatik prostat kanserli hastalarda yaşam süresini yükselttiği bildirilmiştir(134).

Moris ve ark tarafından yapılan hormon dirençli 28 hastanın değerlendirildiği faz I çalışmada, hastalara eş zamanlı 6 doz Sm-153 ve dosetaksel tedavisi verilmiş ve PSA yanıtı değerlendirilmiştir. On beş hastada PSA değerlerinde %50 den fazla azalma tespit edilmiştir(135).

Güncel klinik pratikte, kemoterapi ile kemiğe hassas radyofarmasötiklerin kombinasyonu önerilmemektedir. Bunun yerine, (deneysel bir çalışma olmaması

şartı ile) kombine tedavilerin antitümör etkisinin araştırılması için miyelosupresif kemoterapinin Sr-89, Sm-153, veya Re-186 uygulamasından en az 4 hafta önce kesilmesi ve bu kesinti halinin 6-12 hafta sürdürülmesi gerekmektedir (92,114)

Hasta sayımızın az olması ve hastalarımızın terminal dönem kanser hastaları olmaları nedeniyle çalışmamızda hasta takip sürelerinde kısıtlamalar izlenmiştir. Kısıtlı istatistiksel analiz nedeniyle literatürde bildirilen sonuçlara göre farklılıklar görülmüştür. Ayrıca hastaların metastaz dışı terminal dönem hastalıkları nedeniyle ağrı nüksü olan hastalarda 2. doz tedavi verilememiştir.

Ancak çalışmamızda Sm-153 lexidronam tedavisi ile ilk doz tedavi sonrasında ağrı palyasyonunda dramatik iyileşme yanıtı izlenmiştir. Tedavi sonrasında hematolojik parametrelerin güvenli aralıklarda olması, tedaviye ait yan etki izlenmemesi ve diğer tedavilerle kombine edilebilmesi nedeniyle Sm-153 tedavisinin metastatik kemik ağrılarında güvenilir ve etkin bir tedavi olarak kullanabileceği kanaatine varmamızı sağlamıştır.

VI. SONUÇ

Uygun radyofarmasötiklerle yapılan kemik ağrısı tedavisi etkili bir sistemik tedavi olup, hastalarda morbiditenin azalmasına ve yaşam kalitesinin artmasına neden olmaktadır. Bu tedavi edici ajanlar kemik metastazlı hastalarda mümkün olduğunca erken dönemde kullanılmalıdır. Sonuçta, bu terapinin etkinliğinin kanıtlanması ve daha yaygın olarak kullanılması Nükleer Tıp uzmanlarının sorumluluğundadır. Kemiğe hassas ajanların kemoterapi ya da bifosfonatlarla kombinasyonunun sonuçları, iyi yanıtı gösterebilecek göstergeler ve güvenilirlik profilleri gibi bir çok konunun daha ileri çalışmalarla netleştirilmesi gerekliliği sürmektedir.

VII. ÖZET

Ağrılı Kemik Metastazlı Prostat Kanserli Olgularda Sm-153 Lexidronam Tedavisinin Etkinliği

Giriş:

Ağrılı kemik metastazları prostat kanserinin ileri evrelerinde yaygın olarak görülmektedir. Kemik metastazlarında osteoblastik aktivitenin arttığı alanlarda konsantre olan, beta partikül saçılımı yapan Sm-153 tedavisi sonrası klinik etkinliğini araştırmayı planladık.

Materyal-Method:

Hormonal tedaviye dirençli, ağrılı kemik metastazı olan prostat kanserli 9 hastaya (ortalama yaş=69±6.26 yıl) tek doz bolus infüzyon şeklinde Sm-153 tedavisi uygulandı (37MBq/kg). Tüm hastaların bir ve/veya birden fazla anatomik lokalizasyonda narkotik analjeziklere dirençli ağrılı kemik metastazları vardı. Tedavi öncesinde metastatik alanlar Tc-99m MDP kemik sintigrafisi ile görüntülendi. Olgular tedaviye uygunluk açısından kemoterapi, radyoterapi öyküleri ve hematolojik toksisite açısından kan sayımları ile değerlendirildi. Çalışmamızda olguların tedavi öncesi ve sonrası ağrı skorları, kemik alkalin fosfataz (ALP), prostat spesifik antijen (PSA) ve hemogram düzeyleri ve tedavi sonrası ortalama yaşam süreleri takip edildi.

