Medikal Radyoloji- Radyasyon Onkolojisi
Seri Editörleri: L.W. Brady · S.E. Combs · J.J. Lu

Hans Geinitz
Mack Roach III
Nicholas van As *Editörler*

Prostat Kanserinde Radyoterapi

Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar

Çeviri Editörleri
Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ
Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ
Doç. Dr. Evrim Kadriye TEZCANLI

nobel
tıp kitabevleri

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

Tıbbi Radyoloji

Radyasyon Onkolojisi

Seri Editörleri

Luther W. Brady
Stephanie E. Combs
Jiade J. Lu



Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.

Hans Geinitz • Mack Roach III
Nicholas van As
Editörler

Prostat Kanserinde Radyoterapi

Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Evrim Kadriye TEZCANLI
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2016

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı adına sahibi:

Prof. Dr. Metin Ertem

Prostat Kanserinde Radyoterapi
Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar

Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ, Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ, Doç. Dr. Evrim Kadriye TEZCANLI

ISBN: 978-975-96147-4-4

Radiotherapy in Prostate Cancer
Innovative Techniques and Current Controversies
Hans Geinitz • Mack Roach III
Nicholas van As

ISBN: 978-3-642-37098-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Bu kitabın Türkçeye çeviri hakkı ©Springer-Verlag Berlin Heidelberg tarafından Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.'ne verilmiştir. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayınlayıcısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Yayımcı	:	Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
Yayımcı Sertifika No	:	15710
Baskı / Cilt	:	No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Kurtini Mevki, General Şükrü Kanatlı Cad. Ömerli - Hadımköy - İstanbul
Matbaa Sertifika No	:	12565
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	:	Nobel Tıp Kitabevleri
Baskı Tarihi	:	Eylül 2016 - İstanbul

Anja, Nora, Thilo ve Vera için,
Hans Geinitz

Teşekkür

Bu kitabın bitirilebilmesinde emeği geçen tüm yazarlara teşekkür etmek isteriz. Bu kitabı hazırlarken, bizler, prostat radyasyon onkolojisini nasıl göreceğimiz ve uygulayacağımız konusunda farklı bakış açıları ve görüşler kazandık. Bunun yanında, bu kitap, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın verimli uluslararası yardımlaşmasının önemli bir örneğidir.

Linz, Ekim 2014 — Hans Geinitz
San Fransisco — Mack Roach III
Sutton — Nicholas van AS

Sunuş

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı olarak son iki yıldır eğitime ağırlık vermeyi kararlaştırdık. Vakıf olarak Onkoloji alanında genç uzman hekim arkadaşlarımızın, geliştirdikleri projeler kapsamında verdiğimiz karşılıksız burs ile yurt dışında eğitimlerine katkı sağlamaktayız. Amacımız ülkemizde Onkoloji alanında dünya standartlarında hizmet sağlayacak bilgi birikimini oluşturmaktır.

Vakıf her yıl Ulusal Kanser Kongre'lerinde Onkoloji alanındaki çalışmaları teşvik etmek amacıyla, artık gelenek haline gelen, Onkolojinin üç dalında, Radyasyon Onkolojisi, Medikal Onkoloji ve Cerrahi Onkoloji dallarında bilimsel çalışmalara ödül vermektedir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı olarak yılda dört sayı şeklinde 'Kanser Gündemi' isimli periyodik dergimizi çıkartmaya devam ediyoruz. Hekimlerimize yönelik her bir sayısında bir kanser konusunun işlendiği güncel bilgilerin aktarıldığı bu dergi arşivimize ve halkımızı bilinçlendirmeye yönelik sanat ve tıbbi bilgilerin yer aldığı 'Menekşe ve Yaşam' dergilerine www.kanservakfi.com dan ulaşabilirsiniz.

Kanser konusunda öne çıkan güncel, yabancı dilde yazılmış bilimsel kitapları Türkçeye kazandırmayı ve hekimlerimize ulaştırmayı kararlaştırdık. Bu amaçla ilkini 2014 yılında 'Kanser Evreleme Atlası' , 2015 yılında 'Nütrisyon ve Kanser Tedavisindeki Gelişmeler' başlıklı kitapları Türkçe bastırarak vakfımızın ücretsiz hediyesi olarak Ulusal Kanser Kongresi'nde hekimlerimize ulaştırdık.

Bu yıl, süratle gelişmekte olan Radyasyon Onkolojisi alanındaki yenilikleri ve bu yöntemle tedavisi mümkün olan ve görülme sıklığı ile ilk sıraları işgal eden prostat kanseri tedavisini inceleyen ' Prostat Kanserinde Radyoterapi ' isimli kitabı Türkçeye kazandırıp hekimlerimize ulaştırmayı düşündük.

Bu kitabımızı çevirerek editörlüğünü gerçekleştiren Prof. Dr. Meriç Şengöz'e, Doç. Dr. Hakan Özveri'ye, Doç. Dr. Evrim Kadriye Tezcanlı'ya ve kitabın baskı aşamalarını gerçekleştiren Nobel Tıp Kitabevi'ne teşekkür ederiz.

Bu kitabı bilgilerimize katkı oluşturacağını düşünerek hekimlerimize hediye ediyoruz.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Yönetim Kurulu Başkanı
Prof. Dr. Metin Ertem

Çeviri Editörlerinin Önsözü

Prostat Kanseri tedavisinde Radyoterapinin kullanımı, gelişen teknoloji ve artan bilgi birikimi ile birlikte pek çok yeniliği ve ilerlemeyi de beraberinde getirmektedir.

Elinizdeki kitap Prostat Kanseri Radyoterapisinde güncel bilgi birikimini yine güncel literatür desteği ile inceleyen ve okuyucuya sunan bir eserdir. Kitabın yazarları bu alanda önemli isimler olarak bilinmektedirler.

Kitabın çevirisi için tam ve koşulsuz destek veren Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'na teşekkür ediyoruz.

Bu kitabın sadece Radyasyon Onkologlarına değil Prostat Kanseri tedavisine ilgi duyan tüm hekimlere yararlı olmasını dileriz.

Saygılarımızla

Çeviri Editörleri
Prof. Dr. Meriç Şengöz
Doç. Dr. Hakan Özveri
Doç. Dr. Evrim Kadriye Tezcanlı

İçindekiler

Bölüm I Görüntüleme, Tanımlama ve İmmobilizasyon

Prostat Kanserinde MR Görüntüleme ve MR Spektroskopi 3
Winfried A. Willinek, Georges Decker ve Frank Träber

Prostat Kanserinde PET/BT Görüntüleme: Radyoterapi için Endikasyonlar ve Perspektifler 15
H. C. Rischke ve A. L. Grosu

Primer Prostat Kanseri Radyoterapisinde Hedef Hacim Tanımlaması 33
Dirk Böhmer

Prostat Kanserinin Eksternal Radyoterapi ile Tedavisinde Hasta İmmobilizasyonun Değeri 41
Matthias Guckenberger

İnternal İmmobilizasyon: Rektal Balondan Hiyalüronik Aside 45
Gregor Goldner

Bölüm II Klinik Sonlanım Noktaları

Biyokimyasal nüks: Faydalı Bir Sonlanım Noktası mıdır? 55
Tanja Langsenlehner

Prostat Kanserinde, Toplam ve Hastalığa Özgü Sağkalım: Beklemek İçin Çok mu Uzun? 65
Wolfgang Lilleby

Geç Toksisite ve Yaşam Kalitesi 75
Michael Geier ve Hans Geinitz

Bölüm III Doz Eskalasyonu ve Yeni Radyoterapi Teknikleri

Doz Eskalasyonu: Randomize Klinik Çalışmalar Üzerine Bir Güncelleme 89
Wilfried Budach ve Irina Sackerer

Klinik Olarak Lokalize Prostat Kanserinde Yoğunluk-Ayarlı Radyoterapi 95
Marisa A. Kollmeier ve Michael J. Zelefsky

IGRT: Nasıl ve Ne Zaman? 103
Marciana Nona Duma ve Patrick Kupelian

Bölüm IV Lokal İleri Hastalık

Pelvik Radyoterapi Teknikleri 111
Ute Ganswindt ve Claus Belka

Yüksek Riskli Prostat Kanseri Bulunan Hastalarda Pelvik Lenfatiklerin Profilaktik Tedavisi: Radyoterapi Lehine 123
Mack Roach III

Pelvik Lenf Nodlarının Profilaktik Tedavisi: Karşıt Görüş 131
Pascal Pommier

Hormon Tedavisi ve Radyoterapi: Randomize ve Prospektif Çalışmalar 137
Michel Bolla, Camille Verry, Violaine Brun Baronnat ve Alexandre Tessier

Klinik Olarak Etkilenen Lenf Nodlarının Tedavisi 149
Arne Grün

Bölüm V Hipofraksiyonasyon

Prostat Kanserinde Hipo-fraksiyonasyon: Biyolojik Bakış Açısı 155
Nicolaus Andratschke ve Klaus-Rüdiger Trott

Hipofraksiyonasyon ve Stereotaktik Tedavi: Klinik Veri 163
Giorgio Arcangeli, Stefano Arcangeli ve Lidia Strigari

Prostat Kanserinde Fokal Tedavi ve İndeks Lezyon Hipotezi 173
Mitchell Kamrava ve Patrick Kupelian

Bölüm VI Brakiterapi

Kalıcı Radyoaktif Çekirdek İmplantasyonu 187
Reinhard Thamm

Klinik Olarak Lokalize Prostat Kanserinin Tedavisinde Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi 211
Nikolaos Tselis ve Nikolaos Zamboglou

Bölüm VII Adjuvan Tedavi ve Kurtarma Tedavisi

Postoperatif Radyoterapide Hedef Hacim Tanımı 227
Martin Stuschke

Adjuvan Radyoterapide Randomize Çalışmalar 231
Dirk Bottke ve Thomas Wiegel

Radikal Prostatektomi Sonrası Kurtarma Radyoterapisi 243
Alexandros Papachristofilou, Pirus Ghadjar ve Frank Zimmermann

Radyoterapi Sonrası Kurtarma Prostatektomisi 253
Hubert Kübler, Tobias Maurer, Thomas Horn ve Jürgen E. Gschwend

Bölüm VIII Proton ve Ağır İyon Kullanımı

Prostat Kanseri için Proton Terapisi: Teknolojik ve Klinik Yönler 263
Ralf A. Schneider

Proton ve Ağır İyon Üstünlüğü için Kanıtlar Mevcuttur, Lehte Görüş 277
Gregor Habl ve Jürgen Debus

Proton ve Ağır İyon Üstünlüğü için Kanıtlar, Karşı Görüş 291
Daniel Robert Henderson ve Nicholas van As

Yazarlar

Nicolaus Andratschke Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich, Zürich, Switzerland

Giorgio Arcangeli Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

Stefano Arcangeli Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

Claus Belka Department of Radiation Oncology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany

Dirk Böhmer Department of Radiation Oncology, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Michel Bolla Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire Albert Michallon, Grenoble, France

Dirk Bottke Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Ulm, Ulm, Germany

Violaine Brun Baronnat Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire Albert Michallon, Grenoble, France

Wilfried Budach Medical Faculty, Department of Radiation Oncology, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Jürgen Debus Radiologische Universitätsklinik, Strahlenklinik, Heidelberg, Germany

Georges Decker Department of Radiology, University of Bonn, Bonn, Germany

Marciana Nona Duma Department of Radiation Oncology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Germany

Ute Ganswindt Department of Radiation Oncology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany

Michael Geier Department of Radiation Oncology, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz, Linz, Austria

Hans Geinitz Department of Radiation Oncology, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz, Medical Faculty, Johannes Kepler University, Linz, Austria

Pirus Ghadjar Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland

Gregor Goldner Klinik für Strahlentherapie, MUW Wien, Allgemeines Krankenhaus, Wien, Austria

A. L. Grosu Department of Radiation Oncology, Medical University of Freiburg, Freiburg, Germany

Arne Grün Department for Radiation Oncology and Cyberknife Cente, Charité—University Medicine Berlin Campus Virchow-Clinic, Berlin, Germany

Jürgen E. Gschwend Department of Urology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

Matthias Guckenberger Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich (USZ), Zurich, Switzerland

Gregor Habl Radiologische Universitätsklinik, Strahlenklinik, Heidelberg, Germany

Daniel Robert Henderson Clinical Oncology Royal Marsden Hospital London, London, UK

Thomas Horn Department of Urology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

Mitchell Kamrava Department of Radiation Oncology, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, US

Marisa A. Kollmeier Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Hubert Kübler Department of Urology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

Patrick Kupelian Department of Radiation Oncology, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, US

Tanja Langsenlehner Department of Therapeutic Radiology and Oncology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Wolfgang Lilleby MD Anderson, Norwegian Cancer Consortium (NCC), Oncology, Oslo, Norway

Tobias Maurer Department of Urology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

Alexandros Papachristofilou Department of Radiation Oncology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Pascal Pommier Radiotherapy Department, Centre Léon Bérard, Lyon, France

H. C. Rischke Department of Radiation Oncology, Medical University of Freiburg, Freiburg, Germany; Department of Nuclear Medicine, Medical University of Freiburg, Freiburg, Germany

Mack Roach III Department of Radiation Oncology, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco (UCSF), San Francisco, CA, USA

Irina Sackerer Department of Radiation Oncology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

Ralf A. Schneider Center for Proton Therapy, Paul Scherrer Institute, Villigen, Switzerland

Lidia Strigari Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

Martin Stuschke Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany

Alexandre Tessier Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire Albert Michallon, Grenoble, France

Reinhard Thamm Department of Radiation Oncology, University of Ulm, Ulm, Germany

Frank Träber Department of Radiology, University of Bonn, Bonn, Germany

Klaus-Rüdiger Trott Department of Oncology, University College London, London, UK

Nikolaos Tselis Sana Klinikum Offenbach Strahlenklinik, Offenbach, Germany

Nicholas van As The Royal Marsden Hospital, London, UK

Camille Verry Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire Albert Michallon, Grenoble, France

Thomas Wiegel Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Germany

Winfried A. Willinek Department of Radiology, University of Bonn, Bonn, Germany

Nikolaos Zamboglou Sana Klinikum Offenbach Strahlenklinik, Offenbach, Germany

Michael J. Zelefsky Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Frank Zimmermann Department of Radiation Oncology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Bölüm I

Görüntüleme, Tanımlama ve İmmobilizasyon

Prostat Kanserinde MR Görüntüleme ve MR Spektroskopi

Winfried A. Willinek, Georges Decker ve Frank Träber

İçindekiler

1 Prostat Kanserinin (Pca)Tanısında ve Tedavi Monitorizasyonunda Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRI) Rolü 4

2 Multiparametrik MRI (mp-MRI) 5

2.1 T2-Ağırlıklı Görüntüleme 5

2.2 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve Belirgin Difüzyon Katsayısı (ADC) 5

2.3 Dinamik-Kontrastla Gelişmiş MRI (DCE, Perfüzyon Görüntüleme) 7

2.4 Prostat Kanserinde MR Spektroskopi 7

3 Özet 13

Kaynaklar 13

Özet

Yüksek rezolüsyonlu T2-ağırlıklı Multiparametrik MR Görüntüleme (T2), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), dinamik kontrastla gelişmiş MRI (DCE) ve MR spektroskopi (MRS); Prostat kanserinin (PCa) değerlendirilmesi, lokalizasyonu, evrelenmesi, biyopsi planlaması ve tedavi monitorizasyonunda önemli rol oynarlar. Bunu da uygun olmayan yumuşak doku kontrastını taşıyarak olduğu kadar, hücre dansitesi, vaskülarizasyonu ve metabolizması ile ilgili fonksiyonel bilgiyi sağlayarak yaparlar. Ayrıca, PSA testi, parmakla rektal muayene ve TRUS eşliğinde biyopsi ile saptanamayan tümörlerin de ortaya konmasına yardımcı olurlar. T2, prostat zonal anatomisinin açık bir tasvirini ortaya koyar ve PCa saptanması, lokalizasyonu ve doğru tümör evrelemesi için kaçınılmazdır. DWI ise interstisyel su moleküllerinin Brownian hareketlerini kantifiye ederek hücresel yoğunluk hakkında ek bilgi verir ve böylece benign ve malign dokuların ayırımını sağlar. DCE başka bir fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. Kontrast madde verilmesinden sonra bir seri yüksek temporal rezolüsyonlu T1 ağırlıklı görüntülerle, prostatik damarlanmayı gösteren, farmakokinetik özellikleri karakterize etmektedir. İn-vivo proton MRS, noninvazif olarak prostat dokusunun biyokimyasal içeriğini araştırmaktadır. Kanserli doku infiltrasyonunun neden olduğu metabolik değişikliklerle birlikte radyoterapi sırasındaki metabolik yanıtı da ortaya koymaktadır. Sağlıklı prostat bezi sitratı MR spektrasında baskın bir sinyal verirken, güçlü bir kolin bileşikleri akümülasyonu Pca'yı göstermektedir. Kolin/sitrat oranı da malignite için uygun bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. MRS; 1 cm3 ya da daha küçük dokudan, çok daha büyük dokulara uzanan bir spektrumda lokalize dokuların eşzamanlı görüntülenmesini sağlamaktadır.

W.A. Willinek (✉) · G. Decker · F. Trabär
Department of Radiology, University of Bonn,
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Germany
e-mail: Winfried.Willinek@ukb.uni-bonn.de

1 Prostat Kanserinin (Pca) Tanısında ve Tedavi Monitorizasyonunda Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRI) Rolü

Prostat kanserinin (Pca) tanısı esas olarak; prostat-spesifik antijen (PSA) testi, parmakla rektal muayene (PRM) ve opsiyonel TRUS- eşliğinde biyopsi ile birlikte, transrektal ultrasonografi ile yapılmaktadır. Tüm bu testlerin çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. PSA testinin spesifitesi düşüktür. Çünkü, enfeksiyon ya da benign prostat hiperplazisi gibi bazı durumlar PSA düzeyinde artış sağlamaktadır. (Romero Otero et al.2014). Bunun ötesinde, bazı çalışmalar PSA testinin, radyoterapi sonrasındaki ilk 4-5 yılda kanser kürü ya da tedavi etkinliği konusunda yeterli ölçümü sağlamadığını öne sürmektedirler. (Vicini ve ark. 2005). PRM, sadece prostat bezinin arka yüzeyinin palpe edilmesini sağlamakta ve ne yüksek spesifite ve ne de sensitivite ortaya koymaktadır. Ayrıca tedavi izlemi için de uygun değildir.

Şüpheli PSA ya da PRM sonucunda, başlangıçta, TRUS-eşliğinde minimum 12 odaktan alınan sekstant biyopsi yapılması önerilmektedir. Ne yazık ki, TRUS biyopsi hastalığın agresifliğini ve prevalansını düşük göstermektedir: PCa'ların yaklaşık %35'i ilk biyopside atlanmaktadır (Djavan ve ark. 2001) ve vakaların %46'sında en yüksek Gleason skoru atlanmaktadır (Noguchi ve ark. 2001). Bu da sıklıkla yetersiz tanı konulması ve optimalden daha az tedavi verilmesine yol açmaktadır. Dahası, daha düşük evrelenen PCa hastaları prognostik fayda vermeyecek radikal cerrahi geçirmektedirler.

PCa hastalarının %15'inde PSA seviyeleri normal düzeyde saptanmakta ve PRM'de tümör palpe edilmemektedir. Ne yazık ki, bu klinik olarak sessiz tümörlerin %15,6'sında Gleason skoru 7 ila 9 arasında bulunmaktadır (Thompson ve ark. 2004). Yakın zamanlı çalışmalarda, Gleason skoru 6 ya da daha az olan klinik olarak düşük riskli Pca saptanmasında, MRI'ın sensitivite ve spesifisitesinin sırasıyla %84,2 ve %66,6 olduğu bildirilmiştir. Zıt olarak, klinik olarak anlamlı tümörler gibi daha yüksek Gleason skoru olan kanserlerde saptama etkinliğinin %90 olduğu (Kim ve ark. 2014) ve negatif prediktif (kestirim) değerin ise %95'e kadar çıktığı saptanmıştır (Arumainayagam ve ark. 2013). Diğer araştırma grupları, 3 Tesla (T) difüzyon-ağırlıklı görüntülemenin tek başına ciddi PCa saptadığını ve sensitivite ve spesifisitesinin sırası ile %89 ile 91 arasında ve %71ila81 arasında değiştiğini göstermişlerdir (Bains ve ark. 2014). Bu veriler, daha radikal tedavi gerektiren PCa'ların saptanmasında MRI'ın önemini kuvvetlendirmektedir.

