

Düşük ve orta riskli prostat kanserinde radyoterapi

Radiotherapy in low and intermediate-risk prostate cancer

Dr. Deniz Yalman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Düşük ve orta riskli prostat kanserinde uygulanan primer tedavi modelleri birbirine eşdeğer sonuçlar vermektedir. Düşük riskli olguların bir kısmında tedavi uygulanmasa da prognozun çok iyi olması bazı olgularda gereksiz tedavi yapıldığı endişesini ortaya çıkarmakta, orta riskli olgularda ise en uygun tedavi konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Definitif radyoterapi lokalize prostat kanserindeki primer tedavi seçeneklerinden biri olup eksternal radyoterapi (ERT) ve brakiterapi (BRT) olarak uygulanabilir. Her iki yöntemle de biyokimyasal kontrol oranları yüksektir. Düşük riskli olgularda ERT veya BRT monoterapi olarak uygulanırken, orta riskli olgularda ERT ± BRT ± hormonoterapi kombinasyonları tercih edilmektedir. Bu olgularda yüksek doz definitif RT'ye hormonoterapi eklenmesi tartışmalı olsa da genel uygulama neoadjuvan olarak başlayıp ERT'yle eşzamanlı kısa dönem devam etmek şeklindedir.

Tek başına brakiterapi uygulaması için ideal olgular düşük riskli olanlardır. Orta riskli olgularda tek başına brakiterapinin rolü çok iyi belirlenmemiştir. Yeterli kanıt olmamakla birlikte ERT ve BRT kombinasyonu tercih edilmektedir. Brakiterapiye neoadjuvan veya adjuvan hormonoterapi eklenmesinin yararı yoktur.

Prostat kanserinde α/β oranının düşük olmasından yola çıkılarak tümör kontrolünü arttırmak için uygulanan hipofraksiyone RT ve stereotaktik vücut radyoterapisi henüz standart tedavi olmayıp verilerin doğruluğunun daha uzun dönemde kanıtlanması gerekir. Proton tedavisi de ümit verici, ancak deneysel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Tedavi yöntemini seçerken hastanın tercihi, yaşı, genel durumu, yandaş hastalıkları, beklenen yaşam süresi, risk/zarar oranı ve merkezin olanakları göz önünde bulundurulmalıdır. Gelecekte yeni görüntüleme yöntemleriyle ve moleküler belirleyicilerle hastalığı daha hızlı ilerleyecek alt grupları önceden belirleyip kişiye özel tedavilerle daha iyi sonuçlar almak, gereksiz tedaviler ve bunların yol açacağı morbiditelerden korunmak ve tedavi maliyetini düşürmek mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: Radyoterapi, brakiterapi, düşük riskli prostat kanseri, orta riskli prostat kanseri

ABSTRACT

Primary treatment modalities applied for low and intermediate-risk prostate cancer produce similar treatment outcome. The excellent prognosis of some of the low-risk patients despite lack of treatment produces concern about overtreatment in these patients, whereas a controversy still exists about the optimal treatment strategy in intermediate-risk disease. Definitive radiotherapy is one of the primary treatment modalities in localized prostate cancer. It can be applied either as external radiotherapy (ERT) or brachytherapy (BRT). Biochemical disease control is very high with either modality. ERT or BRT can be applied as monotherapy in low-risk disease, whereas the combinations of ERT ± BRT ± hormoneotherapy is considered in intermediate-risk disease. Although the role of hormoneotherapy with high-dose RT is controversial in intermediate-risk patients, generally short-term hormoneotherapy neoadjuvant and concurrent with ERT is applied.

Ideal patients for BRT as monotherapy are the patients with low-risk disease. The role of brachytherapy as monotherapy in intermediate-risk prostate cancer has not been clearly defined. The combination of ERT and BRT is preferred in these patients despite lack of sufficient evidence. Neoadjuvant or adjuvant hormoneotherapy added to BRT has no benefit.

Due to the lower α/β ratio of the prostate cancer a therapeutic advantage could be gained with hypofractionated RT and stereotactic body radiotherapy; however they are not considered as the standard and the validity of the data has to be justified after longer follow-up. Proton therapy is a promising but still an experimental approach.

The patient's choice, age, general health status, comorbidity, life expectancy, risk/benefit ratio and the facilities of the treatment center should be considered for the choice of treatment. In the future new imaging modalities and molecular markers will help to identify a subgroup of patients with aggressive disease. With individualized treatment it will be possible to improve outcome, prevent unnecessary treatment and treatment-related morbidity and to increase cost effectiveness.

