

Lokal ileri prostat kanserlerinde güncel tedavi yaklaşımları: radyasyon onkolojisi yaklaşımı

Current treatment approaches in locally advanced prostate cancer: a radiation oncologist perspective

Dr. Ömür Karakoyun Çelik

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Lokal ileri prostat kanserlerinde hastalık progresyonu riski oldukça yüksektir ve tedavisiz bırakıldığı takdirde kansere bağlı ölüm ile sonuçlanabilmektedir. HT ile kombine küratif RT bu hastalara önerilen temel tedavi modelidir. Prostat RT'si mutlaka modern RT teknikleri kullanılarak, görüntü rehberliğinde uygulanmalı ve tedavi sırasında organ hareketleri saptanarak düzeltilmelidir. Prostat kanserlerinde IMRT, hedef volüme yüksek doz verilmesini sağlarken hedef volüm dışında keskin doz düşüşü özelliği ile radyasyon onkolojüne çevre kritik organların tolerans dozlarını aşmaksızın, hedef volümün aldığı RT dozlarını homojen bir şekilde arttırılmasına imkân verir. Hastalık kontrolü için uzun süreli HT ile birlikte hedef volüme minimum 74 Gy RT uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Lokal ileri prostat kanseri, yoğunluk ayarlı RT, küratif RT, hormonoterapi.

ABSTRACT

Patients with locally advanced prostate cancer generally have a significant risk of disease progression and cancer-related death if left untreated. Curative RT combined with HT is the main treatment modality for these patients. Modern radiotherapy techniques, such as IMRT should be used in prostate cancers and this should be combined with some form of image guided RT in order to visualize and correct the organ movement in real time. IMRT allows dose escalation for the target volume, produces sharp dose gradient around the target volume and enables radiation oncologists to increase radiation doses homogeneously within the target volume without exceeding the tolerance doses in organs at risk. A minimum dose of ≥ 74 Gy RT combined with long-term HT is recommended for disease control.

Key words: Locally advanced prostate cancer, imrt, curative RT, hormoneotherapy.

İletişim (✉): okarakoyuncelik@yahoo.com

Prostat kanserinin tüm evrelerinde, tedavi birden fazla disiplinin bir arada çalışmasını gerektiren ve farklı tedavi modellerinin uygulanabildiği, oldukça karmaşık bir süreçtir. PSA taraması ile erken evrede tanı şansına rağmen ülkemizde lokal ileri prostat kanserli hastalar yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır.

Lokal ileri hastalığın kabul edilmiş bir evrensel tanımı yoktur. Ancak, yineleme riski oldukça yüksek olan, non-metastatik klinik evre T3 ve T4 prostat kanserli hastalar lokal ileri evre olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte yüksek riskli olarak değerlendirilen klinik evre T3a, Gleason skoru 8-10 ve PSA değeri 20'nin üzerinde bulunan olgular ve radikal prostatektomi sonrasında post-op değerlendirmede birden fazla kötü prognostik faktörlere sahip olgular yine olan lokal ileri evre hastalık gibi değerlendirilmektedir. Lenf nodu metastazı bulunan non-metastatik hastalar da yine yineleme riski çok yüksek lokal ileri hastalık gibi değerlendirilmektedir. Görüntü kılavuzluğunda 3 boyutlu konformal radyoterapi (KRT)/yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ile kombine hormonoterapi (HT) bu olgularda en çok tercih edilen tedavi seçeneğidir.

Lokal ileri prostat kanserli hastaların hastalık progresyonu riski oldukça yüksektir ve tedavisiz bırakıldıkları takdirde kansere bağlı ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Tedavide hastalığın kontrol altında tutulması iki koşulun sağlanması ile mümkündür. Birincisi prostat kanserinin lokal kontrolünü sağlamak, ikincisi hastalık progresyonuna kadar saptanamayan ancak var olduğu kabul edilen mikroskopik metastatik hastalığı kontrol

altına almaktır. Uygulanacak optimum tedavi ile hem lokal hem de sistemik hastalık tedavisi edilmelidir. Tedavi kararı verilirken hangi kombine modalitelerin uygulanacağı, zamanlaması ve süresi multidisipliner bir ekip tarafından tartışılmalı ve uygulanması planlanan tedavilerin faydalı yan etki dengeleri hasta ile ayrıntıları ile paylaşılmalıdır.