Görüntüleme yöntemleri arasında, MRI, prostat bezinin morfolojik ve fonksiyonel incelenmesi konusunda eşsizdir (Delongchamps ve ark. 2011). Bilgisayarlı tomografi (BT), prostatta yeterli doku kontrast ayrımı sağlamamaktadır. Ancak, bu inceleme pelvik lenf nodu ve kemik metastazı incelemesinde değerlidir. Buna rağmen, MRI'ın bu konuda da daha üstün olduğu gösterilmiştir (Dotan ve ark. 2008). Radikal prostatektomi öncesinde prostat multiparametrik MRI (mp-MRI) incelemesi yapılan 922 hasta üzerindeki bir çalışmada, negatif prediktif değerinin %94,5 olduğu lenf nodu metastazı için, saptama etkinliğinin %91 olduğu gösterilmiştir (Jeong ve ark.).

MRI sadece PSA testi, PRM ve TRUS eşliğinde biyopsi ile kaçırılan tümörleri saptamaya yardım etmekle kalmayıp; aynı zamanda, eğer biyopsi öncesi yapılmışsa, biyopsi verimliliğini de arttırmaktadır. Bu durum, özellikle; standart TRUS ile ulaşılması zor olan, prostatın ön kısımları için doğrudur.

PSA, PRM ve TRUS'un yukarıda bahsedilen sınırlamaları açısından bakıldığında; MRI, yüksek uzaysal rezolüsyonu ve mükemmel yumuşak doku kontrastı ile birlikte etkileyici bir görüntüleme yöntemi olarak görülmektedir. Pek çok PCa hastası için, MRI; malign potansiyeli olan odakları belirlemede günümüzde kullanılan tek yöntemdir. Sonuç olarak, prostat MRI incelemesi, PCa saptanması ve lokalizasyonu için artan oranda kullanılmaktadır ve bu kullanım alanı içinde, sonuçta verilecek radyasyon tedavisi ve radyasyon artırma planlaması da vardır.

PCa'da; radyasyon tedavisinin etkinliğinin, tümör nüksünün ve tedavi monitorizasyonunun değerlendirilmesi hala bir sorundur. PCa'nın lokal nüksü gerçekte PSA kinetikleri ile saptanmaktadır. Ne yazık ki, PSA kinetiğinin modelleri lokal tedavi başarısızlığı ile uzak metastazın ayrımını yapamamaktadır (Roach ve ark. 2006). PRM, radyoterapi sırasında ya da sonrasında ortaya çıkan fibrozis gibi nedenlere bağlı olarak, bilgi vermekte sorun yaşatmaktadır. MRI ve özellikle DWI, radyoterapi altındaki malign dokuda hücresel değişiklikleri gösterebilmektedir (Song ve ark. 2010). MRI'daki yakın zamanlı teknik gelişmelerle birlikte, ön çalışmalar, DWI'ın radyoterapi sonrası PCa nüksünü saptamada önemli bir rolünün olduğunu göstermiştir (Kim ve ark. 2009). Mp-MRI ayrıca, radyoterapi planlanmasında yararlıdır (Chang ve ark 2014).

3T MR sistemlerinin artan oranda kullanılabilmesi ile birlikte, PCa MRI'ı dramatik olarak daha da iyi hale gelmiştir. Mp-MRI'daki çoğu fonksiyonel teknikler 1.5 T'den 3T'ye geçince fayda göstermiştir (Lagemaat ve Scheenen 2014). 3T MR'ın sağladığı sinyal-gürültü kazancı endorektal koil yerine fazlı-dizi koil kullanılmasına izin verir ki bu da hastanın rahatı ve uyumunu artırmıştır. Gelecekte, kombine MR-PET incelemesi, elimizde halihazırda bulunan multiparametrik bilgiye daha fazla moleküler hedefler ekleyecektir. Ancak, yayımlanan veriler hala çok sınırlıdır ve PCa'da hibrid görüntülemenin klinik rolü ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuçta, yazarların düşüncesine göre; teknoloji harikası MR görüntüleme, T2-ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı sekansları öne çıkarılarak, PCa'nın modern ve disiplinler arası çalışmasında vazgeçilmezdir.

2 Multiparametrik MRI (mp-MRI)

İlk prostat MRI incelemesi 1980'lerin ortasında gerçekleştirilmiştir (Steyn ve Smith 1984). Bundan sonra, prostat MRI, umut veren bir araçtan; sadece morfolojik değil, aynı zamanda fonksiyonel bilgi de veren olgunlaşmış bir görüntüleme yöntemine doğru gelişmiştir. Günümüzde tercihen 3T olarak uygulanan teknoloji harikası mp-MRI, primer olarak fonksiyonel bilgi veren DWI, dinamik kontrastla gelişmiş perfüzyon (DCE) ve MR spektroskopi (MRS) kadar fonksiyonel bilgi vermekle beraber morfolojik bilgi veren T2 ve T1 ağırlıklı görüntüler de içermektedir (Tablo 1).

Bağırsak hareketine bağlı artefaktlar bütilskopolaminbromid gibi antiperistaltik ajanlar verilerek azaltılabilir. Hastalar, görüntüleme sırasında hareket etmemelerinin önemi konusunda uyarılmalıdırlar. 1.5 ya da 3T için artık endorektal koil (ERK) kesin bir gereksinim değildir. Ancak, 1.5T görüntülemesi için kuvvetle önerilmektedir (Beyersdorff ve ark. 2003). 3 T MRI tarayıcıları ve ilişkili daha yüksek sinyalden-gürültüye oranı (SGO) ERK olmadan mükemmel bir görüntü sağlamakta ve genel olarak daha iyi bir hasta uyumuna neden olmaktadır. Standart klinik pratikte, günümüzde, çoklu alıcılı Faz-dizi koilleri kullanılmaktadır.

2.1 T2-Ağırlıklı Görüntüleme

T2-ağırlıklı görüntüleme (T2AG), prostatın zonal anatomisi ile ilgili yüksek uzaysal rezolüsyon ve açık bir tanımlama sağlamakta ve PCa saptanması, lokalizasyonu ve tümör evrelemesi için vazgeçilmez bir hale gelmektedir. Anatomik olarak, prostat bezi dört zona ayrılmıştır: Periferik zon, santral zon, transizyonel zon ve anterior fibromüsküler zon.

Sağlıklı bir periferal zonda, çoğunlukla glandüler yapılar bulunduğundan, T2 ağırlıklı görüntülerde homojen bir sinyal yoğunluğu (SY) saptanmaktadır. Santral zonda ise değişken miktarda ve homojen olmayan, orta derece SY gözlenmektedir. 1980'lerin geç dönemlerinde yapılan birkaç çalışmada, PCa'da periferik zonun düşük T2 SY ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni de büyüyen kanser hücrelerinin periferik zonun glandüler yapısını korumamasıdır (Bezzi ve ark. 1988) (Şekil 1).

Santral ve transizyonel zonda, "silinmiş kömür" görüntüsünü veren kapsülsüz düzensiz düşük-SY zonu ya da normal glandüler yapıyı, kapsülü ya da üretrayı bozan SY malign olarak değerlendirilmektedir. Yüksek evreli kanserler genellikle düşük evreli kanserlere göre daha düşük SY göstermektedir (Wang ve ark. 2008).

T2 ağırlıklı görüntülerin değerlendirilmesinde; prostat dışı invazyonun saptanabilmesi için, lenfojen ve hematojen tümör yayılımı açısından lenf nodları ve kemik yapılar kadar; erkek pelvisindeki tüm yakın dokuların, özellikle kapsül, seminal veziküller ve arka mesane duvarının incelenmesi bulunmaktadır.

Tablo 1 Histopatolojik sonuçlarla görüntüleme modalitelerini eşleştiren çalışmalar

mp-MRI	Histopatolojik eşleşme	Referanslar
T2	Glandular morfoloji	Bezzi ve ark. (1988)
DWI	Gleason skoru	Turkbey ve ark. (2011)
DCE	Neoanjiyogenez	Engelbrecht ve ark. (2003)
MRS	Hücre metabolizması	Costello ve Franklin (1997)

T2 ağırlıklı görüntülemenin sensitivitesi ve spesifitesi çeşitli çalışmalar farklılıklar göstermektedir. Turkbey ve ark., bütün prostatik zonlarda sensitiviteyi %42 ve spesifiteyi %83 olarak bulmuşlardır (Turkbey ve ark. 2010).

Tek başına T2 ağırlıklı görüntülemenin bir kısıtlılığı, düşük SY bölgelerinde spesifitesinin sınırlı olmasıdır. Kronik prostatit, atrofi, skarlar, radyasyon sonrası ya da antihormonal tedavi etkileri, hiperplazi ve biyopsi sonrası kanama düşük SY göstererek tümör dokusuna benzeyebilir (Kirkham ve ark. 2006).

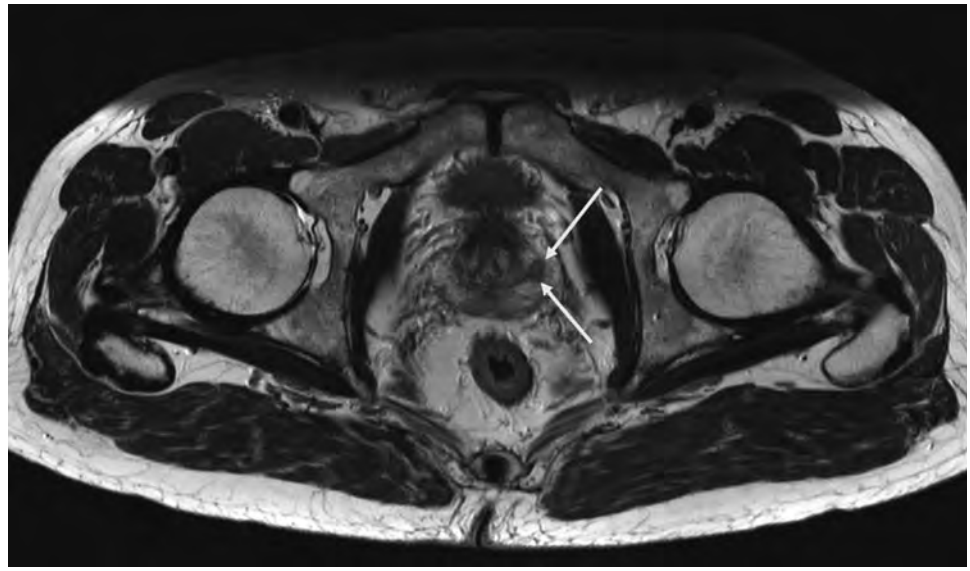
2.2 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve Belirgin Difüzyon Katsayısı (ADC)

DWI, yüksek rezolüsyonlu T2 ağırlıklı görüntülemenin verdiği morfolojik bilgiye ek olarak; doku seviyesinde, hücresel yoğunluk hakkında önemli bilgi eklemektedir.

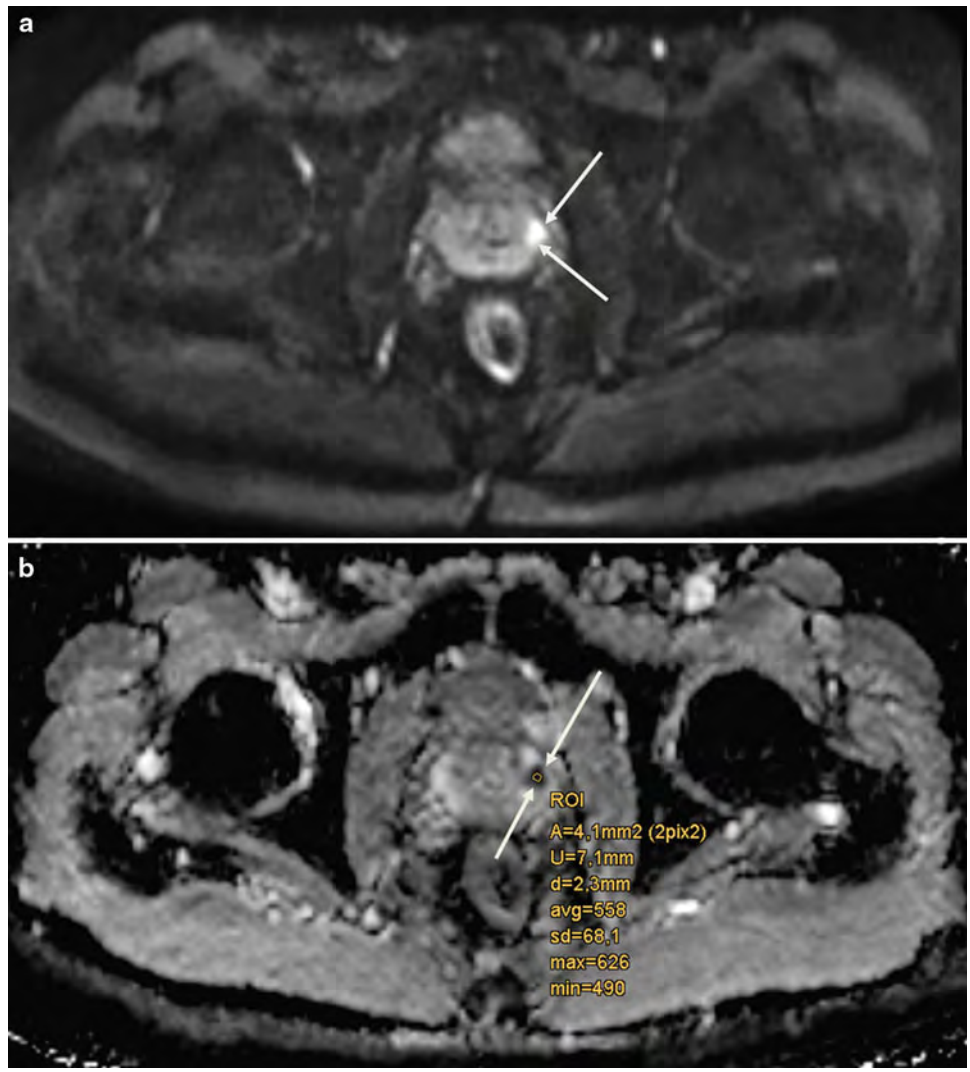
DWI invazif olmayan fonksiyonel bir MR tekniğidir ve doku içindeki su moleküllerinin Brownian hareketlerini kantifiye etmektedir. Böylece, sadece kalitatif değil, aynı zamanda kantitatif tümör değerlendirmesi yapmayı sağlamaktadır. PCa'daki azalmış su difüzyonunun nedeninin; kontrol edilemeyen tümör büyümesine bağlı artan selülarite ve sonucunda gelişen hücredışı boşluğun azalmasına bağlı olduğuna atfedilmiştir. Böylece, DWI, primer olarak önemli bir kantitatif biyofiziksel parametre sağlamakta ve bu da benign dokuyu malign prostatik dokudan ayırmak için kullanılmaktadır. Malign prostat dokusu yüksek-b değerleri ile birlikte tipik yüksek SY modeli ve ADC haritasında düşük SY göstermektedir (Hosseinzadeh ve Schwarz 2004) (Şekil. 2a, b).

DWI ile kombine edilen T2 ağırlıklı görüntüleme, sadece gelişmiş tümör saptama ve karakterizasyonunu sağlamamakta, aynı zamanda tedavi öncesi, sırası ve sonrasında monitorizasyon yapılabilmesi ile de artan bir şekilde kullanılmaktadır (Chenevert ve ark. 2002). DWI'ın malign dokuda, özellikle radyasyon altında, hücresel değişiklikleri yansıttığına dair kanıt bulunmaktadır (Song et al. 2010).

DWI alma parametreleri; kendi MR görüntüleme sistemi ile birlikte, kullanılan manyetik alan gücüne göre optimize edilmelidir. Geçerli bir kantitatif analiz yapılabilmesi için, difüzyon



Şekil 1 Sol periferal zonda PCa gösteren (beyaz oklar) aksiyel yüksek rezolüsyonlu T2 ağırlıklı TSE



Şekil 2 **a** Aksiyel DWI (b=800 mm2/s) sol periferal zonda PCa (beyaz oklar) **b** Buna uyan aksiyel ADC haritası

ağırlığının sensitivitesini gösteren, en az iki farklı b-değerinin alımı ADC haritalarının hesaplanmasında bir önceliktir. DWI için uygun b-değerlerinin seçilmesi çok önemlidir. Çünkü, daha yüksek b-değerleri, difüzyondaki değişiklikleri saptamak için sensitiviteyi arttırmaktadır ama aynı zamanda sinyaldengürültüye oranını bozmaktadır. DWI'nin faydaları arasında görece kısa görüntü alma süresi ve tümörlerle normal doku arasında pozitron emisyon tomografi (PET; PET benzeri görüntüleme) ile karşılaştırılabilir düzeydeki yüksek kontrast çözünürlüğü yer alır. DWI'ın eksikliği ise, rektal duvarın sınırında olduğu gibi, hava/doku geçişlerinden doğan distorsiyon artefaktlarına bağlı şüphelenmelerin verdiği güvensizliktir.

DWI ve hesaplanmış belirgin difüzyon katsayısı (ADC), başlangıçta, özellikle beyin kanserlerinde tümör agresifliğini saptamak için kullanılmıştır (Sugahara ve ark. 1999). Aynı zamanda, bazı gruplar, DWI' dan elde edilen ADC' nın yüksek Gleason skoru olan PCa'larda anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir (Turkbey ve ark. 2011). Bu da, MR görüntülerinde gözlenebilen PCa'ların agresifliğinin noninvazif olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu veri aynı zamanda hastalığın gidişatı ve prognozu için önemli bir belirleyici ve radyasyon tedavisi planlamasında yararlı olmuştur.

2.3 Dinamik-Kontrastla Gelişmiş MRI (DCE, Perfüzyon Görüntüleme)

DCE, prostatik vaskülarizasyonu yansıtan farmakokinetik özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan, gadolinium bazlı kontrast maddenin intravenöz (iv) olarak verilmesini takiben, yüksek temporal rezolüsyonlu aksiyel T1 ağırlıklı sekans serilerinin alınması ile gerçekleştirilen bir fonksiyonel görüntü modalitesidir.

PCa'daki vaskülarizasyon ve anjiyogenez; malign hücrelerin kontrolsüz ve hızlı büyümesi sonucu oluşan lokal hipoksi ve besin yetmezliğine karşı bir reaksiyon olarak ortaya çıkan artmış vasküler büyüme faktörlerinin salgılanması ile indüklenmektedir (Bonekamp ve Macura 2008). Damarsal seviyede ortaya çıkan değişiklikler dinamik olarak DCE ile değerlendirilebilir. Prostat bezi oldukça vaskülarize olduğundan, İV gadoliniumun verilmesinden hemen önce ve sonra basit görüntülerin alınması, Pca'nın uygun incelenebilmesi için yeterli değildir. Yeterli temporal rezolüsyonla birlikte dinamik görüntü serilerinin alınması gereklidir. Bu şekilde kontrast maddenin girişi ve atılması net olarak belirlenebilir.