Key words: Radiotherapy, brachytherapy, low-risk prostate cancer, intermediate-risk prostate cancer

Definitif radyoterapi (RT) lokalize prostat kanserindeki primer tedavi seçeneklerinden biri olup eksternal radyoterapi (ERT) veya brakiterapi (BRT) şeklinde uygulanabilir. Prostat kanserindeki primer tedavi modellerini karşılaştıran randomize çalışmaların olmaması, çalışmalarda farklı hasta gruplarının ele alınmış olması ve farklı sonlanım noktalarının kullanılması tedavi seçeneklerini birbiriyle karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım sözcüğüne ek olarak kütatif tedavi seçeneklerinin sonuçları eşdeğerdir. "Prostate Cancer Results Study Group"un değerlendirmesinde düşük riskli olgularda en iyi biyokimyasal progresyonsuz sağkalımın BRT ile sağlandığı, orta riskli olgularda ERT+BRT kombinasyonunun tek başına BRT'ye eşdeğer, ancak ERT ve radikal prostatektomiden (RP) daha iyi sonuç vermediği bildirilmiştir (1).

Düşük riskli olgularda ERT veya BRT monoterapi olarak uygulanırken orta riskli olgularda ERT ± BRT ± hormonoterapi kombinasyonları tercih edilmektedir. İki RT modelini birbiriyle karşılaştıran randomize çalışma olmamakla

"Prostat kanserinin ERT'sinde günümüzde minimum koşul 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), altın standart ise yoğunluk ayarlı RT (Intensity modulated radiotherapy-IMRT) ve görüntü kılavuzlu RT (Image-guided radiotherapy-IGRT)'dir"

birlikte retrospektif çalışmaların sonuçları her iki yöntemle de biyokimyasal kontrol oranının yüksek olduğu şeklindedir (2, 3).

Lokalize prostat kanserinde yüksek RT dozları uygulandığında biyokimyasal progresyonsuz sağkalım uzamaktadır (Tablo 1) (4-9). Bu çalışmaların bazılarında yüksek doz RT'nin özellikle orta riskli olgularda daha çok katkısının olduğu bildirilmiştir (4, 5, 9). Bu konudaki meta-analizde de yüksek doz RT'nin düşük risk grubu da dahil olmak üzere tüm risk gruplarında biyokimyasal başarısızlığı belirgin olarak azalttığı, ancak ölüm oranlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır (10).

RT dozunu yükseltmek biyokimyasal kontrolü arttırmakla birlikte toksisite riskini de arttırır. Bu nedenle RT'yi modern tekniklerle uygulamak gerekir. Prostat kanserinin ERT'sinde günümüzde minimum koşul 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT), altın standart ise yoğunluk ayarlı RT (Intensity modulated radiotherapy-IMRT) ve görüntü kılavuzlu RT (Image-guided radiotherapy-IGRT)'dir (11).

Üç boyutlu konformal RT'de hastanın tedavi pozisyonunda çekilen bilgisayarlı tomografilerindeki (BT) anatomik veriler üzerinden hedef volüm ve komşuluğundaki normal dokular belirlenerek hedefin şekline daha uygun doz dağılımı sağlanmakta, hedefte daha yüksek dozlara çıkılabilirken normal dokular mümkün olduğunca korunmaktadır. 3BKRT'nin daha gelişmiş şekli olan IMRT'de ise her ışın kendi içinde binlerce ışınıca bölünmekte ve her ışınıcının kendi içindeki şiddeti ayarlanarak özellikle karmaşık, düzensiz şekilli tümörlerde hedef volümü en iyi şekilde saran doz dağılımı sağlanıp komşu normal dokular yüksek oranda korunabilmektedir.

Prostatın pozisyonu rektum ve mesane distansiyonu, nefes alıp verme gibi faktörlerden

etkilenir. Işınlara doğru hedefe ulaşabilmesi için prostatın yerinin çok iyi belirlenmesi gerekir. Bunun üstesinden gelebilmek için ERT görüntü kılavuzluğunda uygulanmalıdır. IGRT'de "cone-beam" BT (lineer hızlandırıcının üzerine monte edilmiş BT dedektör sistemi), ultrasonla prostatın lokalizasyonu, prostat içine yerleştirilen fidusiyallerin yardımıyla elektronik portal görüntüleme, prostat içine yerleştirilen radyofrekans "transponder"larla prostatın gerçek zamanlı görüntülenmesi gibi uygulamalar kullanılmaktadır.