Bulgular:

Hastaların %56'sı (5 hasta) ortalama 30 haftalık gözlem sürecinde terminal dönem hastalık nedeniyle ex oldu. Tüm hastaların tedavi öncesinde Grade 0-1 anemisi, Grade 0 lökosit ve Grade 0 trombosit bulunmaktaydı. Tedavi sonrasında 6. haftada ortalama Grade 1 anemi ile Grade 0, 1 lökosit ve Grade 0 trombosit sonuçları görüldü.

Tedavi sonrası 2 hastanın PSA değeri %82 ve %200 oranında azalırken, diğer 7 hastada PSA değerinin %11.2 oranında arttığı görüldü. Hastaların 5' inde değerlendirilen kemik ALP sonuçlarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik izlenmedi. Ortalama 31 haftalık (8-56 hafta) gözlem sürecinde olan 4 hastadan 1 hasta ağrısız ve yaşam kalitesi artmış olarak takip edilmeye devam edilirken, diğer üçü terminal dönem hastalık nedeniyle palyatif kemoterapi tedavisi gördü.

Tedavi öncesi en çok ağrı hissedilen anatomik lokalizasyonda ağrının şiddeti ortalama %79 ve tedavi sonrası ağrı şiddeti %15 olarak değerlendirildi.

Sonuç: Klinik deneyimize göre ağrılı kemik metastazı olan prostat kanserli hastalarda hematolojik toksisite sınırlarında Sm-153 tedavisi, hastaların ağrı kesiciye olan ihtiyacını azaltmakta ve yoğun ağrı nedeniyle azalan yaşam kalitesini belirgin oranda artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sm-153, prostat kanseri, ağrı palyasyonu

VIII. ABSTRACT

Efficacy of Sm-153 Radionuclide Therapy for Bone Pain Palliation in Metastatic Prostate Cancer

Aim: Patients usually present with painful osteoblastic metastases to the skeleton not responding chemotherapy, radiotherapy and high doses of analgesics.

The aim of this study is to evaluate the usefulness and efficacy of radionuclide therapy with Sm-153 in patients with prostate cancer presenting painful osteoblastic osseous metastases.

Materials-Methods: In our study, 10 patients aged 59-80 (mean age=69±6.26 years) with osteoblastic osseous metastases of prostate cancer, treated in our unit between November 2011 and December 2012, were included. All the patients had undergone Tc-99m hydroxymethylenediphosphonate (HDP) bone scintigraphy documenting increased multiple osteoblastic activity in the painful sites.

Images were obtained from anterior and posterior projection in a 128x128 matrix with double headed gamma camera (Infinia, GE, Tirat Hacermel, Israel) equipped with a low-energy all purpose parallel hole (LEHR) collimators.

Patients were excluded from the study, when their hemoglobin<10g/dl, WBC<3.5x10⁹/dL, platelet count <100x10⁹/dL, treated with systemic chemotherapy or RT in six weeks, spinal cord compression, pathologic fractures, life expectancy less than 3 months. All patients were treated with Sm-153-EDTMP at a standard intravenous dose of 37 MBq/kg and were observed for toxicity and decrease in pain score using visual analog scale (VAS) once in a week up to 6 weeks. A bone scan with Sm-153-EDTMP was performed 4 hours post treatment.

Results: There was a significant decrease in VAS score from the time of administration up to 6 weeks. Mean pain score was decreased from %79 to %15. Median duration of response to therapy was found to be 8-12 weeks. No serious acute adverse events were observed post-treatment period. When we evaluated hematotoxicity of Sm-153-EDTMP; 2 patients showed a reduced toxicity (grade 1 anemia and grade 0-1 WBC) and other 8 patients did not show hematological toxicity. There was no relationship between the number and/or severity of bone lesions at the beginning of therapy and at the six week. Finally, six of ten patients

died from terminal cancer within the mean 31 week (8-56 weeks) observation period.