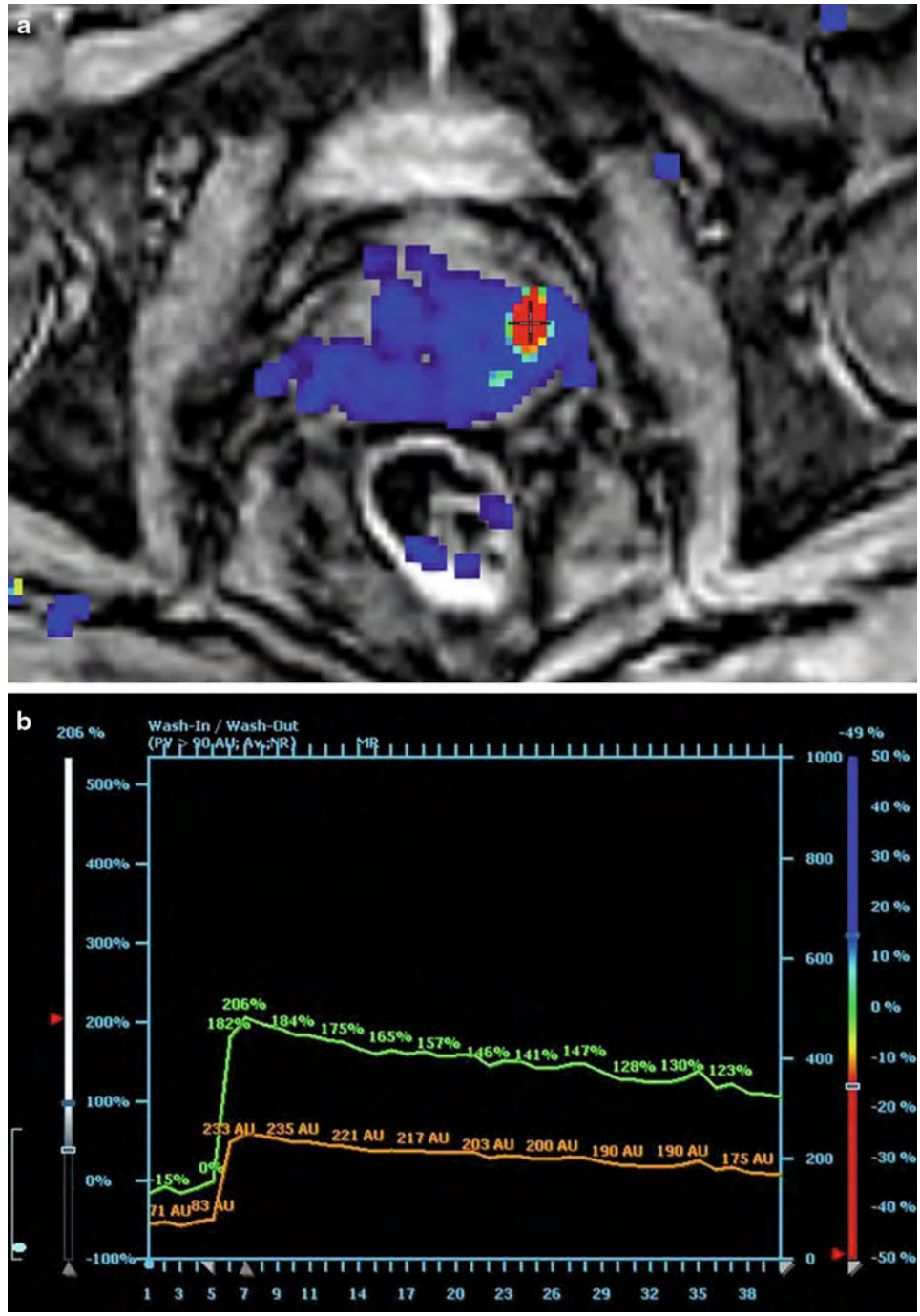
Tümör damarları, normal damarlara göre, genellikle daha geçirgen ve dezorganizedir. PCa'da çok fazla tümör damarı bulunmasından ve bu damarların duvarlarının savunmasızlığı ve geçirgenliğinden dolayı; tipik olarak, kontrast maddenin hızlıca girip hemen boşalması gözlenmektedir (Şekil. 3a, b). T2 ağırlıklı görüntülemede düşük SY yokluğunda bile, hızlı boşalımın varlığının PCa için oldukça belirleyici olduğu gösterilmiştir (Alonzi ve ark. 2007).

2.4 Prostat Kanserinde MR Spektroskopi

2.4.1 ^{1}H-MR Spektrumu ve Metabolik Sinyaller

Prostat bezindeki normal ya da neoplastik dokunun morfolojik ve fonksiyonel özellikleri MR görüntüleme metotları ile belirlenirken; in vivo proton MR spektroskopi (^{1}H-MRS) ve spektroskopik görüntüleme (^{1}H-MRSG), bunun kimyasal içeriğini noninvazif olarak araştırır ve prostat metabolizması ile kanserli infiltrasyona bağlı metabolik değişiklikler ile ilgili daha fazla görüş bildirir. Ayrıca, radyoterapi sırasında gelişen metabolik değişiklikler monitorize edilebilir ve PCa'nın tedaviye olan yanıtı MRS ve MRSG ile değerlendirilebilir. Prostat bezinde bulunan metabolitlerden sitrat (Cit), kreatinin/fosfokreatinin (Cr), kolin içeren bileşikler (Cho) ve poliaminler (PA) yeterince yüksek doku konsantrasyonunda bulunmaktadırlar (1 mmol/kg üzerinde). Bu konsantrasyonlar in vivo araştırmalarda kullanılan manyetik alan gücündeki MRS ile saptanabilmektedirler. Cit, sitrat siklusu içinde oksidatif fosforilasyon ile üretilmekte ve sağlıklı prostat dokusunda genellikle çinko sitrata bağlı olarak bol miktarda depolanmaktadır (Costello ve ark. 2005). Sitrat, 2.65 ppm' de ^{1}H-MRS rezonansa sahiptir (referans olarak, tetrametilsilan'a benzer kimyasal kayma). Bu da, hemen hemen üstüste gelen iki spin çiftini oluşturmak için güçlü bir şekilde çiftleşen non-ekivalan metilen protonlarından (CH2) ortaya çıkmaktadır. Bu da karakteristik olarak 3T'de, 4-tepeli spektral model oluşturmaktadır. Burada iki eşit yükseklikteki merkezi tepe 8Hz ile ayrılmıştır ve her biri merkezi tepelerden 16Hz uzaklıkta (Cit sabiti ile çiftleşen J'ye eş) iki daha küçük "dış" uydu bulunmaktadır. Ancak, tüm 4 tepenin tam rezolüsyonu in vivo olarak sadece mükemmel manyetik alan homojenitesinde ortaya çıkmaktadır. 3T'deki pek çok prostat MRS ediniminde, iki merkezi içeren tek genişlemiş bir tepe şeklinde gözükmektedir. Bu da 1.5T'nin daha düşük alanında genel bir durumdur. Ayrıca, Spektral aralık olarak 3.21-3.03 ppm'de bulunan Cho, PA ve CR'nin üç metil rezonansı sıklıkla tam olarak özellikle 1.5T2'de tamamen çözülmemektedir ve böylece bu frekans aralığında tüm tepelerin toplam yoğunluğu (tChoCr), sitrat içerenlerin altındaki toplam alanla karşılaştırılmakta ve bu da metabolit oranını vermektedir. Örneğin tChoCr/Cit.

Kendisinin gliserol fosforilkolin (GPC), fosforilkolin (PC), asetilkolin (ACho) ve serbest kolin gibi birkaç içeriğin kompleks kaplamasından oluşmasına rağmen, Cho intensitesi prostat dokusu proton spektrumunda tepe 3.21 ppm de merkezileşir ve malign hastalığın tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. PSA değerine benzer şekilde, aşırı yükselmiş Cho düzeyi ya da Cho/Cit oranı PCa için şüphelendiricidir (Cornel ve ark. 1993). Özellikle GPC ve PC hücre membranı döngüsünde salınan anahtar içerikler olduğundan, aşırı hücre proliferasyonu, malign tümörlerde bulunduğu üzere, genellikle 1H-MR spektrumunda kolin tepesinin karakteristik yükselmesi ile gözükmektedir. Eş zaman-



Şekil 3 **a**. Sol periferal zonda Pca lezyonu (kırmızı nokta) olan aksiyel yüksek temporal rezolüsyon DCE. **b.** Karşılık gelen, kontrast gelişiminin gelişi ve ardından akışının görece (yeşil eğri) ve mutlak (portakal rengi eğri) tarifini gösteren gösteren eğri.

lı olarak, kanserli prostat dokusunda sitrat birikimi baskılanmakta ve sitrat tepesinin MRS yoğunluğu düşmektedir (Costello ve Franklin 1997). Böylece, her iki etki de Cho/Cit metabolit oranını arttırmak için eklenmektedir. Tam tersine, Cho, PA ve CR spektral tepelerinin altındaki tChoCr alanı ve bunun Cit'e oranı PCa'yı göstermekte daha az sensitiftir. Çünkü, kolin düzeylerinin artışı en azından bir parça, etkilenen dokulardaki Cr ve PA azalması ile dengelenmektedir. Bununla birlikte, yakınındaki PA ve Cr tepelerinden yetersiz spektral ayrımı olan Cho olan vakaları ya da alan güçlerinde, tChoCr/Cit oranı hala benign doku ve PCa ayrımında uygun bir belirteç olabilir. 0,8 değeri normal olarak kabul edilip tChoCr/Cit 1 ise malign hastalık için oldukça şüpheli kabul edilebilir. Benzer şekilde, 0,5'in altında 'Cho/Cit oranı benign hiperplaziyi gösterirken, 0,6 Cho/Cit oranı PCa'yı gösterebilir (Crehange ve ark. 2011). Ancak, bu eşik değerler, MRS alım sekansının kullanılan alan gücü, tarama parametreleri (esas olarak TR ve TE) ve erişilen tepe rezo-

lüsyonuna bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle çok dikkatli değerlendirilmeleri gerekir. Daha da ötesi, prostat zonları arasındaki metabolit oranları değişmektedir (normal Cho/Cit periferal zonda daha düşüktür) ve benign ve tümörlü dokuyu ayrımak için gerekli sınır değerleri bez içindeki lokalizasyona göre ayarlanmalıdır.

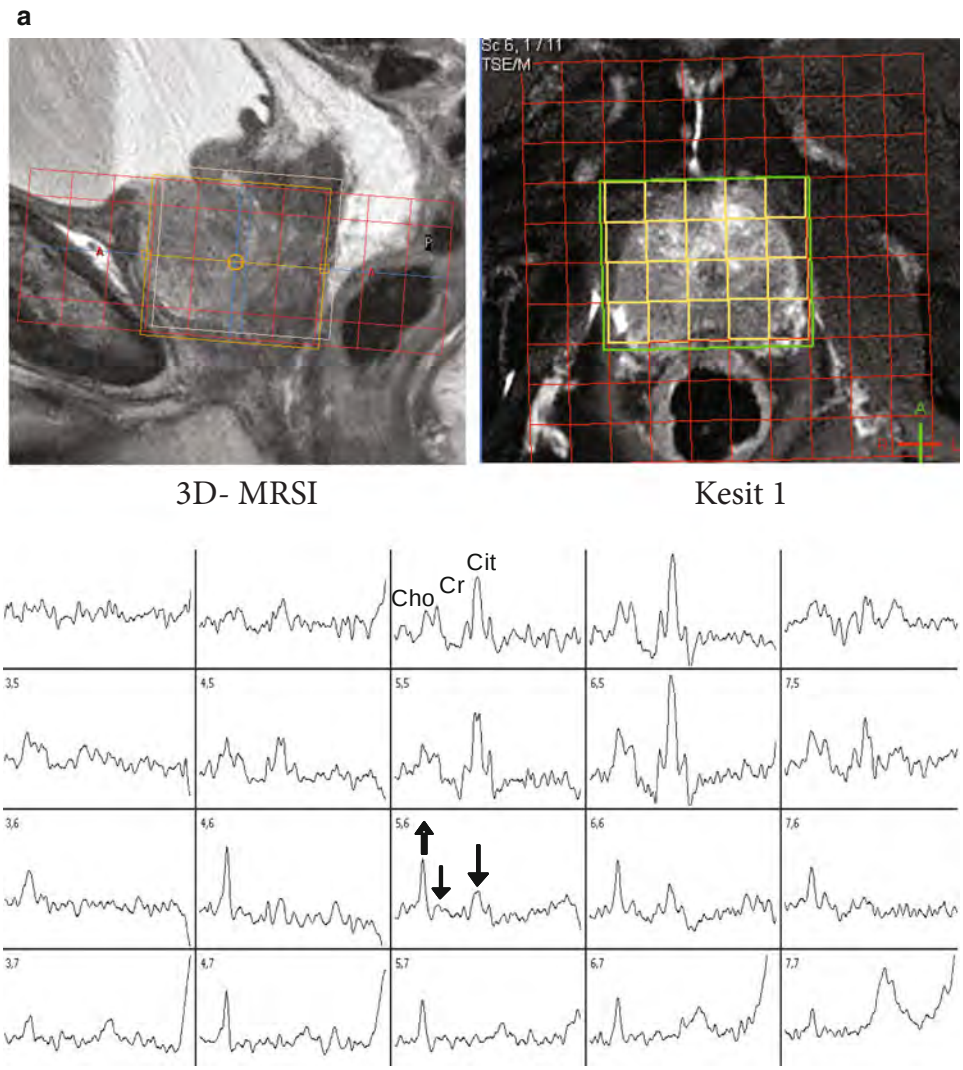
^{1}H-MRS'nin PCa saptamakta oldukça spesifik olduğu gösterilmesine karşın (%89-91 spesifite), sensitivitesi hala diğer yöntemlere göre daha düşük kalmaktadır (%75-77) (Manenti ve ark.2006). Bir PCa lezyonunun kaçırılması için bir neden, çok küçük olması ya da tümörde kolin artımının orta derece hücre proliferasyonuna bağlı olarak olmamasıdır ve bu da daha düşük Gleason skoru ile ilişkili olabilir. MRS'de Gleason skoru ile Cho düzeyleri arasındaki böylesi ilişki bazı çalışmalarda, tümünde olmasa bile, bulunmuştur (Zakian ve ark. 2005; Scheenen ve ark. 2007; Kobus ve ark. 2011). Ayrıca, fokal büyüklüğü 1cm' den küçük PCa vakaları MRS tarafından atlanabilir. Bunun nedeni ortalama sağlıklı doku ile oluşan parsiyel hacim ve böylece seçilen malignite eşiğin altında kalan metabolit oranlarının çıkmasına neden olan sınırlı uzaysal rezolüsyondur. Başka bir yandan da, prostatitte oluşan yüksek Cho sinyali ya da 3.2 ppm kolin frekansında, prostatın bazal zonlarının arka kısımlarında aşırı dar uzaysal tepe MR'da gözlenip yalancı pozitif bulgu olarak saptanabilir. Bu sinyal seminal veziküllerde bulunan GPC ile ilişkili olabilir ve seminal sıvıdan gelen "normal" GPC tepesinin bu bölgede bulunan bir prostat kanseri şüphesi doğuracak patolojik kolin seviye artışı ile karıştırılmaması gerekir.

2.4.2 ^{1}H-MRS Alımı ve Uzaysal Lokalizasyon

İn vivo prostat MRS için, erişilebilir uzaysal rezolüsyon, bu tekniğin majör sakıncalarından birisidir. Proton MR spektrumunun alındığı doku hacminin büyüklüğü, bu ana kadar tüm diğer MR görüntüleme metotlarının ve diğer görüntüleme metotlarının çoğunun, uzaysal boyutlarını çok aşmaktadır. Bu durum, MR görüntülemede kullanılan su protonları ile karşılaştırıldığında, ilgi duyulan ^{1}H metabolitlerinin (Cho, Cr, Cit) doku konsantrasyonlarının 10.000 kattan daha düşük olmasının sonucudur. Dahası, 4.7ppm'de suyun şiddetli spektral tepesi, MRS alımı sırasında uygun prepulslarla bastırılmaktadır (ve ek olarak MRS işlemi sonrası filtreleyici algoritmalarla). Böylece, çok küçük metabolik tepelerin, suya göre kimyasal kaymaları oldukça geniş olsa da, güvenilir kantifikasyonu sağlanmaktadır. Ayrıca, lipidlerdeki farklı moleküler gruplardan gelen MRS sinyalleri metabolik tepeleri kaplayarak bozabilir. Özellikle, sitrat için, seçilen MRS hacmi yağ dokusu içeriyorsa. Lokalize tek hacim (TH) ^{1}H –MRS'de, metabolit sinyalleri, lokalize edici MR görüntülerinde interaktif olarak yerleştirilmiş tuğla şekilli doku hacminden toplanmaktadır. Bu görüntüler, uzaysal kodlama için manyetik alan eğimlerinin RF uyarılarının uyarma ve yeniden odaklamasının kombinasyonu ile seçilmişlerdir. Bu hacim seçimi ya nokta-çözücülü spektroskopi (PRESS) (Bottomley 1987) ya da uyarılmış eko alıcı mod (STEAM) (Frahm ve ark 1989) tekniği ile yapılmaktadır. Edinilen MR spektrumundaki metabolik tepelerin SNR sinin, güçlü bir şekilde, ilişkili hacmin (volüme of interest-VOI) tekrarlayan uyarılması ve MRS verisinin akümülasyonu ("sinyal averajlama") ile iyileştirilmesine rağmen, bu durum eğer VOI büyüklüğünün istenilenden 2-3 cm^{3} daha küçük olduğu durumlarda kabul edilemez uzun ölçüm sürelerine neden olabilmektedir. Böylece, prostat MRS'sinde, gereken VOI hacmi prostat bezinin çok büyük parçasının üzerine çıkacağından, TH teknikleri dokudaki tümörün lokalizasyonu için uygun değildir. Prostat kanserinde TH-MRS, bu durumda sadece, eğer tümör hacmi biliniyorsa ve progresyon süresi ya da tedaviye yanıt araştırılacaksa kullanılabilir.

2.4.3 MR Spektroskopik Görüntüleme (MRSG)

MRSG tekniğini uygulayarak, (sıklıkla kimyasal kayma görüntülemesi, KKG olarak da adlandırılır), daha küçük voxel içeren bir 2D ya da 3D ızgara, bu voxellerin herbirinden MR spektrumu toplamak için kullanılabilir. Bunu sağlamak için, MR görüntüleme prensiplerine benzer bir şekilde, RF uyarılması sırasında eğim değiştirilerek ve ek olarak düzlem lokalizasyonu için faz kodlaması uygulanarak, görüntü seçimi sağlanmaktadır. Su protonlarının MR görüntülemesinin aksine, ancak, tek uyarı sonrası komplet görüntü alımı için frekans kodlamasının kullanılması mümkün değildir. Çünkü, saptanan MRS sinyalinin farklı frekans içerikleri zaten ilgili metabolitlerdeki spektral bilgiye bağlanmıştır. Böylece, iki uzaysal yön için faz kodlaması (ya da 3D-MRSG için üç) kullanılmalıdır ve sonuç olarak repetisyon zamanı TR ile aralanmış m x n spin uyarıları yapılabilir ve bu şekilde istenilen m x n MR matriksi tüm 2D ızgara voxellerinden elde edilmiş olur. Neyse ki, bu spektrumdaki SNR sadece ilişkili küçük voxelden gelen spin sinyali ile saptanmamaktadır. Ayrıca toplam MRSG ızgarasından da alınmaktadır. Üzerindekilerin tümü m x n kere örneklenmiş ve akümüle etmiştir. Bu şekilde, düzlem içi voxel büyüklükleri yaklaşık 1cm^{2} ya da daha az olan düzlem içi voxel büyüklükleri, prostatın 2D-MRSG içinde yeterli metabolit SNR elde edilebilir. Tipik olarak Izgara uzanımı 8-12 cm de 10x10-16x16 voxel. Bu büyüklükteki görüntü alanı (FOV) tamamen vücut dokusu ile sarıldığından, spin sinyalinin diğer yapılardan geri katlanması olabilmektedir. Bu durum, düzlem içi hacim seçiminde eğer sadece 2D faz kodlaması yapılıyorsa, bu kadar küçük FOV olan MR görüntülemesinde de olabilmektedir. Böylece faz kodlu FOV sınırlarından daha küçük ama prostat bezini tamamen içeren VOI için ek bir PRESS ya da STEAM lokalizasyonu uygulanmalıdır. Böylece özellikle lipitlerden gelen MRSG voxellerinin spektrumuna bağlı suni sinyal karışımı önlenir. Bu çeşit "dış hacim" sinyal süpresyonu ayrıca, kişisel prostat şekline yakın adapte edilmiş çoklu bölge-