RT; prostat kanseri tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmakla birlikte, son 20-25 yılda bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler sayesinde daha yüksek dozlarda ve daha güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Güncel RT teknikleri ile prostat kanserlerinin tedavisinde hem kür şansı artmış, hem de rektal yan etkiler belirgin olarak azalmıştır. Bu nedenle RT, günümüzde lokal ileri prostat kanserlerinin lokal tedavisinde en sık kullanılan tedavi modeli olmuştur.

RT ile kombine hormonoterapi (Neoadjuvan, Konkomitant, Adjuvan)

Uluslararası kılavuzlar yüksek riskli hastalıkta ve lokal ileri hastalıkta uzun dönem hormonoterapi ile birlikte RT'yi öncelikli tedavi olarak önermektedir (1,2). Özellikle düşük volümü olan yüksek dereceli tümörlerin tedavisinde agresif lokal RT ile kombine 2-3 yıllık hormonoterapiyi gerektirmektedir. Çoğu T3 hastanın değerlendirildiği iki büyük faz 3 randomize çalışmada, uzun dönem HT ile birlikte RT ve yalnız HT tedavileri karşılaştırılmıştır (3,4). On yıllık sonuçların verildiği European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmasında ve HT'nin

raplasta verildiği Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) çalışmasında benzer kollarla hastalar değerlendirilmiştir (5,6). Bu dört çalışmanın tümünde HT ile kombine RT'nin, hem hastalığa özgü sağkalımı hem de genel sağkalımı yalnız başına HT'den daha uzun süre arttırdığı gösterilmiştir.

HT'nin küratif RT ile kombine kullanımı rutin bir tedavi olmasına rağmen radikal prostatektomi sonrası neoadjuvan ya da adjuvan HT kullanımının genellikle ek bir fayda sağlamadığı bilinmektedir. Cerrahi sonrası adjuvan HT kullanımını yalnızca lenf nodu pozitif hastalıklarla sınırlıdır (7). Ancak, lenf nodu pozitif olan 731 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde de radikal prostatektomi sonrasında uygulanan HT'nin sağ kalıma katkısı gösterilememiştir (8).

Androjen blokajı ve RT arasındaki etkileşimin muhtemel mekanizmaları

Androjen blokajı ve RT'nin birlikte kullanılması ile sonuçların daha iyi olabileceği fikri cerrahi öncesinde neoadjuvan hormonoterapi uygulamalarına ait deneyimlere dayanmaktadır (9). Yapılan çalışmalar, cerrahi öncesinde hormonoterapi uygulanmasıyla elde edilen yanıt oranlarının (tümör volumündeki azalma) %90'lara yaklaştığını ve hem prostatta hem de tümörde belirgin küçülme elde edildiğini göstermiştir. Ancak bu kombinasyonun radikal prostatektomi sonrasında pozitif marjin oranını azaltmasına rağmen hastaların genel sağkalımı üzerinde olumlu bir etki yaratmadığı anlaşılmıştır (10).

Hormonoterapi ve RT arasındaki etkileşimin mekanizması kesin olmamakla birlikte aşağıdaki etkileşimler söz konusudur:

Lokal etkileşimler

Androjen blokajı tedavisi ile büyümüş olan tüm prostat bezinde bir büzüşme, küçülme meydana gelmektedir. Bu durum uygulanacak olan RT'yi kolaylaştırmaktadır. RT planlamasında kullanılacak olan alanlar daha küçük olacağından daha az normal doku ışınlanacak ve bu sayede daha yüksek tümör dozları verilmesi mümkün hale gelecektir (11).

Androjen blokajı tedavisi ile klonojenik kanser hücreleri sayısında meydana gelen azalma RT'ye başlarken daha az tümör yükü kalması nedeniyle RT'nin etkinliğini arttıracaktır (12).

Prostat kanseri hücrelerinin mikroçevresinde oksijen seviyesinin düşük olduğu bilinmektedir (13). Androjen blokajı tedavisi tümördeki

kanser hücreleri miktarını azaltmaktadır. Bu durum tümöre gelen kan akımının artmasını ve dolayısıyla tümör mikroçevresindeki oksijenasyonun da artmasını sağlamaktadır (14).