Conclusion: In our study we conclude that, Sm-153 was found feasible, effective and safe radionuclide therapy for bone pain palliation and reduced the overall-long term cost of pain palliation while improving the quality of life in patients with metastatic prostate cancer.

Key Words: Sm-153, prostate cancer, bone pain palliation

IX. KAYNAKLAR

1. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. Lancet 2008; 371:1710-1721.
2. Dijkman GA, Debruyne FM. Epidemiology of prostate cancer. Eur Urol. 1996; 30(3):281-95.
3. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. J Nucl Med. 2001 Jun; 42(6):895-906.
4. Roque M, Martinez MJ, Alonso P et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD003347.
5. Bauman G, Charette M, Reid R et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. Radiother Oncol. 2005; 75:258-270.
6. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. Urology 2003; 61:14-24.
7. Horwich A, Parker C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20 Suppl 4:76-78.
8. Şahin M, Başoğlu T, Bernay İ. Radyonüklid Palyatif Ağrı Tedavisi. On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi 15:263-269, 1989.
9. Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract; in Walsh PC, Retik AB, Stame Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co.,1992, vol1, pp40-69.
10. Tanagho EA: Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE(eds) Smiths General Urology,ed 14 Nonvalk, Appleton & Lange, 1995, pp 1-16
11. Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1993.
12. Mc Neal JE. The prostate and prostatic urethra a morphologic study. J Urol 1972; 107:1008-1016.
13. Mc Neal JE. Normal anatomy of the prostate gland axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate A practical course for urologist. Stanford Universty School of Medicine Postgraduate Medical Education Course,

Palo alto California, January, 1985.

14. Coffey D. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds):Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol I.
15. Scardino P.T., Weaver R, Hudson MA, et al. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol*. 1992 Mar;23(3):211-22.
16. Kirby RS, Christmas TJ. Benign Prostatic Hyperplasia, ed 2, London, Mosby International, 1997.
17. Kanserle savaş politikası ve 1995–1999 TC. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı; Bakanlık yayın no: 618, s 145, Ankara, 2001.
18. Kılıç Ş, Kömürcü Ş, Rzayev M. GATA Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında izlenen hastaların bazı sosyo demografik özellikleri ve tanıları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46 (2): 115–24.
19. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
20. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361 859–64.
21. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 1502–12.
22. Krupski TL, Kwan L, Afifi AA, et al. Geographic and socioeconomic variation in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7881–8.
23. Lee DK, Chang C. Endocrine mechanisms of disease Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4043-54.
24. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1240-4.
25. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, et al. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151 541-9.
26. Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, et al. Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol*. 2005; 173: 732-6.
27. 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*. 2004; 22 446-53.

28. Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM et al. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol*. 2005; 161: 147-52.
29. Polychronakos C, Jantly U, Lehoux JG, et al. Mitogenic effects of insulin and insulin-like growth factors on PA-III rat prostate adenocarcinoma cells: characterization of the receptors involved. *Prostate* 1991; 19: 313-21.
30. Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S et al. Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. *Prostate*. 2002; 50: 1-3.
31. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995; 141:732–40.
32. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: Current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 414–28.
33. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–24.
34. Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul 6 ;97: 975–80.
35. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151:1283–90.
36. Brawer MK, Chetnew MP, Beatie J, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate-specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 841–5.
37. Thompson IM, Pauler DK, Goodman Pj, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <4,0 ng/mL. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–46.
38. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/mL and benign prostate examination. *JAMA* 1997; 277: 1452–5.
39. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 1992; 267: 2227–28.
40. Crawford ED, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate specific antigen changes

as related to the initial prostate specific antigen: data from the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *J Urol* 2006; 175: 1286–90.