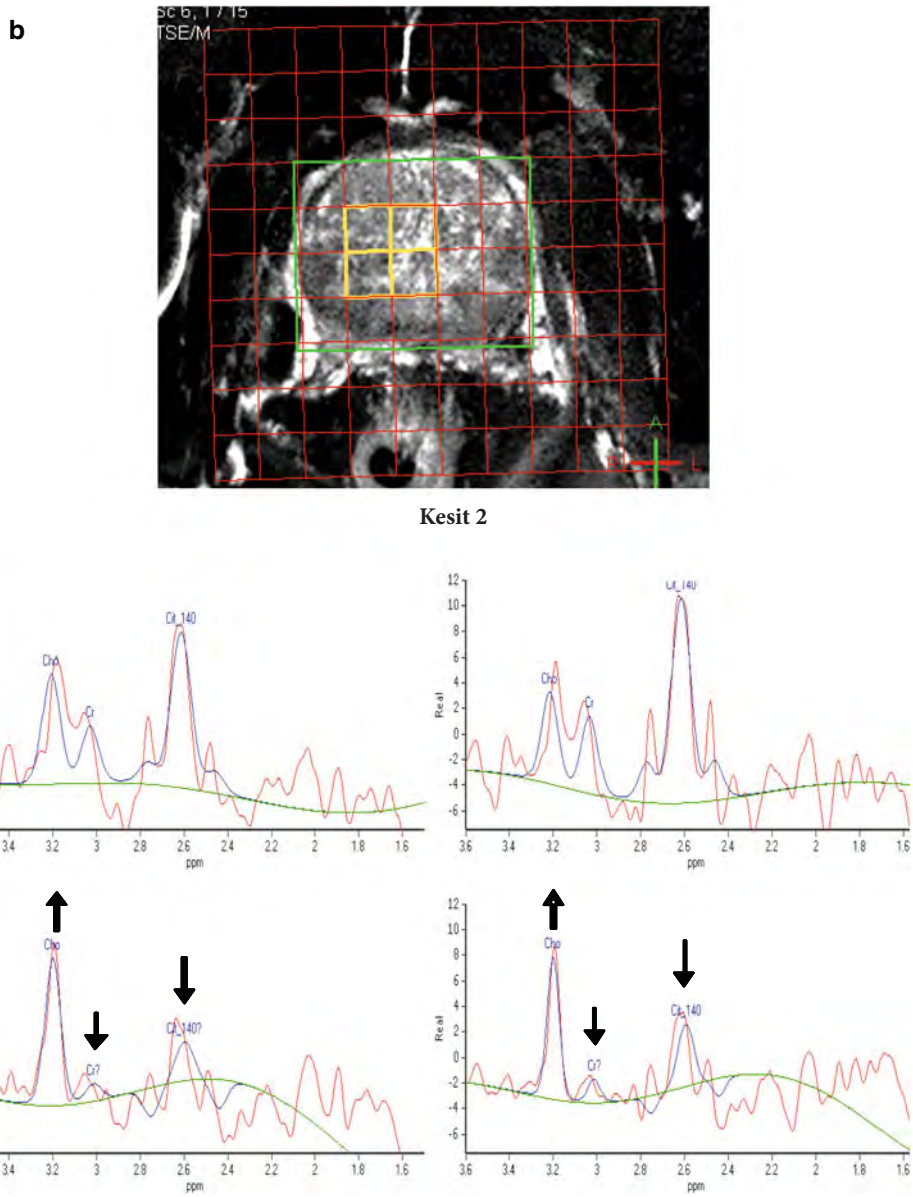


Şekil 4 Radyoterapi öncesinde, 74 yaşında bir hastada 3T' de eksternal yüzey koili ile 3D-MRSG (TR/TE1200/135 ms. alma matriksi 10 x 10 x 3) incelemesi. Sagital ve transversal T2W MR görüntülerinde İzotropik 1-cm voxellerin MRSG ızgaralarını (kırmızı) kaplaması ve PRESS seleksiyon hacmi (yeşil ızgara) ile sarı-ızgaralı voxellere göre düzenlenmiş seçilmiş MR spektrumunun 2D dizisi. **a.** MRSG kesit no1 spektrumu (prostat apeksinde) bezin anterior kısmında normal metabolit düzeylerini ve sağ posteriorda odaklanmış prostat kanserini göstermekte. Güçlü şekilde genişleyen kolin ile ilişkili zar zor seçilen sitrat ile gösterilmiştir (yukarıda, aşağı bakan oklar) **b.** Santral MRSG numara 2 parçasındaki 4 voxelden edinilmiş (kırmızı) ve oturtulmuş (yeşil taban üzerine mavi) spektrum. Doğrudan yakın duran voxellerde etkilenmemiş alandan (üstteki ok) açıkça malign dokuya (alttaki ok) geçişin gösterilmesi. Spektra (**b**)'deki vertikal skala (**a**)'dan farklıdır.

sel presatürasyon barları ile de elde edilebilir. Çoğu vakada, prostatın kraniyo-kaudal büyüklüğü dilim kalınlığı 1-2 cm olan 2D-MRSG alımı için oldukça büyüktür ve bu durumda 3D faz kodlama şeması kullanılarak en azından 3 aksiyel dilim kullanılabilir. Şekil 4'de bu çeşit 3D-MRSG alımı (TR/TE 1200/135 ms) için görüntü rehberliğinde planlamayı gösterilmektedir. 10x10x3 voxel grid (kırmızı), PRESS-lokalize VOI (yeşil ızgara) ve VOI içinde prostatın santral ve periferik zonlarından spektrum (sarı-ızgara voxeller) seçimi. Radyoterapi öncesi yapılan bu çalışmada, yüksek Cho tepesi ve düşük Cit seviyesi; prostatın posterior zonunda, sağ glandüler lob ve apikalde yoğunlaşmak üzere, aşırı tümör infiltrasyonu spektrumda gözlenmektedir. Multiparametrik MR görüntülemenin diğer tekniklerinde de olduğu gibi, ayrıca prostatın MRS ve MRSG'si sinyal taraması için endorektal RF "koil"den fayda görür. Bu uygulama minimum voxel sayısının düşmesine de neden olur. 2T ya da daha düşük manyetik alanlarda, prostat MRSG için ERC aplikasyonu gerekliyken, 3T'de daha yüksek MR sinyali ve endorektal yerleştirmeye bağlı gelişen artefaktlara yatkınlık açısından ortaya çıkan daha fazla sensitiviteye bağlı olarak bu "koil"lerin avantajlarını dengelemektedir. Böylece, dijital RF zincirleri ve koil geliştirilmesine bağlı olarak ortaya çıkan MR saptama sensitivitesindeki yakın zamanlı ilerlemeler sonucu ortaya çıkan sinyal artışlarını dikkate alarak; eksternal yüzey koillerinin tekbaşına kullanımı, 3T'de, yeterli SNR ve MRSG için uzaysal rezolüsyon sağlamakta ve daha iyi hasta konforuna neden olmaktadır.

tCho/Cit ve Cho/Cit metabolit oranlarına uyan eşik değerleri belirtilmişti. Ancak, daha az sıkı skala ve MRS tarama parametrelerinde prostat bezinin lokasyonuna bağlı sınırlara daha bağımlılık durumu göz önüne alındığında, prostat lezyonlarının yeni tanısal PI-RADS evrelemesi MRS ile değerlendirmeye kadar uzamıştır (Barentz ve ark. 2012). MRSG'nin kalitatif skorlamasında sadece Cho ve Cit tepe yükseklikleri karşılaştırılmaktadır. PI-RADS 5 "Cho>>

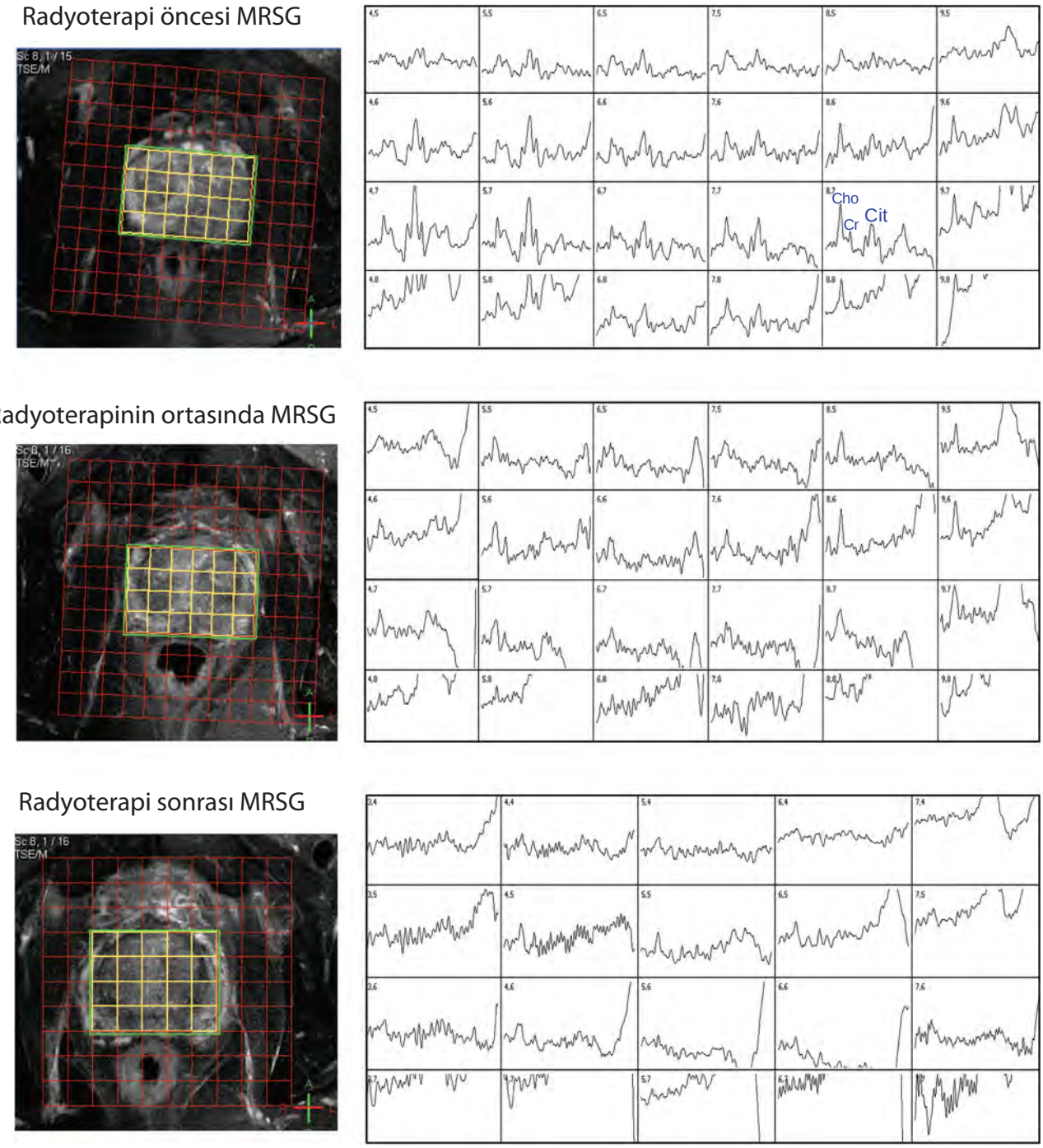
Şekil 4 devamı



Cit, kanser yüksek oranda bulunmaktadır"dan aşağıya PI-RADS1 "Cho<<Cit, hastalık bulunma olasılığı oldukça düşük"e denk gelmektedir.

2.4.4 Radyoterapi Planlanması ve Takipte Prostat MRSG

Yukarıda tanımlanan kriterler MRS ile, başarılı bir şekilde malign hastalık ve benign hiperplazi arasındaki ayırıcı tanı için uygulanırken ve radyoterapi planlamasında hedef alanı tanımlamak için kanserli infiltrasyon bulunan dokuyu başarılı bir şekilde lokalize ederken; radyasyon tedavisi sonrası veya sırasındaki takip çalışmalarında MRS ile rezidü/rekürren tümör ya da tedaviye yanıt söz konusu olduğunda, ciddi bir problem ortaya çıkmaktadır: Radyasyon uygulanan prostat dokusunda sitrat düzeyleri, radyasyon tarafından oluşturulan metabolik hasara bağlı olarak ["metabolik atrofi" (Pickett ve ark. 2004)], ciddi oranda düşmektedir ve tedaviden yıllar sonra bile iyileşme olmamaktadır. Böylece, Cit ile ilgili tüm metabolit oranları ilk birkaç radyoterapi fraksiyonu sonrası tümör iyi yanıt verse de ya da radyoterapi sırasında bozulsa da hemen ve açıkça yükselmektedir. Şekil 5'te sol santral ve periferik zonda prostat kanseri bulunan vakada radyoterapi sırasında metabolit düzeylerindeki tipik değişkenlikler gösterilmektedir. Tedavi kesiminde, metabolik atrofiyi gösteren, metabolit sinyallerinin çok düşük amplitüdleri gösterilmektedir. Adjuvan antihormonal tedavi alan hastalarda radyoterapi öncesi sitrat düzeylerinde azalma MRS'de de ayrıca gözlenmektedir (Mueller-Lisse ve ark. 2007). Cho/Cr ya da Cho/(Cr+PA) oranları; radyasyonla indüklenen metabolik değişkenliklerden bu kadar çok etkilenmemekteyken, ciddi oranda artmış değerler ya da belli



Şekil 5 77 yaşındaki bir hastada prostat kanserinin radyasyon tedavisi sırasında 3T'de MRSG. Yağ ile baskılanmış TSE de PRESS hacmi içinde seçilmiş voxellerin ve MRSG örgüsünün gösterilmesi ve karşılık gelen ilk terapi sonrası (üst sıra), toplam radyasyon dozunun yarısına ulaştıktan sonra (orta sıra) ve son tedavi fraksiyonundan hemen sonra (alt sıra) elde edilen MR spektrum dizilişi. Başlangıçta, sol glandüler bölgeden tüm spektrumlarda gözlenen yüksek Cho tepesi ve azalmış Cr ve Cit sinyalleri kanser infiltrasyonunu göstermektedir. Toplam dozun yarısına ulaşıldığında, sitrat prostat dokusunun hiçbir yerinde saptanamamaktadır. Ancak, Cho/Cr hala tümör bölgesinde yüksek bulunmaktadır. Tedavi sonrası incelemede, sadece birkaç MR spektrumu gürültü seviyesinin üzerinde metabolit sinyalleri göstermektedir ve bu "metabolik atrofi" radyoterapiye başarılı yanıtla ilişkili olabilir.

MRSG voxellerindeki belirgin Cho tepesinin saf saptanması tümör rezidüsü ya da rekürrensini gösteren elde kalan diğer indikatörler olabilir (Westphalen ve ark. 2010). Ancak, bu oranlar için açık eşik değerler kolaylıkla tanımlanamamaktadır ve radyoterapi sırasında tüm metabolitlerde sinyal azalması olduğundan, düşük-SNR spektrumunda yalan-

cı yükselmeler olabilir. Ek olarak, başlangıçtaki yüksek Cho/ Cr ya da Cho/ (Cr+PA) değerlerindeki final düşüş metabolik atrofiyi göstererek (ve böylece radyaoterapiye başarılı bir yanıt) tedavi kesilmesinden aylar sonrasına bile ertelenebilir. Böylece, bizim deneyimimize göre, prostat kanserinin radyoterapisinde, MR spektroskopi incelemesi bir MRSG içermelidir. Bu edinme doğrudan tedavi öncesinde (antihormonal tedavi de dahil olmak üzere) glandın içinde tümör lokalizasyonu ve yayılmasını incelemek için ve olası radyasyon ataklarının hedef dokularının tanımlanması amacıyla uygulanmaktadır. Takip MRSG, tedavi sonrası birkaç aydan önce olmamak üzere, fokal kalan ya da yeni yükselen kolin düzeylerini belirlemek üzere yapılmalıdır. Bununla birlikte, radyasyon uygulanmış dokularda relapssız yaşam ya da tümör nüksü için prognostik bir faktör olarak tedavi sonrası kolin ve sitrat düzeylerinin etkinliği tartışmalıdır ve daha ileri çalışmalarda araştırılmalıdır.

3 Özet

Multiparametrik MR görüntülemesi ve MR spektroskopi, prostat kanserinin değerlendirilmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Güncel görüntüleme; morfoloji (T2 ağırlıklı), difüzyon, perfüzyon ve tercihen 3T gibi daha yüksek alan gücünde olan spektroskopiyi içermelidir. Teknoloji harikası görüntülemeler tümör saptanmasını, lokal tümör evrelemesini ve tedavi monitorizasyonu mümkün hale getirmektedir. Gelecekteki çalışmalar MR görüntüleme ve MR spektroskopinin özellikle tedavi kararı verilmesindeki değeri için daha fazla kanıtlar sağlayacaktır.

Kaynaklar

Alonzi R, Padhani AR, Allen C (2007) Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. Eur J Radiol 63:335–350. doi:10.1016/j.ejrad.2007.06.028

Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM et al (2013) Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. Radiology 268:761–769. doi:10.1148/radiol.13120641

Bains LJ, Studer UE, Froehlich JM et al (2014) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging detects significant prostate cancer with a high probability: results of a prospective study with final pathology of prostates with and without cancer as the reference standard. J Urol. doi:10.1016/j.juro.2014.03.039

Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 22:746–757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y

Beyersdorff D, Darsow U, Stephan C et al (2003) MRI of prostate cancer using three different coil systems: image quality, tumor detection, and staging. RöFo Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Nukl 175:799–805. doi:10.1055/s-2003-39929

Bezzi M, Kressel HY, Allen KS et al (1988) Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. Radiology 169:339–346. doi:10.1148/radiology.169.2.3174982

Bonekamp D, Macura KJ (2008) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. Top Magn Reson Imaging TMRI 19:273–284. doi:10.1097/RMR.0b013e3181aacdc2

Bottomley PA (1987) Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. Ann N Y Acad Sci 508:333–348

Chang JH, Lim Joon D, Nguyen BT et al (2014) MRI scans significantly change target coverage decisions in radical radiotherapy for prostate cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 58:237–243. doi:10.1111/1754-9485.12107

Chenevert TL, Meyer CR, Moffat BA et al (2002) Diffusion MRI: a new strategy for assessment of cancer therapeutic efficacy. Mol Imaging 1:336–343

Cornel EB, Smits GA, Oosterhof GO et al (1993) Characterization of human prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and normal prostate by in vitro 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy. J Urol 150:2019–2024

Costello LC, Franklin RB (1997) Citrate metabolism of normal and malignant prostate epithelial cells. Urology 50:3–12. doi:10.1016/S0090-4295(97)00124-6

Costello LC, Franklin RB, Feng P (2005) Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer. Mitochondrion 5:143–153. doi:10.1016/j.mito.2005.02.001

Crehange G, Maingon P, Gauthier M et al (2011) Early choline levels from 3-tesla MR spectroscopy after exclusive radiation therapy in patients with clinically localized prostate cancer are predictive of plasmatic levels of PSA at 1 year. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:e407–413. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.008

Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T et al (2011) Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. BJU Int 107:1411–1418. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09808.x

Djavan B, Ravery V, Zlotta A et al (2001) Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 166:1679–1683

Dotan ZA (2008) Bone imaging in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 5:434–444. doi:10.1038/ncpuro1190

Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJF et al (2003) Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 229:248–254. doi:10.1148/radiol.2291020200

Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML et al (1989) Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo. Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med 9:79–93

Hosseinzadeh K, Schwarz SD (2004) Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. J Magn Reson Imaging JMRI 20:654–661. doi:10.1002/jmri.20159

Jeong IG, Lim JH, You D et al (2013) Incremental value of magnetic resonance imaging for clinically high risk prostate cancer in 922 radical prostatectomies. J Urol 190:2054–2060. doi:10.1016/j.juro.2013.06.035

Kim CK, Park BK, Lee HM (2009) Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: Incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. J Magn Reson Imaging 29:391–397. doi:10.1002/jmri.21645

Kim JY, Kim SH, Kim YH et al (2014) Low-risk prostate cancer: the accuracy of multiparametric mr imaging for detection. Radiology 130801. doi: 10.1148/radiol.13130801

Kirkham APS, Emberton M, Allen C (2006) How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? Eur Urol 50:1163–1174; discussion 1175. doi: 10.1016/j.eururo.2006.06.025

Kobus T, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa CA et al (2011) In vivo assessment of prostate cancer aggressiveness using magnetic resonance spectroscopic imaging at 3 T with an Endorectal coil. Eur Urol 60:1074–1080. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.002

Lagemaat MW, Scheenen TWJ (2014) Role of high-field MR in studies of localized prostate cancer. NMR Biomed 27:67–79. doi:10.1002/nbm.2967

Manenti G, Squillaci E, Carlani M et al (2006) Magnetic resonance imaging of the prostate with spectroscopic imaging using a surface coil initial clinical experience. Radiol Med (Torino) 111:22–32

Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB, Kurhanewicz J (2007) Magnetic resonance spectroscopy in patients with locally confined prostate cancer: association of prostatic citrate and metabolic atrophy with time on hormone deprivation therapy, PSA level, and biopsy Gleason score. Eur Radiol 17:371–378. doi:10.1007/s00330-006-0321-3

Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM (2001) Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. J Urol 166:104–109; discussion 109–110

Pickett B, Ten Haken RK, Kurhanewicz J et al (2004) Time to metabolic atrophy after permanent prostate seed implantation based on magnetic resonance spectroscopic imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:665–673. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.11.024

Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr et al (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:965–974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029

Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F, Touijer KA (2014) Prostate cancer biomarkers: an update. Urol Oncol. doi:10.1016/j.urolonc.2013.09.017