Kanser hücrelerinde RT ile aktive olmayan apoptoz, androjen blokajı ile uyulmaktadır (15).

Sistemik etkileşimler

Androjen blokajı, daha sonra oluşacak olan uzak mikro-metastazların gelişimini önleyebilir (16).

RT ile kombine hormonoterapinin bir prospektif klinik randomize çalışma içinde sağkalım yararı ilk kez Bolla ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (17). Bu çalışmada beş yıllık sağkalım oranı yalnız RT alan olgularda %62, RT ile kombine HT alan olgularda %79 bildirilmiştir. Hastalısız sağ kalım oranları arasındaki fark daha da belirgin bulunmuştur (%85 karşı %48 p=0.001). Bu çalışmanın ardından, diğer çalışmalar da benzer sonuçlar bildirmiş ve kombinasyonun yararı kanıtlanmıştır (4, 17-21).

Küratif RT öncesinde neoadjuvan HT (NHT)

Küratif RT öncesinde uygulanan neoadjuvan HT ile prostat hacminde ortalama %25-30'luk bir küçülme meydana gelir ve bu durum planlanacak RT sahalarının daha küçük olmasını ve dolayısıyla çevredeki normal dokuların (rektum, mesane gibi) daha düşük doz almasını sağlar (22, 23). Bu nedenle küratif RT öncesinde neoadjuvan HT yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormonoterapinin neoadjuvan uygulanmasıyla ilgili ilk faz III çalışma RTOG 86-10'dur (24). Non-metastatik lokal ileri evre prostat kanserli hastalara RT başlangıcından iki ay önce ve RT ile birlikte 2 ay, toplam 4 ay süre ile HT (goserelin ve flutamid) uygulanmış ve sonuçlar yalnız RT alan hastalarla karşılaştırılmıştır. Medyan takibin 4.5 yıl olduğu bu çalışmada beş yıllık lokal progresyon oranı NHT alan olgularda %46 iken yalnız RT alan olgularda %71 bulunmuştur. Medyan takibin 12 yıl olduğu son güncellemede medyan sağ kalım (7.3 versus 8.7) ve 10 yıllık sağ kalım oranları (%35 karşı %47) yine NHT alan hastalarda daha üstün bulunmuştur (25). NHT'nin araştırıldığı diğer bir Faz-III çalışma Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG)'un 96.01 çalışmasıdır (26). Bu çalışmada yalnız RT alan, 3 ay NHT alan ve 6 ay NHT (goserelin ve flutamid) alan nonmetastatik lokal ileri evre olgular karşılaştırılmıştır. Yalnız RT ile karşılaştırıldığında NHT alan hastalarda hem PSA progresyonunda, hem lokal progresyonda anlamlı azalma gözlenmiş hem de hastalısız sağkalımda iyileşme gözlenmiştir. Bununla birlikte 6

“Bu çalışmanın alt grup analizlerinde HT'den en fazla yararlanan hasta grubunun gleason skoru 8-10 arasında bulunan yüksek riskli hastaların olduğu bildirilmiştir (genel sağkalım oranları adjuvan HT alan olgularda %39, almayan olgularda %25).”

ay NHT alan hastalarda yalnız RT alan hastalar ile karşılaştırıldığında uzak metastaz oranlarında düşme ve prostat kanserine bağlı mortalitede azalma bildirilmiştir. Aynı iyileşme bulguları 3 ay NHT alan olgularda gözlenmemiştir.