41. Roobol, MJ, Cruijssen IW, Schroder, FH. No reason for immediate repeat sextant biopsy after negative initial sextant biopsy in men with PSA level of 4,0 ng/mL or greater (ERSPC, Rotterdam). *Urology* 2004; 63: 892–7.
42. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Williston Park)*. 2000 Feb;14(2):267-72, 277-8, 280 passim.
43. Bostwick DG, Gould VE, Junqi Qian J, et al. Prostate cancer detected by uPM3: Radical prostatectomy findings. *Modern Pathology* 2006; 19: 630–33.
44. Tanagho A, McAnich J. Neoplasm of prostate. 14 th ed. *Smith's General Urology.*, Newyork: Lange : 1995: 392-433.
45. Anafarka K, Göğüş O, Bedük Y, ve ark. Prostat kanseri 1.st ed. *ürogenital tümörler*. 1998, Ankara: Güneş Kitapevi. 726-751.
46. Di Sant'Agnesse PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: an update on recent developments. *Ann Oncol* 2001; 12 (2): 135–40.
47. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58–64.
48. Gonzalgo ML, Bastian PJ, Mangold LA, et al. Relationship between primary Gleason pattern on needle biopsy and clinicopathologic outcomes among men with Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2006; 67: 15–9.
49. Edge, S.B.; Byrd, D.R.; Compton, C.C.; et al. *AJCC Cancer Staging Manuel*, 7th ed. New York, Springer- Verlag, 2010
50. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J, et al. 20-year outcomes following conservative management of clinical localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095–101.
51. D'Amico AV, Moul JW, Carrol PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer- specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1376–83.
52. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med* 2005; 352: 1977–84.

53. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*. 2004; 291: 1325–32.
54. Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, et al. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 1999; 162(4): 1346–51.
55. Zietman AL, De Silvio ML, Slater JD, et al. Among patients with localized adenocarcinoma of the prostate - A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233–39.
56. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006; 175–27.
57. Han M, Partin AW, Pound CR. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555–65.
58. Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughn ED Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 535–8.
59. Pont A. Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with stage D2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1987; 137: 902–4.
60. Harris KA, Weinberg V, Bok RA, et al. Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 542-5.
61. Saad F. Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1, 45–152.

62. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756–64.
63. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–20.
64. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after

docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376

65. Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA, et al. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway impairing Ras membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol* 2003; 170: 246–52.
66. Michele C, Monica M, Silvio N, et al. Zoledronic acid: an unending tale for an anti-resorptive agent. *Expert Opinion On Pharmacotherapy* 2010; 11(1):141–54.
67. Wilkinson GS, Kuo Y-F, Freeman JL, et al. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw A population-based-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007; 99: 1016–24.
68. Hartsell WF, Scott C, Bruner DW, et al. Phase II Randomized Trial of 8 Gy in 1 Fraction vs. 30 Gy in 10 fractions for Palliation of Painful Bone Metastases: Preliminary Results of RTOG 97–14. *Proceedings of the 45th Annual ASTRO Meeting. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2003; Abstract 1016.
69. Clines GA, Guise TA: Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. *Expert Rev Mol Med* 10:e7, 2008
70. Clezardin P, Teti A: Bone metastasis: Pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis* 24:599-608, 2007
71. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, et al. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *Eur J Pain* 6:323-330, 2002
72. Lam MG, de Klerk JM, van Rijk PP, et al. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases. *Anticancer Agents Med Chem* 7:381-397, 2007
73. Hillegonds DJ, Franklin S, Shelton DK, et al. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. *J Natl Med Assoc* 99:785-794, 2007
74. Christo PJ, Mazloomdoost D: Cancer pain and analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 1138:278-298, 2008
75. Jadad AR, Browman GP: The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 274:1870-1873, 1995