Scheenen TWJ, Heijmink SWTPJ, Roell SA et al (2007) Three-dimensional proton MR spectroscopy of human prostate at 3 T without Endorectal coil: feasibility. Radiology 245:507–516. doi:10.1148/radiol.2451061444

Song I, Kim CK, Park BK, Park W (2010) Assessment of response to radiotherapy for prostate cancer: value of diffusion-weighted MRI at 3 T. Am J Roentgenol 194:W477–W482. doi:10.2214/AJR.09.3557

Steyn JH, Smith FW (1984) Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the prostate. Br J Urol 56:679–681

Sugahara T, Korogi Y, Kochi M et al (1999) Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. J Magn Reson Imaging JMRI 9:53–60

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 350:2239–2246. doi:10.1056/NEJMoa031918

Turkbey B, Pinto PA, Mani H et al (2010) Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. Radiology 255:89–99. doi:10.1148/radiol.09090475

Turkbey B, Shah VP, Pang Y et al (2011) Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? Radiology 258:488–495

Vicini FA, Vargas C, Abner A et al (2005) Limitations in the use of serum prostate specific antigen levels to monitor patients after treatment for prostate cancer. J Urol 173:1456–1462. doi:10.1097/01.ju.0000157323.55611.23

Wang L, Mazaheri Y, Zhang J et al (2008) Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. Radiology 246:168–176. doi:10.1148/radiol.2461070057

Westphalen AC, Coakley FV, Roach M 3rd et al (2010) Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. Radiology 256:485–492. doi:10.1148/radiol.10092314

Zakian KL, Sircar K, Hricak H et al (2005) Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. Radiology 234:804–814. doi:10.1148/radiol.2343040363

Prostat Kanserinde PET/BT Görüntüleme: Radyoterapi için Endikasyonlar ve Perspektifler

H. C. Rischke ve A. L. Grosu

İçindekiler

1	**Giriş**	16
2	**Radyoaktif işaretleyiciler**	16
2.1	11C-Kolin, 18F-Kolin	16
2.2	11C-Asetat	16
2.3	18F-Florodeoksiglukoz (FDG)	17
2.4	18F-Florid	18
2.5	Diğer işaretleyiciler	18
3	**Donanım ve Teknik Değerlendirmeler**	18
4	**PET/CT-Görüntülemenin PCa'nin primer tanı aşamasında kullanımı**	20
4.1	T-Evresinin Belirlenmesi	20
4.2	N-Evrelemesi	21
4.3	M-Evrelemesi	22
5	**Rekürran PCa'da PET/CT-Görüntülemesi**	22
5.1	11C-Kolin	23
5.2	18F-Kolin	24
6	**Verilerin Özeti, Öneriler ve Perspektifler**	24
6.1	Primer PCa	24
6.2	PSA Nüksü	26
6.3	Lokorejyonel Lenf Nodu Metastazı ile Nüks Durumundaki Perspektifler	27
6.4	Tedavi İzlemi	27
6.5	Kapanış Notları	27
Kaynaklar		28

H. C. Rischke (✉) A. L. Grosu
Department of Radiation Oncology,
Medical University of Freiburg, Robert Koch Str. 3,
79106 Freiburg, Germany
e-mail: hans.christian.rischke@uniklinik-freiburg.de

H. C. Rischke
Department of Nuclear Medicine,
Medical University of Freiburg, Hugstetter Str. 55,
79106 Freiburg, Germany

Özet

Prostat kanseri tedavisinin amacı, maksimum kanser kontrolü ve minimum yan etki ile birlikte, risk ayarlanmış ve hastaya özel tedavinin verilmesidir. IMRT ve IGRT gibi modern radyoterapi teknikleri, örneğin; primer/ dominant intraprostatik kanser lezyonlarına, radikal prostatektomi sonrası lokal nüks alanına, ya da loko-rejyonel lenf nodu metastazlarına yüksek doz radyoterapi uygulanmasını mümkün kılmaktadır. Benzeri yaklaşımlar anlamlı oranda iyileşmiş uzun dönem sonuçlarının alınmasını sağlamakta ancak, sadece primer tümör ve lenf nodu etkilenimini değil, daha önemli olan bunların lozalizasyonu ve uzanımını da gösteren en uygun görüntüleme araçlarını gerektirmektedir. Ek olarak, uzak hastalık güvenilir bir şekilde saptanmalı ya da ekarte edilmelidir. Bu derlemede, PET/CT'nin peformansını; başlangıç prezantasyonundan PSA rekürran hastalığa kadar uzanan farklı klinik senaryolarda, Kolin-PET/CT üzerinde özellikle durarak, çok çeşitli PET/CT çalışmalarını detaylı bir şekilde gözden geçirerek inceledik. Bu görüntüleme cihazının faydalarını ve sınırlamalarını, primer ve kurtarma tedavilerinde, radyo-onkologların gözünden tartıştık. PSA nüksü durumunda, radikal prostatektomi sonrası prostatik fossaya lokal kurtarma RT'sine ek olarak; kurtarma lenf nodu tedavisinin verilmesinin, hastalar için ciddi bir oranda uygun ve avantajlı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Kolin-PET/CT'nin doğruluğu; mutlak PSA düzeyine, PSA kinetiklerine ve araştırmanın derinlik düzeyine (örneğin, lezyon bazlı, bölge bazlı, hasta bazlı) bağlıdır. RT tedavisi hacim hesaplamalarında, Kolin PET/CT ya da en azından benzer ya da daha iyi doğrulukta bilgi sağlayacak ve yakında kullanıma girecek olan diğer işaretleyicilerden elde edilen metabolik bilgilerin birleştirilmesi, hem primer hastalıkta hem de lenf nodu tedavisi gereken lokorejyonel nükslerde fayda sağlayacak gibi görünmektedir.

1 Giriş

Prostat Kanseri (PCa), günümüzde, erkeklerde akciğer kanserinden sonra en çok ölüme neden olan kanserdir (Bernard ve ark. 2010;Strope ve Andriole 2010). Sessiz ilerleyenden agresif forma kadar uzanan çok geniş bir davranış aralığına sahip olan, diğer solid tümörlerle karşılaştırıldığında uzun bir doğal gidişatı bulunan, klinik olarak heterojen bir hastalıktır (Scher ved Heller 2000). Prostat spesifik antijen, biyopsi Gleason skoru ve prezantasyondaki klinik evre temelli klinik verilere bağlı olarak lenfatik yayılım, uzak metastaz ve lokal nüksü öngörebilecek klinik nomogramların geliştirilmiş olmasına rağmen (Heidenreich ve ark. 2008); PCa tedavisinde tanısal görüntüleme yöntemleri önemli bir rol oynamaktadır. Hastalığın biyolojik ve klinik gidişatının heterojen olması nedeniyle görüntüleme modalitelerinin incelenmesi ve yorumlanması tartışmalıdır.

Kişisel tedavi yöntemlerini tartışmak ve tedavi yanıtını görmek amacı ile; hem başlangıçtaki primer durumda ve hem de biyokimyasal nüks sırasında tümör yayılımını incelemek için PET/CTyoğun olarak araştırılmıştır (Kelloff ve ark. 2009).

Karbon 11(11C) ve florin 18 (18F) işaretlenmiş kolin, asetat, 18F-florodeoksiglukoz, 18F-floro-5-alfa-dihidrotestosteron (18F-FDHT), 11C-metionin ve diğerleri gibi farklı radyoaktif işaretleyiciler üzerinde çalışılmıştır (Nunez ve ark. 2002; Albrecht ve ark. 2007; Dehdashti ve ark. 2005; Kotzerke ve ark. 2000; Larson ve ark. 2004; Toth ve ark. 2005). Bu makalede, radyofarmasötiklerin kullanımını klinisyenlerin bakış açısından yansıtmak amacı ile birkaç çalışmada zaten incelenmiş olan ve klinik kullanımda geniş oranda kabul edilmiş yukarıdaki radyoaktif işaretleyiciler tartışılmıştır. Bu bağlamda, 18F ve 11C kolin, günümüzde en çok kullanılan radyoaktif işaretleyicilerdir. Bazı çalışmalarda, PCa' da 11C-asetat, 18Fflorodeoksiglukoz ve 18F-florid kullanımı incelenmiş, ilginç ve ümit verici sonuçlar alınmıştır. Ancak, işaretlenmiş koline karşı klinik yarar potansiyelleri belirli klinik ortamlarda netleştirilmemiştir. Bu radyoaktif işaretleyicilerin potansiyel değerleri ayrıca tartışılmıştır.

18F-işaretlenmiş radyoaktif işaretleyiciler, örneğin 18F-metilkolin ya da 18F-etilkolin, 11C işaretlenmiş radyoaktif işaretleyicilerden daha uzun yarı ömre sahiptirler (110 dk. ya karşı 19 dk). 11C-kolinin görüntü özelliklerinin avantajına rağmen, kısa yarı ömrü klinik durumlarda kullanılmasını kısıtlamaktadır. Her görüntü için tekrar hazırlanmalıdır ve dışarıya taşınması mümkün değildir. . 18F kolin, fizyokimyasal özelliklerine bağlı olarak, siklotron departmanı bulunmayan kurumlarda kullanılabilir: 18F'in kısa pozitron aralığı daha yüksek uzaysal rezolüsyon sağlamakta ve sonuçta daha iyi görüntü kalitesi oluşmaktadır. (Bauman ve ark. 2012). Bu nedenle Avrupa' da pekçok klinikte artan oranda kullanılmaya başlanılmıştır.

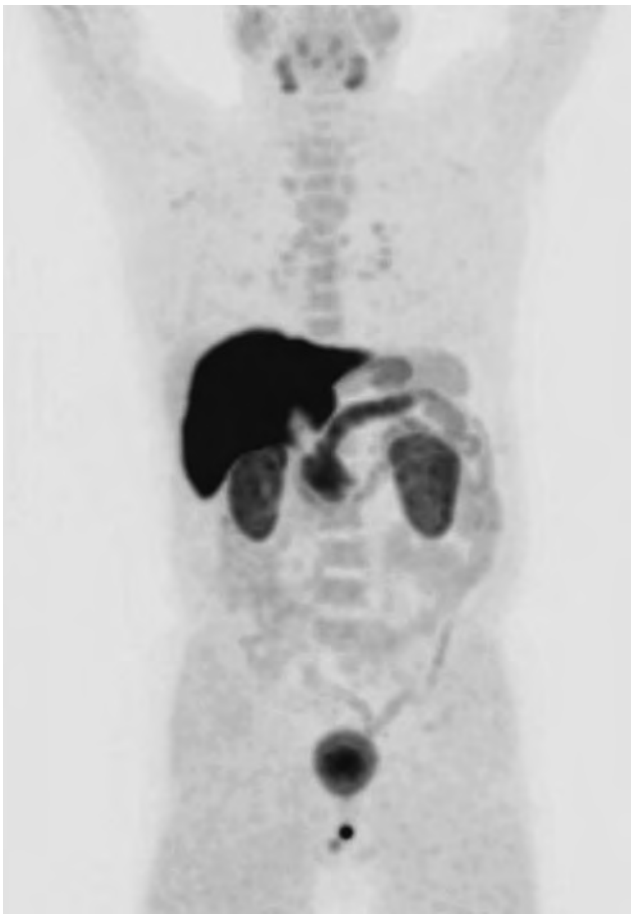
2 Radyoaktif işaretleyiciler

2.1 11C-Kolin, 18F-Kolin

Kolin; hücre membranlarında fosfolipid sentezi ve transmembran sinyal için kullanılan bir kuaterner amonyum bileşiğidir. (Lawrentschuk ve ark. 2006). Kolin, hücre içerisine, hücre membranında bulunan bir adenozin-trifosfat (ATP)-bağımlı kolin taşıyıcı ile girmektedir. Daha sonra kolin kinaz tarafından fosfokoline fosforilize edilmektedir. Tümör hücrelerinde fosfor-kolin akümülasyonunun ana mekanizması tümöre bağlı indüklenmiş kolin kinaz artışıdır. Böylece kolin transportu artmakta, sonucunda kolin kinazla düzenlenen fosforilasyon artmakta ve fosfatidilkolin-spesifik fosfolipazlar artmaktadır. (Iorio ve ark. 2010). Kolin, hücre membranı fosfolipidlerinin ana parçasıdır ve böylece tümör membranında, etiketlenmiş kolin derivatifleri fosfatidil kolin formunda (lesitin) yakalanır (Pieterman ve ark. 2002;Jadvar 2011). Kolinin tümör dokusu tarafından alınmasının tümör hücre proliferasyon hızı ile ilişkili olduğu olduğu gösterilmiştir (Bouchelouche et al. 2010). 11C kolin ve 18F-florokolin/18F-floretilenkolin'in biyolojik dağılımı farklıdır. 18F kolin daha uzun yarı ömre sahiptir, ancak, idrarla atılmaktadır ki bu durum 11C kolin için önemsiz bir değerdedir. Bu nedenle, 18F-kolin ile yapılan PET/CT görüntülemesi pelvik görüntüleme sırasında mesanedeki izleyici akümülasyonuna bağlı olarak engellenebilir (Turkbey ve ark. 2009; Bouchelouche ve Capala2010). Bununla birlikte, 18F/11C kolinin normal biyodağılımı; pankreas, karaciğer, böbrekler ve tükrük bezlerinde yüksek akümülasyon ve barsaktan değişken alım göstermektedir (Şekil 1). PET/CT teknikleri ve 11C/18F kolin PET/CT değeri ile ilgili elde olan çalışmalar ile ilgili bir gözdengeçirme yapmadan önce, yukarıda bahsedilen diğer izleyiciler ile ilgili kısa bir tartışma yapacağız.

2.2 11C-Asetat

Asetat, hücreler tarafında emilmekte ve asetil-CoA'ya çevrilmektedir. Bu formda, iki farklı metabolik yola girebilir: Anabolik ya da katabolik. Anabolik şu anlama gelmektedir: Hücre membran elemanlarını oluşturmak amacı ile kolesterol ve yağ asidi sentezinde kullanılabilir. Katabolik ise, enerji üretmek amacı ile mitokondride trikarboksilik asid siklusu ile CO_2 ve H_2O' ya okside edilmesidir. Liu (2006), PCa hücrelerinde glikolizden çok yağ asidi metabolizmasının artmış olabileceğini öne sürmüştür. Pre-klinik çalışmalarda, PCa'da asetat alımında yağ asidi sentezi yolunun aşırı dahil olduğu ve anahtar enzim olan yağ asidi sentazın yukarı regülasyonunun prostat kanseri oluşumunda bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Vavere ve ark. 2008; Pflug ve ark. 2003).



Şekil 1 18F-kolinin normal dağılımı

11C-asetatın normal biyodağılımı; pankreasta yüksek akümülasyon, karaciğer ve barsakta değişken alım, biraz böbrek alımı ve çok az idrar ile atılım göstermektedir. Böylece, 11C-asetatın atılımı pelvik görüntülemeyi etkilememektedir (Seltzer ve ark. 2004; Fricke ve ark. 2003). Genel olarak, 11C-asetatın biyodağılımı 11C-koline benzerdir. 11C-asetat, aşağıda tartışılan biyoizleyiciler kadar, prostat içi tümör saptanması ve evreleme için ve biyokimyasal nükste yeniden evreleme için araştırılmıştır. Radyo-işaretlenmiş kolinde olduğu gibi, 11C-asetatın prostat içi kanserin kesin saptanması ve kanser, benign hiperplazi ve normal prostat dokusu ayırımının yapılması için kullanımı uygun değildir. (Kato ve ark. 2002; Castellucci ve Jadvar 2012). Kotzerke ve ark. (2002) radikal prostatektomi (RP) sonrası lokal nüksü saptamak için 11C-asetat ve 11C-kolin kullanımı arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Vees ve ark. (2007), 11C asetat ve 18F-kolin PET/CT arasında saptama oranları açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Özet olarak, 11C-asetat ve 11C-kolinin her ikisinin de, yeterli karşılaştırıcı veri bulunmamasına karşın, PCa hastalarında görüntüleme için eşit olarak yararlı olarak olduğu görülmektedir. 18F-kolin döneminde, 18F'in oldukça uzun yarı ömrünün olmasının avantajı ile yerinde siklotron bulunmayan merkezlerde kullanma potansiyeli ve en azından ticari olarak bulunabilmesi nedeni ile 11C ile ilgili bu çalışmaların daha fazla yapılabileçeği konusu belirsizdir. Son zamanlarda, asetat etiketli ve daha uzun yaşayan pozitron yayıcı, örneğin 18F, preklinik çalışmalarda öncelikli olarak araştırılmaktadır (Ponde ve ark. 2007). Ancak, 18F-floroasetat, uzamış kan retansiyonu, karaciğerden hızlı temizlenmesi, safra ve idrarla atılması ve deflorinasyona bağlı kemikte yüksek alımı nedeni ile normal fizyolojide 11C-asetatın fonksiyonel bir anoloğu değildir (Lindhe Ve arkl. 2009). PCa' da klinik alanda kullanılma potansiyeli araştırılmalıdır.

2.3 18F-Florodeoksiglukoz (FDG)

Normal doku ile karşılaştırıldığında, malign dokuda artmış olarak saptanan glukoz metabolizması; tümörlerde görülen, hücre membranındaki glukoz taşıyıcıların (Glut-1) artmış ekspresyonu ve iyileştirilmiş hekzokinaz II enzimatik aktivitesine bağlıdır (Gillies ve ark. 2008;Macheda ve ark. 2005; Smith 2000). Bir glukoz analoğu olan 18F-FDG ile PET görüntülemesi, dokuların glukoz metabolizmasını izlemektedir. FDG PET' in onkolojideki rolü pek çok farklı tümörler ve farklı klinik durumlarda ispatlanmıştır. Ancak, PCa'da FDG PET'in gerçek kullanımı günümüze kadar tanımlanmamıştır ve hala gelişmektedir (Jadvar2011). FDG PET/CT; Gleason skoru 7 ve üzeri olan ve artmış serum PSA değerine bağlı olarak orta dereceden daha fazla risk taşıyan erkeklerde, prostat kanseri saptamakta %80 duyarlılık ve %87 pozitif öngörü değere sahiptir (Minamimoto ve ark. 2011). FDG PET'in; daha agresif lezyonlarda, daha az agresif ya da tembel lezyonlara göre, daha fazla akümüle olması ile prostat tümör biyolojisini yansıttığı gözlenmektedir (Castellucci ve Jadvar 2012).18F-FDG akümülasyonu normal prostat dokusu, benign prostat hiperplazisi ve PCa dokularını üstüste çakıştırabilir ki sıklıkla bunlar beraber bulunmaktadır (Salminen ve ark.. 2002) Ayrıca prostatitte yanlış pozitif sonuçlar çıkabilir (Kao ve ark. 2008).18F-FDG PET, kemik metastazlarını saptamakta 99m Tc- kemik sintigrafisine göre daha az duyarlıdır (Shreve ve ark1996). Diğer işaretleyicilerle karşılaştırıldığında, 18F-FDG PET/CT, ne klinik olarak organa sınırlı hastalıkta tanı ya da lokorejyonel evrelemede ve ne de lokal rekürran hastalığı saptamada uygundur. Çünkü tedavi sonrası değişiklikler ve malign lezyonların oldukça benzer 18F-FDG alımı vardır ve mesanede yüksek oranda atılmaktadır ve bu da yakın dokulardaki lezyonları maskeleyebilmektedir (Liu ve ark. 2001). FDG PET/CT, ileri evre PCA bulunan (Fox ve ark. 2011) erkeklerde özellikle faydalı olmaktadır. Çünkü metabolik olarak aktif kemik lezyonlarını metabolik olarak uykuda olan lezyonlardan ayırabilmektedir (Morris et al. 2002). Diğer çalışmalar da, ayrıca, FDG

PET için potansiyel bir prognostik özellik göstermişlerdir. Genel olarak, daha yüksek tümör standardize alım değerleri (SUV), daha düşük SUV değerlerinde göre daha kötü prognoz göstermektedir ve bu durum diğer kanser tipleri ile ilgili genel deneyimle de uyumludur (Oyama ve ark. 2002; Meirelles ve ark. 2010). Özet olarak, FDG PET/CT, klinik olarak organa sınırlı hastalıkta tanı evrelendirmesinde sınırlı kalmakla beraber; tümör agresivitesini yansıtmakta, biyokimyasal başarısızlık durumunda yüksek serum PSA düzeyi olan belirli erkeklerde hastalık bölgelerini göstermede, kemoterapi ya da anti-androjen tedaviye yanıtın objektif değerlendirilmesinde ve prognostikasyonunda yararları olabilir (Castellucci ve Jadvar 2012).