RT'ye adjuvan HT

RT ile kombine edildiğinde HT ne zaman ve ne kadar süre ile uygulanmalı sorusunun cevabını aramak üzere bir dizi büyük multisentrik randomize çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ve bir meta-analizin sonucunda lokalize yüksek riskli ve lokal ileri hastalığa sahip prostat kanserli hastalarda erken başlanan adjuvan hormonoterapi ile hastalık progresyonunda gecikme, genel sağkalımda anlamlı bir iyileşme ve mortalitede anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (7, 17, 27, 28). EORTC 22863 çalışması, lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda RT'ye 3 yıl süreli adjuvan goserelin uygulanmasının etkinliğini araştırmıştır. Bu çalışmada yalnız RT alanlar ile karşılaştırıldığında 3 yıl süre ile adjuvan HT alan hastalarda 10-yıllık sağkalım ve hastalısız sağkalım oranlarında anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiştir (29). RTOG 85-31 çalışması da benzer şekilde küratif RT alan yüksek riskli hastalarda uzun süreli adjuvan goserelin hormonoterapisinin etkinliğini araştırmış ve adjuvan HT alan hastalarda 10-yıllık genel sağkalım oranının yalnız RT uygulanan hastalardan daha iyi olduğu (%49 karşı %39) gösterilmiştir (6). Bu çalışmanın alt grup analizlerinde HT'den en fazla yararlanan hasta grubunun gleason skoru 8-10 arasında bulunan yüksek riskli hastaların olduğu bildirilmiştir (genel sağkalım oranları adjuvan HT alan olgularda %39, almayan olgularda %25). RTOG 92-02 çalışmasında da uzun süreli (2 yıl) adjuvan HT'nin etkinliği araştırılmış ve hastalısız, uzak metastazsız ve biyokimyasal yinelemesiz sağkalım oranlarının kısa süreli HT'ye göre anlamlı

“IMRT, hedef volüm dışında keskin doz düşüşü sağlaması özelliği ile radyasyon onkoloğuna çevre kritik organların tolerans dozlarını aşmaksızın, hedef volümin aldığı RT dozlarını (86 Gy'e kadar) homojen bir şekilde arttırılmasına imkân verir. KRT ile karşılaştırıldığında IMRT'nin lokal kontrolü anlamlı olarak arttırdığı ve normal doku komplikasyonlarını azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.”

olarak arttığı gösterilmiştir. RTOG 92-02'de de, RTOG 85-31'i destekler şekilde alt grup analizler yapıldığında gleason skoru 8-10 olan hastalarda faydalanımın en fazla olduğu gösterilmiştir (30).

Çalışmalar arasında farklılıklar olması nedeniyle HT'nin optimal zamanlaması ve süresi konusunda belirsizlikler devam etmekle birlikte optimum sürenin NHT için yaklaşık 3 ay, adjuvan HT için minimum 1 yıl, Gleason skoru 8'in üzerinde olan hastalarda minimum 2 yıl olması gerektiği yönündedir. Bununla birlikte ileri evre kanserli hastalarda hormonoterapinin süresinin arttırılması ile sağkalım avantajının artacağı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Lenf nodu pozitif olan hastalarda pelvik RT

Cerrahi seriler ve RTOG 85-13 çalışmasının sonuçlarına göre radikal prostatektomi sonrasında pelvik lenf nodu metastazı saptanan hastalarda standart tedavi pelvik RT ile birlikte hormonoterapidir (31,32). Ancak bu hastalar zaman zaman klinisyenin önyargısı nedeniyle, metastatik hastalık kabul edilerek radyoterapiye gönderilmemektedir. On yıldan uzun yaşam beklentisi olan lenf nodu pozitif prostat kanserli hastalar yalnız HT ile veya yalnız lokal tedavi ile değil HT ile kombine pelvik RT ile tedavi edilmelidir. IMRT tekniği ile pelvik RT uygulaması normal doku toksisitesini azaltacağından tercih edilen tedavi yöntemi olmalıdır.

Radikal prostatektomiye takiben hemen ya da salvaj RT

Kapsül invazyonu bulunan (pT3) hastalarda lokal yineleme oranları %30'lara kadar çıkabilmektedir. Çok faktörlü analizlerde PSA seviyesi, cerrahi spesimenin gleason skoru ve pozitif cerrahi marjinin biyokimyasal relaps için prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Cerrahi sonrası hemen postoperatif RT ile gecikmiş RT'yi karşılaştıran 3 prospektif randomize çalışma mevcuttur. EORTC 22911, 1005 hastanın değerlendirildiği en geniş seridir. Cerrahi sonrasında 60 Gy RT ve lokal yineleme sonrasında 70 Gy RT uygulanan pT3 R1 ve PT2R1 hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi sonrası hemen RT uygulandığında 5-yıllık klinik ve biyokimyasal sağkalım oranı %72 iken salvaj RT uygulandığında bu oran %52.8 bulunmuştur. Bu çalışmada RT'den en çok yararlanan hasta grubunun R1 hastalar olduğu gösterilmekle birlikte negatif marjinli olup diğer olumsuz risk faktörlerine sahip hastaların da RT'den yararlandığı bildirilmiştir (33,34).