76. Thomas JR, Cooney GA, Slatkin NE. Palliative care and pain: New strategies for managing opioid bowel dysfunction. *J Palliat Med* 11: S1-S19, 2008; quiz S21-S22 (suppl 1)
77. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 3: 2006 Jul 19;(3):CD006146
78. Mitra S: Opioid-induced hyperalgesia: Pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag* 4:123-130, 2008
79. Sacerdote P: Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care* 2:14-18, 2008
80. Lin A, Ray ME: Targeted and systemic radiotherapy in the treatment of bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 25:669-675, 2006
81. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 50:893-899, 1982
82. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, et al: A report of RTOG 8206: A phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:207-214, 1992
83. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al: Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 26:3879-3885, 2008
84. Jeremic B. Single fraction external beam radiation therapy in the treatment of localized metastatic bone pain. A review. *J Pain Symptom Manage* 22:1048-1058, 2001
85. Auclerc G, Antoine EC, Cajfinger F, et al: Management of advanced prostate cancer. *Oncologist* 5:36-44, 2000
86. Kudachadkar R, O'Regan RM: Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. *CA Cancer J Clin* 55:145-163, 2005
87. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 91:1191-1200, 2001
88. Berenson JR: Zoledronic acid in cancer patients with bone metastases: Results of phase I and II trials. *Semin Oncol* 28:25-34, 2001 (suppl 6)

89. Furlow B. Zoledronic acid palliation in bone-metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 7:894, 2006
90. Fulfaro F, Leto G, Badalamenti G, et al: The use of zoledronic acid in patients with bone metastases from prostate carcinoma: Effect on analgesic response and bone metabolism biomarkers. *J Chemother* 17:555-559, 2005
91. Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Treatment strategies for skeletal complications of cancer. *Cancer Biol Ther* 5:1074-1077, 2006
92. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: A systematic review. *Lancet Oncol* 6:392-400, 2005
93. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR: Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 45:1358-1365, 2004
94. Lewington VJ. Cancer therapy using bone-seeking isotopes. *Phys Med Biol* 41:2027-2042, 1996
95. Lambert B, de Klerk JM. Clinical applications of ¹⁸⁸Re-labelled radiopharmaceuticals for radionuclide therapy. *Nucl Med Commun* 27:223-229, 2006
96. Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C: Pharmacokinetics and dosimetry of ¹⁸⁸Re-pharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev* 60:1389-1401, 2008
97. Paes FM, Serafini AN Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Semin Nucl Med*. 2010 Mar;40(2):89-104. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.10.003.
98. Bodei L, Lam M, Chiesa C, et al: EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1934-1940, 2008
99. Silberstein EB, Taylor AT Jr. EANM procedure guidelines for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:BP7-B11, 2003
100. Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, et al. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: Efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 27:1487-1493, 2000
101. Gkialas I, Iordanidou L, Galanakis I, et al. The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain. *J BUON* 13:177-183, 2008

102. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, et al. Samarium-153-EDTMP: Pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med* 33:1451-1458, 1992
103. Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: A phase I/II trial. *J Nucl Med* 34:1839-1844, 1993
104. Taylor AJ Jr. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. *J Nucl Med* 35:2054, 1994
105. Blake GM, Zivanovic MA, Blaquiére RM, et al. Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med* 29:549-557, 1988
106. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium 186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 14:518-523, 2008
107. Bucerius J, Wallny T, Brackmann HH, et al. Rhenium-186 hydroxyethylidenediphosphonate (^{186}Re HEDP) for the treatment of Hemophilic arthropathy: First results. *Clin J Pain* 23:612-618, 2007
108. De Klerk JM, Zonnenberg BA, Blijham GH, et al. Treatment of metastatic bone pain using the bone seeking radiopharmaceutical ^{186}Re -HEDP. *Anticancer Res* 17:1773-1777, 1997
109. Sundram F, Chau TC, Onkhuudai P, et al. Preliminary results of transarterial rhenium-188 HDD lipiodol in the treatment of inoperable primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:250-257, 2004
110. Bernal P, Raoul JL, Vidmar G, et al. Intra-arterial rhenium-188 lipiodol in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: Results of an IAEA-sponsored multinational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1448-1455, 2007
111. Luo TY, Tang IC, Wu YL, et al. Evaluating the potential of ^{188}Re -SOCTA-trastuzumab as a new radioimmunoagent for breast cancer treatment. *Nucl Med Biol* 36:81-88, 2009
112. Torres-Garcia E, Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C, et al. Biokinetics and dosimetry of ^{188}Re -anti-CD20 in patients with nonHodgkin's lymphoma: Preliminary experience. *Arch Med Res* 39:100-109, 2008