2.4 18F-Florid

18F-Florid, kemik kapillerleri boyunca, kemiğin hücre dışı sıvısına yayılmaktadır. Plazma klirensi çok hızlıdır ve tekgeçiş ekstraksiyon etkinliği yüksektir. 18F-Floridin hızlı kan klirensi arka plan oranı için optimal bir hedef sağlamaktadır. 18F-florid iyonları; özellikle, yüksek dönüşümlü ve kemiğin yeniden şekillendirildiği aktif bölgelerdeki kemik kristallerinin yüzeyinde, hidroksiapetitin hidroksil grubuyla değişim yapar. Böylece, 18F-florid alımı; osteoblastik, litik ya da kemik iliği kaynaklı metastazların komşuluğunda osteoblastik aktiviteyi gösterir (Jana ve Blaufox2006; Even-Sapir ve ark. 2007). Yakın zamanlı çalışmalarda, 18F-Floridin iyi bir tanısal performans gösterdiği saptanmıştır. Duyarlılık %89 ve özgüllük %91 olarak bulunmuştur. Ama 18F-kolin ile karşılaştırıldığında bir avantajı gösterilememiştir. Aynı duyarlılıkta, 18F-kolinin özgüllüğü %96 gibi anlamlı şekilde daha yüksektir(Langsteger ve ark. 2011). Nüks durumunda da, 18F-florid sessiz metastazları saptamada yararlıdır (Jadvar ve ark. 2012). 18F-florid-PET'in, klasik kemik sintigrafisine üstünlüğü geniş bir oranda kabul edilse de; evreleme ve hasta tedavisinde artan bir faydasının olduğunu gösteren bir prospektif çalışma yoktur. Günümüzde daha ucuz ve kolaylıkla bulunabilen konvansiyonel tek foton kemik taramalarının yerine 18F-PET/CT yapılabilmesi için, bu sistemle ilgili daha fazla deneyim gerekmektedir(Bauman ve ark. 2012).

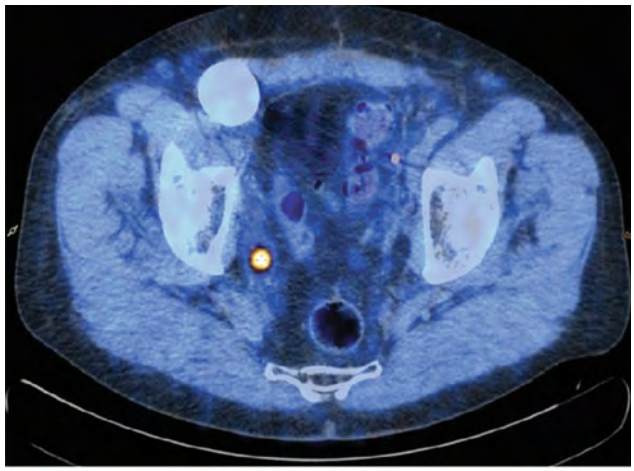
2.5 Diğer işaretleyiciler

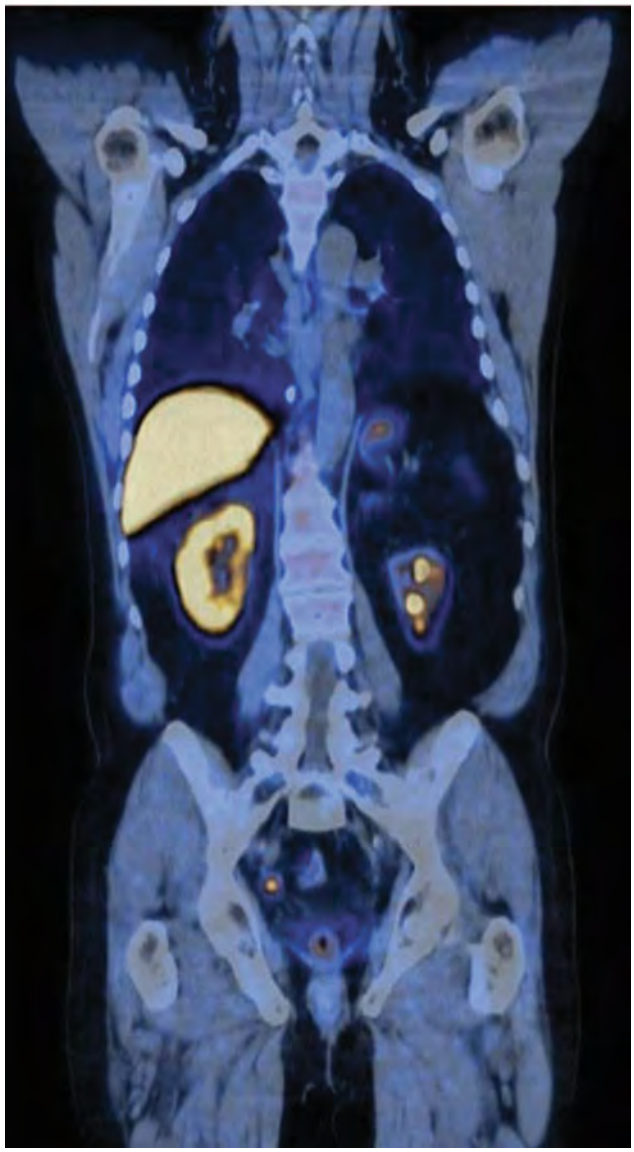
Diğer işaretleyiciler geçmişte ve günümüzde hala araştırma altındadır. F18-FACBC (anti-1-amino-3-18F-florosiklobütan-1-karboksilik asid), sentetik bir 1-lösin analoğudur (Fox ve ark. 2012) ve 11C-metionin ise bir radyoişaretli aminoasiddir. Esansiyel bir amino asid olarak, L-metionin, kanser hücrelerinin değişmiş metabolizmasında önemli bir rol oynar ve ikincisi beyin tümörü görüntülemesinde çokça çalışılmıştır (Grosu ve ark. 2005a, b, 2006, 2011). Her iki izleyici de, protein sentezi için, artmış amino asid transportunu yansıtmaktadır. 18FFDHT(18F-floro-5a-dihidrotestosteron) androjen reseptör ekspresyonunu takip etmekte ve bağlanma kapasitesini yansıtmaktadır (Liu ve ark.1992). Androjen reseptörleri, kastrasyona rezistan hastalıkta yukarı regüle olmaktadır. 18F-30-deoksi-30-florotimidin (18F-FLT), DNA'nın timidin salvaj yolunu izlemektedir (Bading ve Shields 2008). Zr89-DFO-huJ591, görüntüleme ve immün tedavi amaçlı, ümit veren, prostat spesifik antijenin (PSMA) hücre dışı domainindeki epitopa karşı bir monoklonal antikordur (Fox ve ark. 2012; Pandit-Taskar ve ark. 2008). Bu radyoaktif işaretleyiciler spesifik metabolik yolları ya da hücre reseptörlerini gösterebilme yeteneğine sahiptirler. Ancak, klinikte kullanımları netleştirilememiştir; devam eden ve gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır. Potansiyel klinik faydaları bu makalenin ilgisi dışındadır.

3 Donanım ve Teknik Değerlendirmeler

Entegre PET/CT görüntülemesi, PET ve BT'nin intrinsik kombinasyonu temeline dayanmaktadır ve tamamlayıcı görüntü bilgisinin, tek bir araştıma protokolü içinde, hastanın tekrar pozisyon verilmesine gerek kalmadan elde edilmesi ile sonuçlanmaktadır (Townsend 2008). İlk PET/CT sistemleri 2001 yılında başlamıştır. Bundan sonra, hastaların evrelenmesi ve tekrar evrelenmesi, sadece BT ya da sadece PET' e göre anlamlı oranda gelişmiştir. (Czernin ve arkl. 2007; Thorwarth ve ark. 2012). Klinik kullanımdaki modern PET/CT sistemleri; tüm vücut, tam halka PET ve çok kesitli BT›yi birleştirmektedir (Thorwarth ve arkl. 2012; Lonsdale ve Beyer 2010). Sintillasyon detektörleri (tipik olarak lutesyum oksiortosilikat (LSO) ya da lutesyum yitrium oksiortosilikat (LYSO) temelli detektörler) dairesel bir şekilde düzenlenmiştir ve 60-70 cm transvers görüntü alanı sağlamaktadır. Ölçülmüş izotropik görüntü rezolüsyonu 5mm dolayındadır. Ancak, PET'deki lezyon saptanabilirliliği sadece sistemin uzaysal rezolüsyonu ile değil, aynı zamanda lezyon kontrastı ile de tanımlanmaktadır. Böylece, görüntü rezolüsyonundan daha küçük lezyonlar, eğer lezyon ile çevreleyen doku arasındaki kontrast yeterince yüksekse, PET ile hala saptanabilmektedir (Thorwarth ve arkl. 2012).

Enjekte edilen doz, radyoaktif işaretleyicinin tipine bağlıdır ve genellikle 3-5 MBq/kg arasında değişmektedir. PET verisi alımı başladığında; alım fazı yani izleyicinin enjeksiyonu sonrası geçen süre, işaretleyicinin cinsine ve yarı ömrüne bağlıdır. Literatürde alım zamanları 2-120 dk arasında bildirilmiştir (Bauman ve ark 2012). Örneğin, 18F-kolin enjeksiyonu sonrası gecikmiş görüntüleme; prostattaki malign alanı lokalize ederek, 18F-kolin PET performansını arttırmaktadır.





Şekil 2 Sağ obturator fossada izole lenf nodu metastazı olan hasta. Görüntüleme sırasında PSA 1.18 ng/ml. Bu bulgudan 26 ay önce, hastada, sol obturator fossada 18F-kolin PET/CT ile saptanan ve ardından rezeke edilip radyoterapi verilen bir soliter lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. PSA düzeyi, cerrahi ve pelvik lenflere salvaj radyoterapisi sonrası 12 ay boyunca 0.2 ng/ml'de sabit kaldı. Ancak, sonra yavaşça 1.18ng/ml'ye yükseldi. 26 ay önce salvaj lenfadenektomi ve adjuvan radyoterapi, akut ya da kronik bir yan etki olmaksızın iyi tolere edildiğinden, ikinci bir salvaj lenfadenektomi düşünüldü. 11/2006' da başlangıç tanısında bu hasta yüksek riskli PCa' ya sahipti. (pT3a, pN1 (2/15), cMo, R1, G3, Gleason skoru 9 (5+4), başlangıç PSA 16 ng/ml). Radikal prostatektomi sonrası 03/2007' ye kadar prostat fossasına (70 Gy) ve yakın lenfatiklere (45Gy) adjuvan radyoterapi uygulandı. Ek olarak bikalutamid ile adjuvan anti-androjen tedavi 12 ay boyunca 150 mg/gün olarak verildi.

Çünkü, prostatın ikili faz PET ile yapılan çalışmalarında tümör alanlarının 18F-florokolin alımından sonra stabil kaldığı ya da arttığı gösterilirken, benign dokuların olduğu alanlarda ise azaldığı gösterilmiştir (Wurschmidt ve ark. 2011; Kwee ve ark2006). Tekli aksiyel yatak pozisyonu için (15-22 cm) PET görüntüleme süresi tüm vücut taraması için 1-4 dakika arasında değişmektedir. Bu da tüm vücut taraması için toplam emisyon görüntüleme süresinin 20 dakika ile sonuçlanmasına neden olmaktadır (Thorwarth ve ark. 2012).

Tüm vücut evrelemesi için yapılan standart bir PET/CT incelemesi; ya atenüasyon düzeltmesi amacı ile (anatomik korelasyon için düşük doz BT) ya da tam tanısal bilgi için (oral ve iv kontrastlı tam doz BT) bir BT içermektedir ve ardından bir çok basamaklı PET emisyon taraması yapılmaktadır. Her ikisini de yapmak da mümkündür (düşük doz ve tam doz çokfazlı kontrastla iyileştirilmiş BT). Çalışmalar, kontrastla iyileştirilmiş BT görüntülerinin atenüasyon düzeltmesi için de kullanılabileceğini göstermiştir (Thorwarth ve ark.2012; Beyer ve ark 2004). PET/CT görüntü kalitesi ve karakteristikleri; hasta hazırlığı, tarama zamanına göre verilen radyoaktif işaretleyici miktarı gibi inceleme protokolünün tipine, sistemin toplam duyarlılığına, rekonstrüksiyon metoduna ve ayarlara bağımlıdır (Boellaard ve ark. 2004, 2009). Yeni timeof-flight (TOF) teknolojisi ve rekonstrüksiyon sırasındaki rezolüsyon kurtarmaları ile birlikte, görüntü kalitesi iyileştirilmiş ve sonucunda da PET görüntülerinin tanısal kalitesi gelişmiştir (Lonsdale ve Beyer 2010; Rapisarda ve ark. 2010; Hoetjes ve ark. 2010). PET/CT'nin genişlemiş kullanımı için EANM tarafından FDG-PET/CT için önerilen tutarlı ve standardize edilmiş prosedürler gereklidir (Boellaard ve arkl. 2010). En azından klinik rutinde kullanılan diğer radyoaktif işaretleyiciler için istenilmelidir. EANM tarafından yapılan protokol kaynaştırma çalışmaları ile, herbir PET/CT merkezi, tümör evrelemesi için en iyi duyarlılık ve özgüllüğü sağlayabilmek için yüksek kalite güvencesi vermeye mecburdur.

4 PET/CT-Görüntülemenin PCa'nin primer tanı aşamasında kullanımı

4.1 T-evresinin Belirlenmesi

Primer prostat kanseri tanısında, 11C- ya da 18F-işaretlenmiş kolin derivatifleri ile yapılan PET ve PET/CT, lokal tümör yayılımının saptanması ve belirlenmesi için kullanılagelmektedir. Seçilmiş hasta grupları ile yapılan bazı çalışmalar primer PCa saptanması için oldukça yüksek duyarlılıklar göstermiştir (Reske ve ark.2006; Martorana ve ark. 2006). Diğer çalışmalar ise daha düşük saptama oranları bildirmiştir. İşaretlenmiş kolinin PCa, normal doku ve benign prostatik hipertrofi arasında güvenilir bir ayırım yapamaması nedeni ile, çalışmalar yanlış pozitif bulguların insidansının çok yüksek olduğunu ve dolayısıyla özgüllüğün düştüğünü göstermiştir(Farsad ve ark. 2005; Scher ve ark. 2007; Giovacchini ve ark. 2008).

4.1.1 11C-Kolin

11C-kolin PET ile primer prostat kanseri görüntülemesini inceleyen çalışmalar, benign, hiperplastik prostat değişiklikleri ve PCa arasında kayda değer örtüşmeler gözlendiğini göstermiştir (de Jong ve ark. 2002; Sutinen ve ark. 2004). Farsad ve ark., PCa'nın primer görüntülenmesi için 11C-kolin PET/CT'nin kullanım uygunluğunu araştırmışlardır. Bu çalışmada 36 hastada, görüntüleme bulguları ve aksiyel kesitte yapılan histopatolojik sekstan analiz ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. Bütün hastalara, 11C-kolin PET/CT sonrası, RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Kontrol grubuna mesane kanseri cerrahisi için prostatektomi uygulanmış beş hasta alınmıştır. Sekstan temelde, 11C-kolin alımının; PCa, prostatit, benign prostat hiperplazisi ve yüksek evreli intraepitelyal neoplazi (HGPIN) gibi tanılar ile ilişkisini anlamak için histopatoloji kullanılmıştır. PET/CT' nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla % 66,81, 71, 87 ve 55 olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki 5 hastada ise, 30 sekstanın 16'sında histolojik incelemede yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi saptanmıştır. PET/CT, 16 sekstanın 5'inde artmış 11C-kolin alımı göstermiştir. Bu çalışma, prostattaki kanser odağını saptamakta 11C-kolin PET/CT' nin kullanılmasının uygunluğunu göstermiştir. Ancak, 11C-kolin PET/CT, sekstan temelde oldukça yüksek yanlış negatif sonuç oranına sahiptir. Kanser dışı prostatik lezyonlar 11C-kolin toplayabilmektedir (Farsad ve ark. 2005). Reske ve ark., klinik olarak T1, T2 ya da T3 ve biyopsi ile desteklenen prostat kanseri bulunan ve 11C-Kolin PET/CT ardından radikal retropubik prostatektomi ve standardize prostat doku örneklemesi geçiren 26 hastayı incelemiştir. 11C-kolinin prostatın 36 segmentindeki maksimum standardize alım değerleri (SUVmax) belirlenmiştir. PET/CT sonuçları; histopatolojik sonuçlar, prostat spesifik antijen (PSA), Gleason skoru ve pT evresi ile ilişkilendirilmiştir. PCa dokusunda 11C-kolinin SUVmax değeri 3.5 ± 1.3 (ortalama ± SD) olarak saptanmış ve benign histopatolojik lezyon bulunan prostat dokusundan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (2.0 ± 0.6; P\0.001 benign histopatolojiye karşı kanser). Her bir hastada segmental 11C-kolin alımının görsel ve kantitatif analizi, sırasıyla 26 hastanın 26' sında ve 26 hastanın 25 in'de PCa'yı tespit etmiştir. PCa'yı doğru bir şekilde saptamak için, 0.89 ± 0.01 ROC (alıcının opere ettiği karakteristik eğrisi (receiver-operating-characteristic)) altında, 2.65 SUV eşiği elde edilmiştir. Maksimum 11C-kolin SUVmax, PSA ve Gleason skoru ile anlamlı şekilde ilişkilendirilememiş, ancak T evresi ile ilişkilendirilmiştir (Reske ve ark. 2006). Martorana ve ark., bilinen PCa bulunan ve başlangıç biyopsisi öncesinde PET/CT uygulanan 43 hastada; 5 mm yada daha büyük nodüllerin (teorik olarak görüntülemek için yeterli büyüklükte) saptanması için PET/CT' nin duyarlılığını incelemişlerdir. Referans standardı olarak RT histopatolojisi kullanılmıştır. PET/CT, 5mm ya da daha büyük nodüler lezyonların saptanmasında %83 duyarlılık göstermiştir. Lojistik regresyon analizi, duyarlılığı sadece büyüklüğün etkilediğini göstermiştir. PET/CT'nin prostat dışına yayılımı saptamadaki duyarlılığı, MRI ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (%22'ye 63, p<0.001). Yazarlar, 5mm ya da daha büyük PCa nodüllerinin intraprostatik olarak saptanmasında PET/CT' nin iyi bir uyarlılığı olduğu, ama prostat dışına yayılımın evrelenmesinde hiçbir rolünün olmadığı sonucuna varmışlardır (Martorana ve ark. 2006). Scher ve ark.ı tarafından PCa şüphesi bulunan 58 hastada 11C-kolin PET ve PET/CT'nin tanısal değerini araştıran bir çalışma gerçekleştirilmiştir. 11C-kolin PET/CT, primer maliniteyi göstermede %86.5 duyarlılık ve %61.9 özgüllük göstermiştir. Primer malinitenin ortalama SUVmax değeri 4.3 ±1.7 (2.2–9.8)'dir. Malinite olmayan hastalardaki ortalama SUV max değeri ise 3.3 ± 0.9 (1.4–4.7)'dir (p=0.027). Yazarlar, vakaların çoğunda, kalitatif özellikler temel alınarak yapılan görüntü yorumlama ile, malin ve benign dokuların ayrımının mümkün olduğu sonucuna varmışlardır. SUVmax rehber olarak kullanılabilir, ancak, benign ve malin süreçler arasında 11C-kolin alımında oluşan örtüşmeler nedeni ile yanlış pozitif bulgular oluşabilir (Scher ve ark. 2007). Giovacchini ve ark. (2008), 19 hastada, prostatektomi sonrası histopatolojik sekstan analiz aksiyel kesitleri ile 11C-kolin PET/CT görüntülerini karşılaştırmak için 11C-kolin PET/CT gerçekleştirmişlerdlr. 11C-kolin SUVmax eşik değeri 2.5 ile sekstan analiz temelli PET/CT; duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değer, negatif öngörü değer ve doğruluk değerlerini, sırasıyla %72, 43, 64, 51 ve 60 olarak göstermiştir. Biyopsi ile tespit edilen PCa'lı 26 erkekte, referans standardı olarak histolojinin alındığı; intraprostatik tümörlerin sekstan lokalizasyonu için MRI, 3-boyutlu MR spektroskopi, birleşik MRI/ MR spektroskopi ve 11-kolin PET/CT' nin tanısal performansını karşılaştıran retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük PET/CT için sırasıyla %55 ve 86; MRI için %54 ve 75,

MR spektroskopi için 81 ve 67 olarak saptanmıştır. Böylece, bu çalışmada, 11C-kolin PET/CT; tek başına MR spektroskopi ya da MRI ile kombinasyona oranla daha az duyarlılık göstermiştir. (Testa ve ark. 2007). Souvatzoglou ve arkadaşları, RP geçiren 43 hastada, primer PCa' da histolojik spesimende tümör konfigürasyonunu saptama ve lokalize etmede 11C-kolin PET/CT' nin duyarlılığının bağımlılığını incelemişlerdir. Her bir segmentin SUVmax değerleri hesaplanıp histopatoloji ile eşleştirilmiştir. Yazarlar, küçük odaksal (<5mm) ve kabuk şeklindeki tümörlerin PET ile zayıf olarak saptanırken, daha büyük ve iyi sınırlanmış tümörlerin PET ile saptanabildiğini ve ek olarak da, PCa SUVmax değerinin BPH SUVmax değerinden çok farklı olmadığını ve bu nedenle PCa dokusunun prostattaki benign patolojilerden ayrılamadığını belirtmişlerdir.(Souvatzoglou ve ark. 2011).