SWOG randomize çalışmasında hastalar cerrahi sonrasında pT3, seminal vezikül invazyonu ve pozitif marjin durumlarına göre 60-64 Gy RT ve gözlem kollarına randomize edilmiştir. On yıllık medyan takip sonrasında biyokimyasal relapsız sağkalım oranı RT alan hastalarda belirgin olarak artmış, hormonoterapi kullanımı ortalama 2.5 yıl geciktirilmiştir. Aynı çalışmanın daha uzun dönem takip verilerinde post-op hemen uygulanan adjuvan RT ile metastassız ve genel sağkalım oranlarının da arttırdığı bildirilmiştir (35).

Pratikte, radikal prostatektomi sonrası pozitif cerrahi sınır, kapsül rüptürü, seminal vezikül tutulumu, PSA seviyesi > 0.1 ng/ml gibi yüksek riskleri bulunan pT3pN0 hastalara üriner fonksiyonlar iyileşir iyileşmez (tipik olarak 2-4 ay sonra) cerrahi yatağa 60-66 Gy RT önerilmektedir (33,35, 36). Bir diğer seçenek ise PSA ve klinik takipleri esnasında PSA seviyesi 0.5 ng/ml'ye ulaşmadan salvaj RT'nin başlatılmasıdır (37,38).

RT teknikleri

Üç boyutlu konformal RT (KRT) ve yoğunluk ayarlı RT (IMRT)

Modern RT teknikleri, tedavi pozisyonunda alınan BT kesitleri ile hastanın anatomik verilerinin üç boyutlu tedavi planlama sistemine transfer edilmesini ve bu sayede her hastanın kendine özgü klinik hedef volümlerinin oluşturulmasını sağlamaktadır. Bu hedef volümlere güvenlik marjini eklenerek tedaviler planlanmaktadır. KRT esnasında cihazın çok yapraklı kolimatörleri ışın demetinin

gördüğü hedef volüm konturlarına otomatik olarak adapte olmaktadır. IMRT uygulamalarında ise çok yapraklı kolimatörler ışın demetinin gördüğü hedef volümün konturüne sürekli olarak uyum sağlamakta ve bu sayede konkav şekilli alanların (rektum gibi) doz yoğunluğu optimum olmaktadır.

IMRT tekniğinde KRT tekniğinde kullanılan Doz-Hacim Grafikleri (DVH) ve hedef-kritik organ tanımları kullanılmaktadır. Bu nedenle IMRT'yi üç boyutlu KRT'nin geliştirilmiş bir şekli olarak tanımlayabiliriz. IMRT, hedef volüm dışında keskin doz düşüşü sağlaması özelliği ile radyasyon onkoloğuna çevre kritik organların tolerans dozlarını aşmaksızın, hedef volümün aldığı RT dozlarını (86 Gy'e kadar) homojen bir şekilde arttırılmasına imkân verir. KRT ile karşılaştırıldığında IMRT'nin lokal kontrolü anlamlı olarak arttırdığı ve normal doku komplikasyonlarını azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (39, 40, 41).

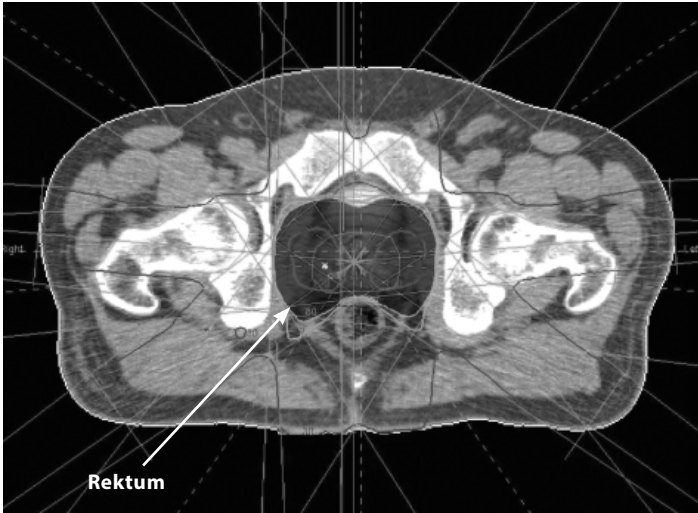
IMRT ile doz arttırılması, hem tümör kontrolü hem de tedavi toksisitesi bakımından organ hareketlerini önemli bir konu haline getirmiştir. Prostat bezi mesane ve rektumun doluluğundan etkilendiği için pozisyonu değişebilen bir organdır. Bu nedenle IMRT'nin görüntü rehberliği ile kombine edilerek uygulanması (IGRT, TRUS ile yerleştirilen altın işaretleyiciler gibi), tedavi sırasında organ hareketlerinin saptanarak RT sahasının buna göre düzenlenmesine olanak sağlamaktadır. IGRT ile birlikte IMRT uygulanmasının yüksek riskli hastalarda biyokimyasal tümör kontrolünü arttırdığı ve geç üriner toksisite oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir (42).