Modern RT teknikleriyle akut ve geç toksisite riskinde belirgin artış olmaksızın tümör dozunu yükseltmek mümkündür. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nin 170 olguya 81 Gy IMRT uyguladıkları çalışmasında 10 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım düşük riskli grupta %81, orta riskli grupta %78; derece 2 ve 3 geç genitoüriner toksisite %11 ve %5; derece 2 ve 3 geç gastrointestinal toksisite %2 ve %1'dir (12). Aynı merkezin bir başka çalışmasında 478 hastaya "ultra yüksek doz" olarak adlandırılan 86,4 Gy uygulanmasına rağmen derece 2 ve 3 geç gastrointestinal toksisite oranları sırasıyla %3 ve >%1, derece 2 ve 3 geç genitoüriner toksisite oranları sırasıyla %13 ve <%3 olarak bildirilmiştir (13). Bu çalışmada 5 yıllık biyokimyasal hastalık kontrolü düşük riskli olgularda %98, orta risklilerde %85'dir. Hasta sayısı 1002'ye çıkartılıp yayınlanan uzun dönem sonuçlarına göre 7 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranı düşük ve orta riskli olgularda sırasıyla %98,8 ve %85,6; derece 2 ve üzeri geç gastrointestinal toksisite %4,4, genitoüriner toksisite %21,1; geç derece 3 gastrointestinal toksisite %0,7 ve genitoüriner toksisite %2,2'dir. Başlangıçta potent olan 427 olgunun %74'ünde seksüel fonksiyonlar korunmuştur (14). İki bin-2009 yılları arasındaki SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine göre IMRT kullanımının 2000 yılında %0,15'ten 2008 yılında %95,9'a

Tablo 1. Randomize doz yükseltme çalışmaları

Çalışmacı	Hasta sayısı	Düşük riskli hasta	Orta riskli hasta	RT dozu (Gy)	Ortanca izlem (yıl)	Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım
Al-Mamgani (5) (Hollanda çalışması)	664	119	178	74,1 x 64,6	5,8	%56 x %45
Dearnaley (6) (MRC RT01)	843	194	264	70,3 x 60,8	10	%71 x %60 %85 x %79 (düşük risk)
Kuban (7) (MDACC çalışması)	301	61	139	74,1 x 66,5	8,7	%78 x %59 %88 x %63 (düşük risk)
Zietman (8) (PROG 95-09)	393	227	144	79,2 x 66,5	10	%83 x %68 %93 x %72 (düşük risk)
Beckendorf (9) (GETUG 06)	306	88	218	70 x 80	5,1	%72 x %61

*“LDR brakiterapiye
neoadjuvan veya adjuvan
hormonoterapi (HT)
eklenmesinin yararı yoktur.”*

yükseldiği, IMRT ile gastrointestinal toksisite ve kalça fraktürlerinin daha az, ancak erektil disfonksiyonun daha fazla olduğu, IMRT uygulanan olgularda ek kanser tedavisine daha az gereksinim duyulduğu belirtilmiştir (15). Yüksek dozlara çıkılmasına rağmen tedaviye bağlı toksisite oranlarının düşük oluşu IMRT, IGRT gibi modern RT tekniklerinin kullanılmasına, tedavi planında doz sınırlamalarına çok dikkat edilmesine, yüksek doz RT alan normal rektum, mesane ve ince barsak volümünün azaltılmasına bağlıdır. Görüntü kılavuzluğunda uygulanmayan yüksek doz RT ile üçüncü yılda geç derece 2 ve üzeri genitoüriner toksisite %20 iken IGRT uygulandığında aynı oranın %10,4'e düştüğü belirtilmektedir (16).

Brakiterapi

Brakiterapi (BRT) lokal, sınırlı bir bölgeye yüksek doz radyasyon verilmesini sağlayan bir radyoterapi yöntemi olup radyoaktif kaynakların tümörün içine veya yakınına yerleştirilmesiyle uygulanır. ERT'den en önemli farkı daha küçük tedavi hacimlerine daha yüksek doz verilmesi ve tedavi hacmi dışında dozun hızla düşmesidir. Bu özelliğiyle BRT en konformal RT tekniğidir. BRT için ideal hastalar düşük riskli hastalardır. Ayrıca kanser tespit edilen biyopsi korlarının %50'den az olması, prostat volümünün 50 cm³'den küçük olması, "International Prostate Symptom Score"un (IPSS) 12'den küçük olması gerekir. Yaşam beklentisi 5 yıldan kısa, anestezi alması riskli, prostat anatomisi implantın yerleştirilmesine uygun olmayan (büyük veya kötü iyileşmiş TUR-P defekti, büyük medyan lob, büyük prostat volümü, pubik ark engeli), eksternal sfinkter infiltrasyonu, patolojik pozitif lenf nodu, uzak metastazi, belirgin obstrüktif üropatisi olan olgular uygun değildir (17, 18).

“Orta riskli olgularda tek başına brakiterapinin rolü çok iyi belirlenmemiş olup prospektif kanıt çok azdır.”