4.1.2 18F-Kolin

PET ve 18F işaretlenmiş kolin türevleri ile PET/CT, prostat kanseri odağının saptanması ve T-evresinin belirlenmesi için incelenmiştir. Kwee ve ark., 18F kolin ile iki farklı zaman noktasında çalışmalar gerçekleştirmiştir. 26 erkek üzerinde, primer prostat karsinomunun lokalizasyonu için, geciktirilmiş 18F-kolin görüntülemesinin ya da iki zaman noktasında (7 ve 60 dk) görüntülemenin etkinliği incelenmiştir. Başlangıçtaki ve gecikmiş görüntülerde prostattaki izleyici alımı sekstan bir temelde ölçülmüştür. Prostat sekstanının dominan malign bölge ya da olası benign bölge olarak sınıflandırılabilmesi için; prostat biyopsisi ya da RP sonrası tüm prostat histolojik incelemesi kullanılmıştır. Malign bulgular için ortalama SUVmax, erken ve geciktirilmiş alımlar arasında 7.6'dan 8.6'ya anlamlı oranda artmıştır. Olası benign lezyonlar için SUV max değeri, başlangıç ve geciktirilmiş görüntülerde anlamlı oranda azalmıştır (4.8-3.9). Dominant malign bölgeleri olası benign bölgelerden ayırmak için kullanılan, alıcı opere eden karakteristik eğrilerinin altındaki alanlar; başlangıçtaki SUVmax, geciktirilmiş SUVmax ve retansiyon indeksini baz almaktadır ve bunlar sırasıyla 0.81, 0.912 ve 0.93 olarak saptanmıştır. Kwee ve ark.nın eşzamanlı çalışmasında, RP öncesinde 18F-kolin ile PET uygulanan 15 hastada, bütün çıkarılan prostat spesimeninde histopatolojik inceleme yapılmıştır. PET çalışmasında prostat sekstanlarına karşılık gelen SUVmax değeri "region of interest" analizi ile ölçülmüş ve histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Histopatoloji, 90 prostat sekstanının 61'inde malign içerik göstermiştir. Spesimen başına düşen ortalama tümör hacmi 4.9 ml. olarak saptanmıştır (aralık 0.01-28.7 ml). Ortalama SUVmax değeri malign sekstanlarda 6.0 ± 2.0 ve benign sekstanlarda 3.8 ± 1.4 olarak saptanmıştır ($p<0.0001$). SUVmax ölçümünde, malign temelli sekstanlarda, receiver operating curve(ROC) altındaki bölge 0.82 olarak belirlenmiştir. Malign sekstanlarda; tümör çapı, sekstan SUVmax ile doğrudan uyumlu bulunmuştur ($r = 0.54$, $p<0.05$). Yazarlar, 18F-kolin PET'in, PCa hastalarında dominan malign alanları lokalize etmekte kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Ancak, 18F kolin ile yapılan PET, daha küçük tümör hacimli sekstanları saptamakta başarısız olabilmektedir (Kwee ve ark. 2008). Şu ana kadar yapılan en geniş seri, 130 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş Beheshti ve ark. tarafından yayınlanmıştır. 130 hastanın 111'inde genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (LN) ile birlikte RP uygulanmıştır. Hastalar, Gleason skorları ve prostat spesifik antijen değerleri baz alınarak, orta (n=47) ve yüksek derecede(n=83) ekstrakapsüler yayılım riski olarak gruplara ayrılmıştır. RP spesimenlerinde en yüksek 18F-kolin alımı olan bölümler ile maksimum tümör infiltrasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur($r=0.68$, $p=0.0001$) (Beheshti ve arkl. 2010).

4.2 N-evrelemesi

4.2.1 11C-Kolin

11C-kolinin metastatik lenf nodlarını saptamakta yararlı olabileceğini gösteren ilk çalışma Kotzerke ve ark. tarafından yayınlanmıştır (2000). Karışık hastalık evreleri bulunan 23 hastalık seride, hasta başına duyarlılığı %50 ve özgüllüğü %90 olarak tanımlamışlardır.

De Jong ve ark.ı histopatolojik olarak kanıtlanmış 67 PCa hastasını 11C-kolin PET ile prospektif olarak incelemişlerdir. PET sonuçları, pelvik lenf nodu histoloji sonuçları ve takip verileri ile karşılaştırılmıştır. Hasta başına düşen duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri %80, 96 ve 93 olarak bildirilmiştir (de Jong ve ark. 2003). Schiavina ve ark.ı kanıtlanmış PCa saptanmış olan ve lenf nodu için orta derece ya da yüksek risk bulunan hastalardan oluşan bir çalışmaya 57 hastayı dahil etmişlerdir. Hastalara prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu öncesinde 11C-kolin PET/CT uygulanmıştır. Onbeş hasta (%26) lenf nodu metastazına sahipti ve toplam 41 lenf nodu metastazı saptanmıştır. Hasta analizinde, PET/CT' de, duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri(PÖD), negatif öngörü değeri(NÖD) ve doğru tanımlanan vaka sayısı %60.0, 97.6, 90.0, 87.2 ve 87.7 olarak saptanırken; lenf nodu analizinde bu sayılar %41.4, 99.8, 94.4, 97.2, ve 97.1' dir. Metastatik yığılmanın ortalama çapı (mm), doğru-pozitif LN'larında yanlış negatif LN'larına göre anlamlı oaranda daha yüksek bulunmuştur (9.2 vs. 4.2; $p = 0.001$) (Schiavina ve ark. 2008).

4.2.2 18F-Kolin

Çeşitli yazarlar, metastatik lenf nodlarının saptanmasında 18F-Kolinin performansı hakkında raporlar vermişlerdir. Husarik ve ark. (2008), 43 hasta üzerinde, hasta başına lenf nodu saptanması duyarlılığını %33 olarak göstermişlerdir. Behesthi ve ark.ı 130 hastalık bir seride, özellikle 5mm büyüklüğe eşit ya da daha büyük lenf nodu metastazlarında, lenf nodu saptanmasında 18F-kolin PET/CT' nin daha iyi performansının olduğunu göstermişlerdir. Yüksek ya da orta derecede riskli PCa nedeni ile RP uygulanan bu hasta-

larda toplam 912 lenf nodu örneklenmiştir. Lezyon başına bildirilen duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %66, 96, 82 ve 92'dir (Beheshti ve ark. 2010). Poulsen ve ark.ı(2012); lenfadenektomi ve RP uygulanan, orta derece ve yüksek riskli PCa bulunan, 210 erkek üzerinde hasta başına duyarlılık, özgüllük, negatif öngörü değeri ve pozitif öngörü değerini %73, %88, %59 ve %93 olarak saptarken; denk gelen LN bazlı analizlerde ise sırasıyla %56, %94, %40 ve %97 olarak saptamışlardır. Beheshti ve Poulsen' in her ikisi de orta ya da yüksek riskli PCa bulunan erkeklere odaklanmışlardır ve bu da nodal hastalığı değerlendirmede 18F-kolin PET/CT'nin daha iyi performansını açıklayabilir.

4.3 M-Evrelemesi

İleri evre PCa'dan muzdarip hastalarda, lokorejyonel lenfnodu metastazları yanında, uzak metaztazlar da gözlenmektedir. İleri evre hastalıkta, büyük oranda, kemik metastazları oluşmaktadır. Ayrıca, akciğer ve karaciğerde de yumuşak doku metastazları saptanabilir (Tuncel et al. 2008).

4.3.1 11C-kolin

Tuncel ve ark.ı ileri evre PCa bulunan 45 hastada 11C-kolinin performansını incelemişlerdir. Toplamda 295 lezyon saptanmıştır: Tek başına PET 178 lezyon, tanısal BT 221 lezyon, PET/CT(düşük doz BT) 272 lezyon, PET/CT (tanısal BT) 295 lezyon. Lezyonların üçte ikisi kemikte, üçte biri prostat, lenf nodları, periprostatik doku ve yumuşak dokuda (akciğer, karaciğer) saptanmıştır. Lezyonun lokalizasyonunun kesinliği ve lezyon karakteri açısından tanısal BT kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. PET negatif ve PET/CT pozitif lezyonlar genellikle kemikte lokalizedir (%78, 91/117). Aynı durum PET pozitif ve BT negatif lezyonlar için de geçerlidir (%72,53/74). İkincisinde, %91 (48/53) oranında kemik iliği ve %9(5/53) oranında da korteks etkilenimi bulunmuştur. Yazarlar, 11C-kolin PET/CT' nin, iskelet bulguları da dahil olmak üzere, metastatik hastalığın değerlendirilmesini geliştirdiği sonucuna varmışlardır. Ancak, 11C-PET/CT, hastalık tedavisini bu 45 hastanın %24'ünde değiştirmiştir (Tuncel ve ark. 2008).

4.3.2 18F-Kolin

Beheshti ve ark. (2010), preoperatif bir seride 13/130 hastanın 43' ünde kemik metastazı saptamışlardır. İki hastada erken kemik iliği infiltrasyonu sadece 18F-kolin PET ile saptanabilmiştir. 18F-kolin PET/CT, tüm hastaların %15'inde ve yüksek riskli hastaların %20'sinde tedavinin değişmesine neden olmuştur. Aynı grup araştırmacıların başka bir çalışmasında, PCa bulunan ve BT'de morfolojik değişiklikler saptanan 70 erkekte, kemik metastazlarında 18F-kolin alımını benzer bulmuşlardır. Referansın standardı diğer görüntüleme ve klinik takipti. 18F-kolin için, kemik metastazlarını saptamada toplam duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %79 ve 97 olarak saptanmıştır. Litik lezyonlar, blastik lezyonlara göre daha yüksek metabolizma göstermiştir. Yazarlar, kemik metastazı için, 3 ilişkili PET/CT şeklini belirlemişlerdir: sadece 18F-kolin alımı olan lezyonlar (olasılıkla, BT' de morfolojik değişiklikler olmaksızın kemik iliği infiltrasyonunu gösteren), 18F-kolin alımı ve morfolojik BT değişiklikleri olan lezyonlar ve 18F-kolin alımı olmayan ama BT' de yoğun skleroz gösteren lezyonlar (olasılıkla cansız tümör) (Hounsfield units [825), (Beheshti ve ark. 2009).

Kemik metastazlarının saptanmasında 18F-kolin ile 18F-florid karşılaştırılmıştır. Bildirilen duyarlılık, özgüllük ve doğruluk; 18F-florid için sırasıyla %81, 93 ve 86 olarak saptanırken, 18F-kolin için sırasıyla %74, 99 ve 85 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, 18F-kolinin, metastatik kemik hastalığının erken saptanmasında (örn. kemik iliği tutulumu) daha iyi olduğunu belirtirken; 18F-kolin negatif sklerotik lezyonlarda, 18F-floridi yararlı bulmuştur. Ancak, buradaki sınırlama, olasılıkla tedavi edilmiş hastalığı yansıtan, 18F-florid PET' in oldukça yoğun sklerotik lezyonlarda negatif olabileceğidir (Beheshti ve ark. 2008). Böylece, kemik metastazlarındaki metabolik ve morfolojik değişiklikler dinamik süreçlerdir ve tedavi kararını vermek ve yanıtını net olarak değerlendirmek için, bu değişikliklerin doğal gidişatını yakalamakta birleşik görüntüleme en iyi uyan işlemdir.(Jadvar 2011).

5 Rekürran PCa' da PET/CT-Görüntülemesi

Klinik lokalize PCa'da standart tedavi seçenekleri RP ve radyoterapidir (RT) (Lu-Yao ve Yao1997). Ancak, lokalize PCa'nın başlangıç tedavisinden sonra relaps seyrek değildir: Radikal prostatektomi (RP) sonrası biyokimyasal nüks oranlarının %20 ila 53 aralığında olduğu ve bunların çoğunun (%95) ilk 5 yılda gözlendiği bildirilmiştir (Han ve ark. 2003). 3D konformal radyoterapi sonrası bildirilen veriler de benzerdir (Chism ve ark. 2004). RP sonrası biyokimyasal nüksün tedavisinde kurtarma RT dayanak noktasıdır ve kür potansiyeli vardır. RP sonrası, residü hastalığı ya da kanser nüksünü saptamakta en etkin ve erken belirleyici, serum PSA düzeyinde gözlenen artıştır (Polascik ve ark. 1999). Sıklıkla kullanılan tanımlardan birisi de PSA ≥ 0.2 ng/ml ve takibeden bir artış olmasıdır. The American Urological Association (Amerikan Üroloji Derneği) ve European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği), PSA nüksü tanımı için, PSA ≥0.2 ng/ml ve ikinci destekleyici >0.2 ng/ml değerlerini öneren bir kılavuz ortaya koymuştur (Choo 2010). Radyoterapi sonrası, en düşük değer üzerinde 2.0 ng/ml artan PSA düzeyi persistan ya da rekürran hastalığı gösteren

en güvenilir değerdir (Heidenreich ve arkl. 2011). Dört farklı nüks şekli bulunmaktadır: (1) prostatektomi yatağında ya da radyaterapi almış prostat bezinde sadece lokal nüks (2) sadece pelvik lenf nodlarında lokorejyonel metastazlar (3) uzak metastazlar (genellikle nodal ya da osseöz) ve (4) lokal ve uzak metastazın kombinasyonu (Sella ve ark. 2004).

Biyokimyasal relaps gözlenen hastalarda, hastalığın prostatektomi yatağında lokalize mi ya da radyoterapi almış prostat bezinde mi olduğunu ya da metastazların bulunup bulunmadığını bilmek; tedavi planlama prosesini uygulamak için şarttır. Herhangi bir uzak metastazın saptanması, kür amaçlı lokal kurtarma tedavi ihtiyacını önlemektedir. Bu klinik durum, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip ve hastalık lokalizasyonunu erken saptayabilen bir metodu gerektirmektedir. Oldukça düşük PSA düzeyleri ile beraber biyokimyasal nüks durumunda geleneksel radyolojik araçlar, örneğin ultrason, transrektal ultrason ile kombine ve TRUS kılavuzluğunda biyopsi, BT ve kemik taraması sadece düşük duyarlılığa sahiptirler ve bu klinik senaryoda tanısal çalışmada gösterilen bir rolleri yoktur (Connolly ve ark. 1996; Deliveliotis ve ark. 2007; Naya ve ark. 2005; Saleem ve ark. 1998; Scattoni ve ark. 2004; Shekarriz ve ark. 1999). PET/CT gibi modern fonskiyonel görüntüleme modaliteleri, klinik ve terapötik değişkenlere mükemmel ek bilgi sağlamaktadır ve hasta tedavisi ve RT planlamasında anlamlı etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Bu da, sonuçta, değişik tümör tiplerinde hastalık kontrolünü ve yaşam oranlarını iyileştirmektedir(Grosu ve ark. 2006, 2009, 2011;Nestle ve ark. 2009; Rischke ve ark. 2012a).

Lokalize PCa'nın primer tedavisi sonrası biyokimyasal nüks durumunda, kolin-PET/CT çalışmaları, bu görüntü modalitelerinin nüks yerini kesin olarak saptayabilmeleri nedeni ile, tedavi yaklaşımlarına kılavuz olmak konusunda ümit veren sonuçlar göstermiştir. Tüm vücut incelemesi olarak PET/CT, tek bir adımda lokal nüks ve uzak metastazların incelenmesini sağlamıştır. PSA nüksü bulunan hastaları inceleyen çalışmaların çoğu işaretlenmiş kolin ile yapılmaktadır ve bizler her iki radyoaktif işaretleyici üzerine odaklanacağız. Bazı veriler 11C-asetat kullanılarak oluşturulmuştur. Ancak, 11C-asetat ve 11C-kolin PCa görüntülemesinde eşit oranda yararlı gibi gözükmektedir (Kotzerke ve ark. 2003).

5.1 11C-Kolin

11C-kolin kullanılarak yapılan pek çok çalışmada, PSA nüksünde, 11C-kolin PET ya da PET/CT'nin değeri gösterilmiştir. Örneğin, Piccho ve ark.ı biyokimyasal nüksleri bulunan ve ortalama PSA değerleri 6.6 ng/ml olan 100 hastada tekrar evreleme yapmak için 11C-kolin ve FDG'yi karşılaştırmışlardır. Patolojik 11C-kolin alımı olan bölgeler hastaların %47' sinde saptanırken, bu oran FDG-PET' de % 27 bulunmuştur. 1 yıllık takip sonrasında, negatif 11C-kolin PET sonucu olanların %80' inde PSA değişmemiştir (Picchio ve ark. 2003). Bu sonuçlar ayrıca, FDG' nin PSA nüksü durumunda bir rolünün olmadığını göstermektedir. Rinnab ve ark.ı primer terapi sonrası 11C-kolin PET/CT uygulanan ve çoğu histopatoloji ile karşılaştırılan 50 hastayı incelemiştir. Pozitif PET/CT olan hastaların ortalama (medyan, aralık) PSA düzeyleri 3.62 (2.42, 0.5-13.1) ng/ml ve negatif tarama sonucu olan hastaların ise 0.90 (0.95, 0.41–1.40) ng/ml olarak saptanmıştır. Nüksü saptamak için <2.5 ng/ml PSA düzeyindeki PET/CT duyarlılığı %91 (%95 güven aralığı, %71-99) olarak saptanmıştır (Rinnab ve ark. 2007). Reske ve ark.ı radikal prostatektomi sonrası 11C-kolin PET/CT uygulanan ve 36 tanesinde lokal nüksün biyokimyasal kanıtının ve histolojik incelenmesinin olduğu toplam 49 hastayı çalışmışlardır. 13 hastada PSA <0.3 ng/ml saptanmış ve 1 yıllık takip sonrası aktif hastalık bulunmamıştır. Histolojik olarak lokal nüksü olan 36/49 hastalık grubunda ortalama PSA 2.0ng/ml (0.3–12.1) olarak saptanmıştır. 11C-kolin PET/CT 23/33 hastada doğru pozitif ve 12/13 kontrolde doğru negatif sonuç vermiştir (Reske ve ark. 2008).

Serum PSA değeri ile 11C-kolin saptama oranı arasındaki ilişki ilk olarak Krause ve ark.ı tarafından tanımlanmıştır. Primer tedavi (radyoterapi ya da radikal prostatektomi) sonrası biyokimyasal başarısızlık saptanan 63 hastayı incelemişlerdir. Bütün grupta patolojik lezyonlar 35/63 hastada gözlenmiştir (%56). 1ng/ml PSA değerlerindeki saptama oranı %36, 1-<2 ng/ml PSA değeri için %43, 2-<3ng/ml PSA değeri için %62, PSA değeri ≥3 için %73 olarak saptanmıştır(Krause ve ark. 2008). 11C-kolin saptama oranı ve PSA değeri arasındaki lineer korelasyon, Castellucci ve ark. tarafından yapılan 190 hastalık geniş bir kohortta da konfirme edilmiştir. 106/190 hastada, veriler, PSA hızı (PSA velocity- vel) ikileme zamanını (doubling time-dt) hesaplamak için uygundu. Saptama oranları PSA vel <1ng/ml/yıl, 1<PSAvel≤2 ng/ml/yıl, 2<PSAvel≤5ng/ml/yıl için sırası ile %12, 34, 42 ve 70 olarak bulunmuştur. 11C-kolin PET/CT saptama oranları, PSA dt > 6 ay, 4<PSAdt≤6 ay,2<PSAdt≤4 ay, ve PSA dt≤2 ay olan hastalarda sırasıyla %20, 40, 48, ve 60 olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analiz kullanılarak, PET-pozitif sonuçlarda, tetik PSA düzeyi ve PSA hızı bağımsız prediktif faktörler olarak bulunmuştur (p = 0.002;p = 0.04) . Ayrıca, PSAdt, sadece tetik PSA değeri 2ng/ml'den düşük olan hastalarda bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur(p =0.05) (Castellucci ve ark. 2009).