Prostat IMRT'sinin en önemli avantajlarından birisi rektal toksisitedeki azalmadır. Rektal toksisite, yüksek RT dozuna maruz kalan rektum volümü ve RT dozu ile ilişkilidir. Prostata komşu olan rektum volümünün (şekil 1,2) aldığı dozlar IMRT ile sınırlandırılırsa (örneğin rektum V40 Gy, <%35; V65 Gy, < %17 gibi) akut ve geç rektal komplikasyonlar %5'in altında gözlenir. IMRT uygulamaları konusunda dünyadaki en önemli merkezlerden biri olan MSKCC'nin 81 Gy RT dozu sonrasında 10 yıllık izlemde derece 2 ve 3 rektal toksisite oranları sırasıyla %2 ve %1 olarak bildirilmiştir (40).

Lenf nodu negatif, yüksek riskli ve lokal ileri prostat kanserlerinin RT'sinde ışınlanacak klinik hedef volüme prostat ve seminal vezikül (SV) ile birlikte %15 üzerinde metastaz gelişme riski olan hastalarda pelvik lenf nodları da (obturator, external ve internal iliak) hedef volüme dahil edilebilir. Pelvik lenf nodlarına 1.8 Gy günlük fraksiyon dozunda 45-50 Gy RT sonrasında prostat ve SV volümlerine önerilen RT dozu HT ile birlikte en az 74 Gy'dir.



Şekil 1. Hedef ve kritik organ volümlerine ait RT planlama görüntüleri.



Şekil 2. IMRT uygulanan bir hastada RT sahaları ve doz dağılımında rektum konkavitesi

Bu hastalarda pelvik lenf nodlarının profilaktik RT'si tartışmalı (opsiyonel) olmakla beraber uzun süreli HT ile birlikte pelvik ışınlanmanın yararının gösterilmesi klinik çalışmalar ile ileri araştırmayı gerektirmektedir.

Transperineal düşük doz hızlı brakiterapi prostat kanserli hastalarda uygulanan güvenli ve etkin bir RT tekniği olmakla birlikte sıklıkla erken evre ve düşük riskli hasta gruplarına önerilmekte, lokal ileri hastalıkta yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ir-192 ile yüksek doz

hızlı brakiterapi ise external RT ile kombine edilerek boost (ek doz) alternatifi olarak bazı merkezlerde kullanılmaktadır. Ancak komplikasyon oranları IMRT'den daha yüksektir.

Prostat kanserleri, rölatif olarak yavaş proliferasyon hızına sahip olup alfa/beta oranı genellikle 1-4 arasında bildirilmektedir. Bu değerlerin rektal mukozanın alfa/beta oranından daha düşük olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda popüler olan hipofraksiyone RT rejimlerinin kullanılması ile prostatı çevreleyen normal dokularda geç

toksisiteyi arttırmadan fraksiyone RT'de elde edilen lokal kontrol oranlarının elde edilmesi beklenmektedir. Daha küçük ve sıkı marjinler kullanıldığı için stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) prostat kanserlerinin tedavisinde ümit vaat eden bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. SBRT ile oldukça konformal ve yüksek doz RT 5 veya daha az fraksiyonda güvenli bir şekilde uygulanmaktadır. Beş-yıllık sonuçların verildiği tek merkez serilerine ait sonuçlarda biyokimyasal progresyonsuz sağ kalım oranlarını %90-100 arasında bildirilmiştir (43, 44, 45). Akut yan etki (mesane, rektum ve yaşam kalitesine ait) oranları diğer standart RT teknikleri ile benzer olmakla birlikte geç yan etkilerin değerlendirilebilmesi için daha uzun takip ve çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç

Lokal ileri evre prostat kanserlerinin tedavisinde HT ile kombine KRT/IMRT en yaygın uygulanan tedavi modelidir. NHT ve adjuvan HT'nin RT ile kombine edilmesi sağkalım sonuçlarını belirgin olarak arttırmıştır. NHT için optimum süre 3 ay iken adjuvan HT için minimum 1 yıl, GS 8'in üzerinde ise minimum 2 yıl, hasta tolere edilebilirse 3 yıla kadar uzatılmalıdır. Hastalık kontrolü için hedef volüme IMRT tekniği ile minimum 74 Gy RT uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. NCCN guideline 2012.
2. European Association of Urology 2012, Guidelines on Prostate Cancer.
3. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W; NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2104-11.
4. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
5. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1066-73.
6. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
7. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di Sant'Agnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study E3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):472-9.
8. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):100-5.
9. Soloway M, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995;154:424-8.
10. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Hormonal treatment before radical prostatectomy: A 3-year follow-up. *J Urol* 1998; 159:2016-7.
11. Zelefsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy. *Urology* 1997;49 (suppl 3 A) : 38-45.
12. Eulau SM, Corn BW. Combinations of hormones and local therapies in locally advanced prostate carcinoma. *Oncology* 1996;10:1193-202.
13. Movsas B, Chapman JD, Hanlon AL, Horowitz EM, Pinover WH, Greenberg RE, et al. Hypoxic regions exist in human prostate carcinoma. *Urology* 1999;53:11-8.
14. Cvetkovic D, Movsas B, Dicker AP, Hanlon AL, Greenberg RE, Chapman JD, et al. Increased hypoxia correlates with increased expression of the angiogenesis marker vascular endothelial growth factor in human prostate cancer. *Urology* 2001; 57:821-5.
15. Pollack A, Salem N, Ashoori F, Hachem P, et al. Lack of prostate cancer radiosensitization androgen deprivation. *Int J Radiat Biol Phys Oncol* 2001;51:1002-7.
16. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WH. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. *Urology* 1997;49 (3A suppl):74-83.
17. Bolla M, Warde P, Dubois JB, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337:295-300.
18. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Adding androgen suppression to radiotherapy may improve disease-free survival over radiotherapy alone in locally advanced prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2003;29:227-9.
19. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term follow-up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol*. 2006;176:544-7.
20. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggieri EM, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Metaanalysis of randomized trials. *Cancer*. 2009;115:3446-56.
21. D'Amico A, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff P. Androgen suppression and radiation vs. radiation alone for prostate cancer. *JAMA*. 2008;299:289-95. 13. López S, Simon JM, Mazon JJ. Combined radiotherapy and hormone therapy in non-metastatic adenocarcinoma of prostate. *Bull Cancer*. 2009;96:261-70.
22. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, Kutcher GJ, Harrison A, Happersett L, Fuks Z (1994) Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 755-761.
23. Henderson A, Langley SE, Laing RW (2003) Is bicalutamide equivalent to goserelin for prostate volume reduction before radiation therapy? A prospective, observational study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15: 318-321.
24. Pilepich MV, Sause WT, Shipley WU, Krall JM, Lawton CA, Grignon D, Al-Sarraf M, Abrams RA, Caplan R, John MJ, Rotman M, Cox JD, Doggett RL, Rubin P, Soloway MS (1995) Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 45: 616-623.
25. Roach III M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV (2008) Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 26: 585-591.
26. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, D'Este C (2011) Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 12: 451-459.
27. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP (2006) Bicalutamide 150mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 97: 247-254.
28. Boustead G, Edwards SJ (2007) Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 99: 1383-1389.
29. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M (2002) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360: 103-108.
30. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU, Radiation Therapy Oncology Group (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 21: 3972-3978.
31. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999 Dec 9;341(24):1781-8.
32. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pT₁N₊ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*. 1999 Apr;161(4):1223-7; discussion 1227-8.
33. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 ug;366(9485):572-8.
34. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007 Sep 20;25(27):4178.
35. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 Mar;181(3):956-62.