113. De Decker M, Bacher K, Thierens H, et al. In vitro and in vivo evaluation of direct rhenium-188-labeled anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab for radioimmunotherapy of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Nucl Med Biol* 35:599-604, 2008
114. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 46:38S-47S, 2005 (suppl 1)
115. Deng H, Tan T, Luo S, et al. Radiopharmaceutical (Sm-153-EDTMP) therapy of skeletal metastases: clinical application in 350 patients. *The Journal of Radiology*, August 2002
116. Silberstein EB. systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases *Semin Radiat Oncol*. 2000 Jul;10(3):240-9
117. Baczyk M, Czepczynski R, Milecki P, et al. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: Comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun* 28: 245-250, 2007
118. Liepe K, Kropp J, Runge R et al. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *Br J Cancer* 2003; 89: 625-629.
119. Petersen LJ, Lund L, Jønler M, et al. Samarium-153 treatment of bone pain in patients with metastatic prostate cancer. *Dan Med Bull*. 2010 Jun; 57 (6): A4154
120. Storto G, Klain M, Paone G, et al: Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* 39:35-41, 2006
121. Lam MG, Dahmane A, Stevens WH, et al: Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:756-765, 2008
122. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519-526.
123. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.

124. Buchali K, Correns HJ, Schuerer M et al. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1988;14:349-351
125. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 64:816-822,1991
126. Lee CK, Aeppli DM, Unger J, et al: Strontium-89 chloride (Metastron)for palliative treatment of bony metastases. The University of Minnesota experience. *Am J Clin Oncol* 19:102-107, 1996
127. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 16:1574-1581, 1998
128. Sapienza MT, Ono CR, Guimaraes MI, et al. Retrospective evaluation of bone pain palliation after Samarium-153-EDTMP therapy *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 59:321-328, 2004
129. Menda Y, Bushnell DL, Williams RD, et al. Efficacy and safety of repeated samarium-153 leixidronam treatment in a patient with prostate cancer and metastatic bone pain. *Clin Nucl Med* 25:698-700,2000
130. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 leixidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 109:637-643, 2007
131. Sartor O. Overview of samarium 153 leixidronam in The treatment of painful metastatic bone disease *Rev Urol.* 2004;6 Suppl 10:S3-S12.
132. Robinson RG, Preston DF, Spicer JA, et al. Radionuclide therapy of intractable bone pain: emphasis on Strontium-89. *Semin Nucl Med.* 1992 Jan;22(1):28-32
133. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al: Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: A randomised phase II trial. *Lancet* 357:336-341, 2001
134. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Carrasquillo J, et al: Phase I study of samarium-153 leixidronam with docetaxel in castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2436-42. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4164. Epub 2009 Apr

X. EKLER

Ek 1



T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Sayı: 20478486-51
Konu: Araştırma Başvuru Sonucu

28.02.2013

Sn. Prof. Dr. B. Elvan SAYIT BİLGİN

“Ağrılı kemik metastazlı prostat kanserli olgularda Sm-153 lexidronam tedavisinin etkinliği” isimli araştırmanız incelenmiş; Etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

1. Söz konusu bilimsel çalışmanız onaylandığı başlangıç tarihten itibaren 6 ay içinde başlamaması durumunda Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına yazılı rapor vermeniz;
2. Araştırmanın isim ve yazarlarının değiştirilmesi talebi durumunda gerekçesi ile birlikte Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına bildirilmesi ve onay alınması;
3. Araştırmanız yurtiçi ve yurtdışı bir dergide basıldı ise bir örneğinin gönderilmesi gerekmektedir.

Gereğini rica ederim

Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ
Başkan