Prostat kanserinde BRT kalıcı düşük doz hızlı (Low dose rate-LDR: 0,4-2 Gy/saat) veya geçici yüksek doz hızlı (High dose rate-HDR: >12 Gy/saat) implant şeklinde uygulanabilir. Genelde kalıcı implantlar uygulanmaktadır. Kalıcı implantta en sık kullanılan izotoplar I-125 (yarıömrü 60 gün) ve Pa-103 (yarıömrü 17 gün)'tür. Radyoaktif kaynaklar transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde transperineal yolla doğrudan prostat içine yerleştirilir. Radyasyon izotopların yarıömrüne bağlı aylar içinde yavaş yavaş verilir. I-125 ve Pa-103 için reçete edilen doz aralığı sırasıyla 140-160 Gy ve 110-125 Gy'dir. Son yıllarda yarıömrü kısa olan Cs-131 de (yarıömrü 9,7 gün) kullanılmaktadır, ancak deneyimler henüz kısıtlıdır. Cs-131 için önerilen doz 115 Gy'dir. LDR brakiterapi düşük riskli olgularda tek başına uygulanır. ERT ile kombine edilecekse 20-46 Gy sonrası I-125 için 100-110 Gy, Pa-103 için 80-110 Gy, Cs-131 için 85 Gy önerilmektedir (17).

HDR uygulamalarında Ir-192 kullanılmaktadır. TRUS eşliğinde transperineal yolla prostata bir ucu kapalı, içi boş kateterler yerleştirilir, tedavi sırasında kateterler cihaza bağlanır ve aktivitesi yüksek tek bir radyoaktif kaynak yüklenir. Tedavi genelde 6-8 dakika sürer ama doz hızı çok yüksek olduğundan (100 Gy/saat) verilen doz LDR'den 1000 kat daha fazladır. Önerilen kesin bir doz-fraksiyonasyon şeması yoktur, daha çok 45-50 Gy ERT'ye ek olarak 1-6 fraksiyonda 36-50 Gy arasındaki dozlarda uygulanmakta, tek başına uygulanması konusunda da çalışmalar yapılmaktadır (19).

Kalıcı implant uygulamalarında 5 ve 10 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım sırasıyla %71-93 ve %65-85 arasındadır (20-26). LDR brakiterapiye neoadjuvan veya adjuvan hormonoterapi (HT) eklenmesinin yararı yoktur. HDR brakiterapiyle düşük ve orta riskli olgularda 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %85-100 ve %83-98 arasında bildirilmektedir (27-30).

İmplantasyon tekniklerindeki gelişmeler ve hasta seçiminin daha dikkatli yapılmasına bağlı BRT'nin klinik sonuçları da son dönemlerde daha iyiye gitmiştir. Potters ve arkadaşlarının 1449 olgu içeren serisinde düşük, orta ve yüksek riskli olgularda 12 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım sırasıyla %89, %78 ve %63'tür (24). Zelefsky'nin yalnızca BRT uyguladığı 2693 olguda 8 yıllık PSA relapsız sağkalım düşük, orta ve yüksek riskli olgularda sırasıyla %82, %70 ve %48'dir (26). Hollanda serisinde 232'si (%25) düşük, 369'u orta (%40) ve 320'si (%35) yüksek riskli olmak üzere 921 olguya tek başına brakiterapi

uygulanmış, tüm grupta 10 yıllık biyokimyasal hastaliksız sağkalım %57; genel sağkalım %59; hastalığa özgül sağkalım %82; düşük, orta ve yüksek riskli olgularda 10 yıllık biyokimyasal hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %88, %61 ve %30 olarak bildirilmiştir (31). Çalışmacılar tek başına brakiterapinin özellikle düşük riskli olgularda kullanılmasını desteklemekte, orta riskli olgularda da etkin olduğunu belirtmektedirler. Orta riskli olgularda tek başına brakiterapinin rolü çok iyi belirlenmemiş olup prospektif kanıt çok azdır. Tümör volümü küçükse ve PSA > 10 ng/ml veya GS 7 gibi tek bir olumsuz faktör varsa tek başına kullanılabilir. Tümör volümü büyükse ve tüm olumsuz faktörler varsa elde yeterli kanıt olmamasına rağmen HT'yle birlikte kullanımı sıkıtır. Yine elde yeterli kanıt olmamakla birlikte ERT + BRT kombinasyonu da tercih edilmektedir. "Radiation Therapy Oncology Group"un (RTOG) 0232 numaralı çalışmasında tek olumsuz faktörü olan orta riskli olgularda tek başına BRT ile ERT + BRT kombinasyonu denlenmektedir (17). ERT ile HDR brakiterapiyi kombine etmenin rasyoneli hastalığın mikroskobik yayılımını kapsayan volümü arttırmaktır. Ultra yüksek doz IMRT ile IMRT ve HDR brakiterapi kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışmada 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım kombine kol lehine hem orta (%98 x %84) hem de yüksek riskli (%93 x %71) olgularda yüksek bulunmuştur (32). Yüksek doz ERT, ERT + HDR brakiterapi "boost"u ve ERT + LDR brakiterapi "boost"uyla ilgili yayınlanmış çalışmaların karşılaştırdığı sistematik derlemede ERT + HDR brakiterapi "boost"u uygulanan olguların çoğu daha ileri evre hastalık ve PSA düzeyine sahip olmalarına rağmen genel ve biyokimyasal progresyonsuz sağkalım daha iyi bulunmuştur (33).

Kaliteli brakiterapi uygulamasıyla prostat kanserinde uzun dönem mükemmel sonuçlar elde etmek mümkündür. Seattle grubunun 575'i düşük, 608'i orta, 473'ü yüksek riskli 1656 olgu içeren ve tümünde postimplant dozimetrik değerlendirme yapılmış modern brakiterapi serisinde olguların %37,6'sına HT, %49,8'ine ERT de uygulanmış olup 12 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım düşük, orta ve yüksek riskli olgularda sırasıyla %98,6, %96,5 ve %90,5'tir (34).

Biyokimyasal kontrol prostata verilen dozla ilişkili olup modern implantasyon teknikleriyle prostata çok yüksek dozlar uygulanarak PSA ablatif düzeylere indirilebilmektedir. Düşük PSA'nın da daha uzun dönem hastalık kontrolü sağlayacağı öngörülebilir.

“Düşük riskli olgularda tek tedavi modeli ile (RP, ERT, BRT) kanser kontrol oranları mükemmel olmakla birlikte yüksek riskli olgularda RT’ye uzun dönem HT eklenmesinin olumlu etkisi randomize çalışmalarda açıkça gösterilmiştir”

Radyoterapi ve hormonoterapi kombinasyonu

Düşük riskli olgularda tek tedavi modeli ile (RP, ERT, BRT) kanser kontrol oranları mükemmel olmakla birlikte yüksek riskli olgularda RT’ye uzun dönem HT eklenmesinin olumlu etkisi randomize çalışmalarda açıkça gösterilmiştir (35). Orta riskli olgularda definitif RT’yle kombine HT’nin kullanımı en tartışmalı konulardan biridir. Bu olgularda hastalığın agresifliği düşük ve yüksek risk arasında olduğundan tedavinin de ikisi arasında olması gerektiği öngörülmektedir. Ancak randomize çalışmalardaki orta riskli olgu sayısı az olup orta riskli olgular için olgunlaşmış veriler, sınırlı olmalarının yanı sıra bugünkü yüksek dozların kullanılmadığı ERT uygulamalarının sonuçlarıdır. Bu nedenle orta riskli olgularda özellikle yüksek doz RT’yle birlikte HT kullanılması veya kullanılırsa optimal zamanlama ve süresinin nasıl olması gerektiği netleşmemiştir. Yüksek riskli hastalardan elde ettiğimiz verilerle orta riskli hastalar için birtakım tahminlerde bulunulabilir. HT ile RT arasında karmaşık etkileşimler olduğundan kısa dönem HT uygulanacaksa neoadjuvan olarak başlanıp eşzamanlı olarak devam etmek uygun olur.

D’Amico’nun retrospektif analizinde yalnız RT ve kısa süreli HT’yle (6 ay) birlikte RT uygulanan 516’sı düşük, 562’si orta ve 508’i yüksek riskli 1586 olguda HT’nin avantajı orta (5 yıllık biyokimyasal kontrol %88 x %62) ve yüksek riskli (%68 x %43) olgularda görülmüştür

“Düşük ve orta riskli prostat kanserinde hipofraksiyone RT ve SBRT henüz standart tedavi değildir.”

(36). Bu çalışma eleştirilen yönlerine rağmen orta riskli olgularda kısa dönem HT’nin göz önünde bulundurulması gerektiğini gösteren erken kanıtlardan biridir. Çoğunluğunu orta riskli olguların oluşturduğu hasta grubunda kısa dönem HT ile RT kombinasyonunun yararını gösteren iki randomize çalışma vardır. RTOG 94-08 çalışmasında T1b-T2b ve PSA<20 ng/ml olan 1979 olgu (1068’i orta riskli) yalnız ERT (66,6 Gy) ve kısa süreli HT (4 ay) + ERT kollarına randomize edilmişlerdir (37). On yıllık genel sağkalım kısa süreli HT grubu lehine olup (%62 x %57; p=0,03) HT eklenmesi 10 yıllık hastalığa özgül mortaliteyi de %8’den %4’e düşürmüştür (p=0,001). Biyokimyasal başarısızlık, uzak metastaz, ikinci yılda pozitif biyopsi bulguları HT grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Risk gruplarına göre yeniden analiz yapıldığında ise en büyük yarar orta riskli grupta görülmüş olup düşük riskli olgularda HT’nin etkinliği gösterilememiştir. Dana Farber Kanser Enstitüsü’nün çalışmasında T1b-T2b ve GS en az 7, PSA 10µg/L’den yüksek ama 40 µg/L’den yüksek olmayan veya manyetik rezonans görüntüleme ile ekstrakapsüler yayılım veya seminal vezikül invazyonu gösterilmiş 206 olgu (153’ü orta riskli) ERT (70,35 Gy) + kısa süreli HT (6 ay) ve ERT kollarına randomize edilmişlerdir (38). Hasta sayısı az olmasına rağmen HT eklenen kolda 8 yıllık genel sağkalım daha yüksek (%74 x %61; p=0,01), prostat kanserine özgül mortalite daha düşük bulunmuştur (4 ölüm x 14 ölüm; p=0,007).

Bu iki randomize çalışmanın sonuçları standart dozda RT uygulanan orta riskli olgularda kısa dönem HT’nin etkinliğini göstermiştir. Ancak çalışmaların yapıldığı dönemdeki RT teknikleri ve dozları günümüz modern RT standartlarında değildir. İçinde orta riskli olguların da bulunduğu randomize doz yükseltme çalışmalarında biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca randomize olmayan prospektif doz yükseltme çalışmalarında uzak metastazlarda da azalma olduğu ve GS 8-10 olanlarda genel sağkalım avantajı da olduğu belirtilmektedir (39, 40). Bu durumda yüksek dozların uygulandığı modern RT teknikleriyle birlikte uygulanan HT’nin gerekliliği de sorgulanmalıdır. Bu konuda elimizde henüz olgunlaşmış veriler bulunmamaktadır. Randomize olmayan yüksek doz RT ve HT kombinasyonu çalışmalarının verileri de sınırlı ve çelişkilidir. Şu an elimizdeki tek veri Fransız çalışmasının (GETUG 14) ön sonuçlarıdır (41). Bu çalışmada orta riskli 366 olguya tek başına veya kısa süreli HT’yle (4 ay) birlikte yüksek doz (80 Gy) ERT uygulanmıştır. HT uygulanan kolda 3 yıllık biyokimyasal

sağkalım anlamlı olarak yüksektir (%97 x %91; p=0,04). Çalışma hasta alımının azlığına bağlı erken kapatılmış ve olgun sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Bu konuda planlanmış prospektif randomize çalışma olan RTOG 08-15’te orta riskli olgular hem yüksek doz ERT veya ERT + BRT kollarına randomize edilmekte, hem de her bir kol 6 ay HT ve HT almayan alt gruplara randomize edilmektedir (42).

BRT ile HT kombinasyonunu araştıran randomize çalışma yoktur. Retrospektif çalışmalarda da BRT veya ERT + BRT kombinasyonuna eklenen kısa süreli HT’nin yararı gösterilememiştir. Bunun nedeni de muhtemelen BRT ile elde edilen biyolojik olarak çok daha etkin RT dozudur (42).

Hipofraksiyone RT ve stereotaktik vücut radyoterapisi

İyonizan radyasyonun hedef dokulardaki biyolojik etkisini belirleyen α/β oranının prostat kanserlerinde diğer tümörlerden daha düşük olmasına dayanarak prostat kanseri hücrelerinin büyük fraksiyon dozlarından (hipofraksiyonasyon) daha fazla etkileneceği düşünülmektedir. Hipofraksiyone RT ile yapılan faz III çalışmalarda konvansiyonel fraksiyonasyonla benzer biyokimyasal sağkalım ve uzun dönem toksisite sonuçları elde edilmiştir (43-46). Hipofraksiyone RT ile konvansiyonel RT’yi karşılaştıran randomize çalışmalar izlem sürelerinin kısa ve konvansiyonel RT dozlarının bugünkü standartların altında olması bakımından eleştirilmektedir. Yeoh ve arkadaşlarının çalışmasında T1-2N0M0 evresinde 217 olguya 20 fraksiyonda 55 Gy (108 olgu) ile 32 fraksiyonda 64 Gy (109 olgu) uygulanmış, 90 aylık ortanca izlem süresinde hipofraksiyone kolda biyokimyasal progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğu (%53 x %34) ancak genel sağkalımda fark olmadığı (%71 x %69) saptanmış, geç gastrointestinal ve genitoüriner toksisite bakımından fark görülmemiştir (47). Cleveland Kliniği’nin serisinde 770 olguya 2,5 Gy/fx dozunda 70 Gy RT uygulanmış, düşük ve orta riskli olgularda 5 yıllık biyokimyasal kontrol sırasıyla %94 ve %83 olarak bildirilmiştir (48).

Hipofraksiyone RT’nin daha uç aşaması olan stereotaktik vücut radyoterapisinde (Stereotactic body radiotherapy-SBRT) fraksiyon başına düşen doz çok yüksek tutulup toplam doz birkaç fraksiyonda (örneğin 5 fraksiyonda 36,25 Gy) verilmekte, radyobiyolojik olarak çok yüksek toplam doz değerlerine ulaşılmaktadır.

Düşük ve orta riskli prostat kanserinde hipofraksiyone RT ve SBRT henüz standart tedavi değildir. Verilerin doğruluğunun daha uzun dönemde kanıtlanması gerekir.

Proton tedavisi

Protonlar enerjilerinin büyük bir kısmını belirli derinlikte depolayıp bu derinliğin ötesinde keskin bir doz düşüşüne yol açarlar. Bu fiziksel özelliklerinden yararlanarak hedefte yüksek dozlar sağlanırken hedefin ötesindeki normal dokuların etkin olarak korunabileceği düşünülmektedir. Ancak pratikteki dezavantajı protonların doz dağılımının internal anatomideki değişikliklere (mesane ve rektum doluluğu) çok hassas olmasıdır. Yapılan dozimetrik analizlerde protonların foton IMRT'sinden belirgin üstün olmadığı, klinik sonuçların da benzer olduğu görülmüştür. Loma Linda Üniversitesinin 1255 olgu içeren serisinde 5 yıllık biyokimyasal hastalısız sağkalım oranı %73'tür (49). Bugün için prostat kanserinde proton tedavisi ümit verici, ancak deneysel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Radyoterapiye bağlı erken ve geç toksisiteler

Eksternal radyoterapiye bağlı toksisite

RT'ye bağlı toksisiteler tedavi sırasında ortaya çıkan ve tedavi bittikten sonra zaman içinde iyileşen akut toksisiteler ve tedaviden aylar yıllar sonra ortaya çıkan, önceden tahmini güç olan ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan geç toksisiteler olarak iki grupta incelenebilir.

Akut toksisiteler daha çok rektum ve mesaneyle ilişkili olup en sık görülen gastrointestinal semptomlar tenezm, abdominal

kramp, sık defekasyon ve diyare; en sık görülen genitoüriner semptomlar ise dizüri, pollakiüri ve sürekli miksiyon dürtüsüdür. Bu semptomlar genelde antidiyareik veya anti-inflamatuar ilaçlarla hafifler ve tedavi bittikten sonra birkaç hafta içinde kaybolur.

Modern RT tekniklerinin kullanılmasıyla geç yan etki oranları azalmakla birlikte hastalar geç genitoüriner (radyasyon sistiti, hematüri, üriner striktür, inkontinans) ve gastrointestinal toksite (proktit, kronik diyare, hematokezya, tenesmus, barsak obstrüksiyonu, perforasyon) konusunda bilgilendirilmelidir.

Prostat RT'sinin önemli bir diğer yan etkisi seksüel disfonksiyonlardır. Hastanın yaşı, RT sırasındaki erektil fonksiyon durumu, yandaş hastalıkları erektil disfonksiyona katkıda bulunmakla beraber ERT uygulanan hastaların %30-50'sinde erektil disfonksiyon gelişmekte ve zaman içinde insidansı artmaktadır. Robinson'un meta-analizinde erektil fonksiyonun bir yıllık korunma oranı BRT sonrası %76, BRT + ERT sonrası %60, ERT sonrası %55, sinir koruyucu RP sonrası %34 ve standart RP sonrası %25'tir (50). Tedavide fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri etkilidir.

Brakiterapiye bağlı toksisite

LDR brakiterapi irritatif ve obstrüktif semptomlarla karakterize akut üriner toksisiteye yol açar. IPS skoru implantasyonu takiben 1-3 ay içinde tepe yapar, genelde 12 ay içinde normale döner ama olguların %10-20'sinde tam iyileşme 2-3 yılı bulur. Alfa blokerler, mesane iritanlarından (kafein gibi) kaçınmak, yeterli hidrasyon yararlı olur. Olguların %3-22'sinde akut üriner retansiyon ortaya çıkabilir ve acil kateterizasyon gerektirir. Cerrahi girişim gerektiren obstrüktif

semptomlarda inkontinans riski açısından dikkatli olunmalıdır. Rektal toksisite ve seksüel disfonksiyon daha az görülür.

HDR brakiterapi uygulamalarında akut toksisite geçici alt üriner traktus irritasyonudur. IPS skorları 3 ay gibi kısa bir sürede normale döner. Uzun dönemde obstrüktif semptomlar egemen olur ve olguların bir kısmında bulbomembranöz üretrada striktür gelişir. Bu HDR brakiterapiye özgül bir toksisite olup 5 yıllık oran %4-12 arasındadır. Rektal toksisite %2'den az görülür, erektil disfonksiyon oranları kabul edilebilir düzeydedir (51). Olguların %76'sında brakiterapi sonrası bir yıl içinde erektil fonksiyon korunmaktadır (50). Rektal toksisite nadir olup derece 3 toksisite %1'den azdır (52).

Sonuç

Düşük ve orta riskli prostat kanserinde farklı küratif tedavi yöntemlerinin sonuçları benzer ancak toksisite profilleri farklıdır. Tedavi yöntemini seçerken hastanın tercihi, yaşı, genel durumu, yandaş hastalıkları, beklenen yaşam süresi, risk/zarar oranı ve merkezin olanakları göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle düşük riskli olgularda prostat kanseri çok az sağkalım tehdidi oluşturduğundan küratif tedavinin kimlere verileceği konusunun çok iyi belirlenmesi gerekir. Gerek yeni görüntüleme yöntemleriyle gerekse moleküler belirleyicilerle hastalığı daha hızlı ilerleyecek alt grupları önceden belirleyebilirsek hastaları gereksiz tedaviden, tedaviye bağlı morbiditeden korumanın yanı sıra tedavi maliyetini de düşürmek mümkün olacaktır. Bu konuda yapılan moleküler çalışmaların sonuçları ümit vericidir.

Kaynaklar

1. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU International* 2012;109 (Supplement 1):22-9.
2. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25-33.
3. Goldner G, Pötter R, Battermann JJ, et al. Comparison of seed brachytherapy or external beam radiotherapy (70 Gy or 74 Gy) in 919 low-risk prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2012;188:305-10.

4. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6.
5. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):980-8.
6. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8:475-87.
7. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.

8. Zietman AL, Bae K, Slater JD et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28:1106-11.
9. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-63.
10. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1405-18.
11. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012.

12. Alicikuz ZA, Yamada Y, Zhang Z, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2011;117:1429-37.
13. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):330-7.
14. Spratt DE, Pei X, Yamada J, et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:686-92).
15. Sheets NC, Goldin GH, Meyer A, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012;307(15):1611-20.
16. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:125-9.
17. Rosenthal SA, Bittner NHJ, Beyer DC, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:335-41.
18. Wojcieszek P, Biatas B. Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview. *J Contemp Brachyther* 2012;4:116-20.
19. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:20-32.
20. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):289-95.
21. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001;51(1):31-40.
22. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71(1):29-33.
23. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):4567.
24. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562-6.
25. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173(3):803-7.
26. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327-33.)
27. Astrom L, Pedersen D, Mercke C et al. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74:157-61.
28. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:81-90.
29. Demanes DJ, Brandt B, Schour L, et al. Excellent results from high-dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. *Am J Clin Oncol* 2009;32:342-7.
30. Bachand F, Martin AG, Beaulieu L, et al. An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: biopsy and PSA outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:679-84.
31. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermond JGH et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1433-8.
32. Deutsch I, Zelefsky MJ, Zhang Z et al. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. *Brachytherapy* 2010;9:313-8.
33. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;93:168-73.
34. Taira AV, Merrick GS, Butler WM et al. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1336-42.
35. Lee I, Sandler H. Hormone therapy and radiotherapy for intermediate risk prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:7-14.
36. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M et al. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000;284:1280-3.
37. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
38. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.)
39. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1028-33.
40. Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:2740-6.
41. Dubray BM, Beckendorf V, Guerif S et al. Does short-term androgen depletion add to high-dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate-risk prostate cancer? Intermediate analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011;29 (suppl):4521 (abstr).
42. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ. Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care?. *Lancet Oncol* 2012;13:e259-69.
43. Pollack A, Walker G, Buyyounouski MK, et al. Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:S1.
44. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1172-8.
45. Kuban DA, Nogueras-Gonzalez GM, Hamblin I et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:S58-9.
46. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:43-54.
47. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1271-8.
48. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424-30.
49. Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:348-52.
50. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1063-8.
51. Duchesne GM, Williams SG, Das R et al. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. *Radiother Oncol* 2007;84:128-34.
52. Mueller A, Wallner K, Merrick G et al. Perirectal seeds as a risk factor for prostate brachytherapy-related rectal bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1047-52.