102 hastadan oluşan ve Castelluci ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, 11C-kolin PET/CT, düşük tetik PSA düzeyi (PSA<1.5 ng/ml) ile karakterize biyokimyasal nüksü olan hastaların %28' inde nüks hastalığı saptayabilmiştir. Çok ilginç olarak, 11C-kolin PET/CT, hastaların %21'inde beklenmeyen uzak metastazları saptayabilmiştir. Çok değişkenli istatistiksel analizde, pozitif 11C-kolin PET/CT için sadece PSA ikilenme zamanı ve nodal durum anlamlı ve bağımsız prediktör faktörler olarak bulunmuştur. Bu nedenle,

11C-kolinin, hızlı PSA kinetiği gösteren hastalarda erken biyokimyasal nüks sırasında yapılması önerilmektedir (Castellucci ve ark. 2011).

Giovacchini, 170 hastada, retrospektif olarak PSA ikilenme zamanını hesaplamış ve hastalarda pozitif 11C-kolin PET/CT için yüzdeleri PSADT > 6 ay için %27, PSADT 3 ila 6 ay arası için %61 ve PSADT <3 ay için %81 olarak göstermiştir.

İskelette patolojik 11C-kolin alımı gösteren hasta yüzdeleri PSADT >6 ay için %3' den PSADT <3 aya %52' ye anlamlı şekilde yükselmiştir (p<0.05). İlginç bir şekilde, prostatektomi yatağında patolojik 11C-kolin alımı gösteren hastalar PSADT <3 ay için %0 ve PSADT >6ay için %17 olarak bulunmuştıur (p <0.005) (Giovacchini ve ark. 2010). Bu 170 hastanın ek bir analizinde, pozitif 11C-kolin PET/CT olan hastalarda, negatif taramalara oranla, PSA hızı (PSAvel) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Pozitif 11C-kolin PET/CT oranları; PSAvel yılda 1ng/ml' den az olanlar için %21, PSAvel yılda 1 ve 2 ng/ml için %56 ve PSAvel yılda 2ng/ml'den yüksek olanlar için ise %76 olarak bulunmuştur(Giovacchini ve arkl. 2012). 11C-kolin PET/CT'nin rekürren PCA'da lenf nodu metastazı için değerli bir tanısal araç olduğu gösterilmiştir. Scattoni ve ark., 25 hastada 63 nod bölgesini (medyan PSA 1.98 ng/ml) histolojik olarak incelemiş ve lezyon temelli duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluğu sırasıyla %64,90,86,72 ve 77 olarak saptamışlardır. Düşük negatif öngörü değerini, 11C-kolin PET/CT' nin mikroskobik lezyonları saptamakta olan sınırlı kapasitesine bağlamışlardır. Ancak, yüksek pozitif öngörü değeri, düşük PSA düzeylerinde bile, daha ileri tedavi kararları için bir temel sağlamaktadır (Scattoni ve ark., 2007).

5.2 18F-Kolin

11C-kolin'in yayınlanan sonuçlarına çok benzer şekilde, 18F-kolin PET/CT kullanılarak elde edilen saptama oranı; nüks sırasında daha yüksek PSA değeri, daha düşük PSA ikilenme zamanı ya da daha yüksek başlangıç Gleason skoru olan hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır. Cimitan ve ark.ı radikal prostatektomi (n=58)sonrası, primer RT (n=21)sonrası ya da androjen tedavisi altındayken (n=21) PSA artışı gözlenen 54 hastada pozitif 18F-kolin taramaları saptamışlardır. 18F-kolin PET/CT; PSA <4ng/ml ve başlangıç Gleason evresi≤7 olan hastalarda seyrek olarak pozitifken (3/38); PSA≥4ng/ml ve Gleason skoru≥7 olan hastaların tümünde pozitif saptanmıştır. PSA <4 ve Gleason skoru >7 olan hastaların %54'ünde 18F-kolin PET/CT pozitif saptanmıştır. (Cimitan ve ark., 2006). Pelosi ve ark.ı vakaların %43'ünde, PET/CT'nin nüksü saptadığını bulmuşlardır (24/56). PET duyarlılığı, PSA düzeyleri ile yakından ilişkilidir : PSA≤ 1, 1<PSA ≤ 5 ve PSA≥5 ng/ml alt gruplarında sırası ile değerler % 20, 44, ve 82' dir (Pelosi ve ark.,2008). Husarik ve ark.ı(2008) biyokimyasal nükste tekrar evrelemek için 68 hastayı incelemişlerdir. PSA> 4ng/ml olduğunda, %83-87 oranında iyi duyarlılık saptamışlardır. PSA <4ng/ml olduğunda duyarlılık %70-75' e düşmüştür. PCa tedavisi: prostatektomi (n=28), RT (n=15) ya da her ikisinin (n=28) sonrasında biyokimyasal başarısızlık saptanan 71 hasta Casamassima ve ark.ı tarafından incelenmiştir. Hastaların %55'inde lokal, pelvik ve ekstrapelvik nodal ya da kemik metastazı saptanmıştır. Medyan PSA hızı; PET-negatif hastalarda 0.40 ng/ml/yıl ve PET pozitiflerde 2.88ng/ml/yıl olarak saptanmıştır (p<0.05) (Casamassima ve ark. 2011). Lenf nodu nüks saptama oranları Scattoni ve ark.nın (2007) çalışması ile benzer bir şekilde olmak üzere; Tilki ve ark.ı kombine 18F-kolin PET/CT'nin, radikal prostatektomi sonrası artan PSA saptanan hastalarda lenf nodu metastazlarını saptama doğruluğunu araştırmışlardır. PET/CT bulguları histolojik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Lezyon bazında analizde, 18F-kolin PET/CT' nin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %40, 96, 76 ve 83 olarak saptanmıştır. Bölge bazında analiz ise duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değerini sırasıyla %69, 73,81 ve 58 olarak göstermiştir (Tilki ve ark. 2013).

Jilg ve ark.ı (2014); PSA nüksü durumunda, kolin PET/CT'de pozitif lenf nodu saptanan 72 hastada rezeke edilen 2122 lenf nodunu (681'inde metastaz mevcut) incelemişlerdir. Bildirilen duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri ve doğruluk oranları sırasıyla bölge temelli %92, %84, %93, %82 ve %89; alt bölge temelli %81, %94, %92, %84 ve %87 ve lezyon bazlı %57, %98, %95, %83 ve %85 olarak saptanmıştır. Metastazların %71'i kısa eksende 10 mm' den küçük lenf bezlerinde gözlenmiştir ve güncel tanısal BT kriterleri uygulandığında atlanmış olabilir.

6 Verilerin Özeti, Öneriler ve Perspektifler

6.1 Primer PCa

11C-kolin ve 18F-kolinin çok az farklı biyodağılımı olmakla beraber, her iki radyoaktif işaretleyici benzer evreleme bilgisi vermektedir. Bildirilen çalışma sonuçlarının değişkenliği; çalışma tiplerinin heterojenliği ve çalışılan hasta serilerinin değişkenliğini yansıtmaktadır: Örneğin, küçük ya da daha büyük hasta kohortları (n≥ 100), farklı primer tümör karışımı, primer, nüks ya da metastatik hastalık durumu, tarama zamanında Gleason skorları ve PSA düzeylerinin değişkenliği. Çalışmalar arasında, tarama protokolleri, özellikle izleyici verilmesinden sonra görüntü alınma zamanlama-

sı ve PET ya da PET/CT kullanımı açısından anlamlı şekilde farklılık göstermektedir. Tarama tekniklerinin değişkenliğine ek olarak, pozitif ve negatif bulguların validasyonu ya klinik sonuçların eşleştirilmesi ya da konsensus altın standartlar ile yapılmaktadır. Bu altın standartlar klinik ve standart görüntüleme (özellikle M evrelemesi) ya da histopatolojik sonuçlar ya da biyopsi korları temel alınarak yapılmaktadır (Bauman ve ark. 2012).

Lokal tümör evresi için; intrakapsüler (T1-T2) ve ekstrakapsüler (T3-T4) hastalığın ayırımı, özellikle tedavi kararı için önemlidir. Ancak, lezyon temelli ya da sekstan temelli çalışmalar sadece %66 ile 87 arasında sınırlı bir duyarlılık ve %43 ile 86 arasında orta derecede bir özgüllük göstermekte ve buna da, teknik nedenlerle, sınırlı uzaysal rezolüsyon eşlik etmektedir ('T-evre belirlenmesi' paragrafındaki referanslara bakınız). Genel olarak, 11C/18F kolin ve 11C asetat ile yapılan PET/CT, primer PCa' yı lokal olarak evrelemek için klinik olarak önerilmemektedir (Picchio et al. 2011a).

11C ya da18F-kolinin, prostattaki primer tümörün yayılımını doğru bir şekilde lokalize edip tanımlamasındaki bu sınırlayıcı değer gözönüne alındığında, bu tekniğin artmış PSA düzeyli ve PCa şüphesi olan (ancak tekrarlanan şekilde negatif biyopsiler) hastalarda biyopsi için kılavuz olma değeri şüphelidir. Dahası, PET/CT'nin, RT amaçlı, dominan intraprostatik lezyonları başarılı bir şekilde tanımlayıp tanımlayamayacağı belirlenmelidir. Histopatolojik çalışmalar, PCa'nın çok odaklı bir hastalık olmasına rağmen, PCa bulunan hastaların çoğunun en az bir ya da iki dominant intraprostatik lezyona sahip olduğunu göstermiştir.(Bott ve ark. 2010;Karavitakis ve ark. 2011). Lokal PCa nedeni ile primer radikal RT planlanan hastalarda, yüksek biyokimyasal kontrol oranlarını sağlamak için, yüksek doz verilmesi önemlidir. Ancak, özellikle rektal mukozada toksisite riski de artmaktadır. Bu durum da, en uygun ve kesin radyasyon tekniğini gerektirmektedir (Viani ve ark. 2009). Primer RT sonrasında lokal PCa nüksü, genellikle primer tümörün kaynağından ya da başlangıçtaki dominant intraprostatik tümör yükünden kaynaklanmaktadır (Cellini veark. 2002). Dominant intraprostatik tümör yükünde lokal doz ayarlaması, belki de artan normal doku komplikasyonu olmadan (özellikle akut ve kronik rektal mukozit/proktit), ciddi anlamda iyileşmiş hastalık kontrolü ile sonuçlanabilir. Bu durum Niyazi ve ark.ı tarafından; PCa'nın irradiasyona yanıt verebilirliliğinin farklı varsayımları ve kolin PET'in (ya da uygun herhangi bir görüntüleme metodunun) farklı duyarlılık ve özgüllüklerinin matematiksel bir modelle hesaplanması ile saptanmıştır. Yazarlar, kolin PET temel alınarak saptanan pozitif lezyonlara dayanılarak yapılan doz ayarlamasının; tümör kontrolünü, kolin PET'in sınırlı duyarlılığı ve sınırlı özgüllüğü ve kanser ile benign dokuyu ayıramamasına bağlı olarak, realistik olarak düşük oranlı görmektedir (Niyazi ve ark.. 2010). Ancak, Pinkawa ve ark.ı tarafından yakın zamanda yayınlanan çalışmada; primer PCa' da, 18F-kolin bazlı yoğunluk ayarlı RT doz ayarlamasının uygun olduğu ve ciddi anlamda toksisiteye yol açmayacağı bildirilmiştir (Pinkawa ve ark. 2012).

Pek çok çalışmada Manyetik Rezonans Spektroskopi ile (MRS) benzer anatomik ve fonksiyonel sekansları kullanan Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRI), Dinamik Kontrastla İyileştirilmiş MRI (DKİ-MRI)'ın ve Diffüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin (DAG) primer PCa saptamada yüksek doğruluğunun olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni de, prostatik lezyonların fonksiyonel özelliklerinin vizüalisyonu ile birlikte, anatomi/pato-anatominin açıkça tasvir edildiği mükemmel uzaysal rezolüsyondur. Anatomik ve fonksiyonel sekansların 3 Tesla'yla kombinasyonu, aşağıda sırasıyla belirtilen duyarlılık ve özgüllük ile sonuçlanmıştır: %80-88 ve %96-100 (Yakar ve ark. 2012). Fonksiyonel MRI sekansları kullanıldığında, dominan intraprostatik lezyona doz ayarlanması, düşük akut toksisite ile beraber mümkün olmaktadır(Fonteyne ve ark. 2008) ve rektal duvar daha iyi korunmaktadır (van Lin ve ark. 2006). Niyazi' nin 3 Tesla MRI modelinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğünü uygulayarak, bu doz ayarlanması konusunun potansiyel faydalarını incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu da, dominant intraprostatik lezyonlarda doz ayarlama stratejisinin potansiyel faydaları ile sonuçlanabilir (Niyazi ve ark. 2010).

Hastaya uygulanacak en uygun tedaviyi planlamak için uzak metastaz ve nod tutulumunu bilmek çok önemlidir. Günümüzde, nihai tanının histoloji ile yapılmasını sağlayan, pelvik lenf nodlarının durumunu belirlemek için altın standart pelvik lenfadenektomidir (Heidenreich ve ark.2008). Hastaları non-invaziv inceleyen ve metastazları saptayan bir tanısal görüntüleme yöntemi klinik tedavide yardımcı olacaktır. Bu bağlamda, "**tek**" incelemede maksimum evreleme bilgisi sağlayan, kolin-PET/CT çekici gelmektedir. Lenf nodu metastazlarının saptanmasında 11C ve 11F-kolin PET/CT özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak, lezyon temelli duyarlılığı uygun değildir. Günümüze kadar bildirilen duyarlılık ve özgüllükler, yukarıda belirtildiği gibi, genellikle %61 ve %96' dır (Krause ve ark. 2013). Negatif 11C/18F-kolin PET/CT çalışması, loko-rejyonel ya da uzak lenf nodlarında klinik ve prognostik ilişkili mikrometastazların varlığını ekarte etmez. Ancak, pozitif çıktığında, PET/CT hasta yönetimi ve tedavi planlamasında yararlıdır (Picchio ve ark. 2011a).

11C/18F-kolin PET/CT'nin, tetkik öncesi kemikte ve lenf nodlarında metastatik hastalığın daha yüksek olasılık olduğu seçilmiş hastalarda, klinikle ilişkili mükemmel sonuçları vardır. Bu hastalar, ortaya konulmuş parametrelere dayanılarak (başlangıç PSA, Gleason skoru ve klinik T durumu) orta dereceden yüksek riske dizilen takım yıldızlarıdır. Yüksek risk özellikleri olan ya da lokal ileri hastalığı bulunan primer PCa hastalarında kolin-PET/CT taramasını önermekteyiz. Çünkü, çalışmalar ve bizim kendi deneyimimiz, hastala-

rın %15-24'ünde tedavi şeklinin değişeceğini göstermektedir (Beheshti ve ark. 2010; Tuncel ve ark. 2008). Kemik sintigrafisi gibi klasik evreleme enstrümanlarına karşı klinik avantajlarını açıkça tanımlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak, primer radyoterapi ile tedavi edilen PCa hastalarında, pelvisteki pozitif lenf nodlarını saptamak ve kemik metastazlarını ekarte etmek için kolin-PET/CT'yi önermekteyiz. Eğer, pelvisteki lenf nodları pozitifse, pelvik lenf nodlarının irradiyasyonunu prensip olarak tartışmaktayız. Pelvik lenf nodlarının IMRT'si, loko-rejyonel lenf nodlarının dahlinin farklı bir klinik durum olduğu ve uzak metastatik yayılımı temsil etmediği düşüncesini temel almaktadır ve bunun progresyonsuz yaşamı uzatma ve hatta kür şansı potansiyeli mevcutur (Morris ve ark. 2001; Crehange ve arkl. 2012).

6.2 PSA Nüksü

Radikal prostatektomi ya da yüksek doz radyoterapi sonrasında PSA nüksü olması durumunda; lenf nodları metastazları ve kemik metastazlarının durumunu saptamak için, 11C/18F-kolin ile PET/CT'nin klinik olarak gerekliliğinin kanıtı bulunmaktadır. Lenf nodu ve uzak metastazları saptama duyarlılık ve özgüllüklerinin bildirilmiş değerleri sırasıyla %64 ve 98 ila %90 ila 100 arasındadır(Picchio ve ark. 2011b).

11C/18F-kolin PET/CT'nin gücü, yüksek özgüllük ve pozitif öngörü değerlerinden gelmektedir. Benzer şekilde, Picchio ve ark.nın da yorumladığı gibi, lenf nodu ya da uzak kemik metastazından şüphelenildiğinde, biz de kolin PET/CT'yi önermekteyiz. Bu durumda, PSA nüksü olan hastalarda, aşağıda anlatıldığı gibi tekrar evreleme yapmak ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini uygulayabilmek için, 11C/18F kolin PET/CT yapılmalıdır (Picchio ve ark. 2011a).

Oldukça geniş hasta serilerinden elde edilen Castellucci ve Giovacchini' nin sonuçlarına göre (Castellucci ve ark.2011; Giovacchini ve ark. 2010), PET/CT saptama oranları ile; PSA ikilenme zamanı ve PSA hızı ile temsil edilen, PSA tetik değerleri ve PSA kinetikleri arasında açık bir ilişki vardır. Klinik pratikte, 1 ng/ml PSA değerinin eşik olarak kabul edilmesine rağmen; (Picchio ve ark.2011b) gerçekte, PET/CT taraması yapıldığında genel standart öneri olarak kullananılabilecek kesin bir eşik değeri bulunmamaktadır. PSA ikilenme zamanı ve PSA hızı gibi kişisel risk faktörleri düşünülmelidir. Diğer yandan, düşük PSA değerlerinde lokal nüksü saptamak için (<1ng/ml) ya da artmış PSA değerleri nedeni ile radikal prostatektomi sonrası residü hastalıktan şüphe edildiğinde PET/CT faydalı olmayabilir. PSA değerinin <1ng/ml olduğu durumda bildirilen duyarlılık, Pelosi ve ark.nın çalışmasında %20 ve Krause ve ark.nın çalışmasında %36 olarak bildirilmiştir (2008). İlginç bir şekilde, PSA nüksü olan ve çok kısa PSA ikilenme zamanı olan (<3ay) hastalarda bile, Giovacchini herhangi bir lokal tümör nüksü saptamamıştır (Giovacchini ve ark. 2010).

Radyasyon onkologlarının bakış açısından, özellikle uzak metastaz olasılığı düşük olan hastalarda, lokal evreleme için geçerli bir görüntüleme çekici olmaktadır. Düşük PSA düzeylerinde, kolin-PET/CT'nin duyarlılığını; modern PET tarayıcılarının (2x2x2 mm voxel boyutunda yüksek rezolüsyonlu PET görüntüleri) ve kişisel tasarlanmış tarama protokollerinin (örneğin geciktirilmiş görüntüleme) geliştirebileceği konusu belirlenmelidir. Prensip olarak, PET/CT, RT planlama amaçlı çekicidir. Çünkü bu inceleme, RT pozisyonunda uygulanabilir ve RT planlama için kullanılabilir. Bununla birlikte, kurtarma RT planlaması için, daha geçerli bir görüntüleme yöntemi gereklidir. Bu yöntem, lokal doz ayarlanmasının mümkün olabilmesi için, brüt hedef hacmini tanımlamakta RT planlayıcı CT ile beraber kullanılmaya izin vermelidir. Bu gereksinimin nedeni, radikal prostatektomi sonrası kurtarma RT' sinin sonucunun çeşitli değişkenlere bağlı olmasıdır ve PSA nükssüz sonuç ile ilgili en geçerli değişken kurtarma RT öncesi ölçülen PSA düzeyidir.(Symon ve ark. 2006;MacDonald ve ark. 2004). Kurtarma RT sırasında PSA ne kadar düşükse, kurtarma RT' sinin tedavi sonucuda o kadar iyidir. Başka bir değişken, biyokimyasal nüks olan hastalarda, lokal kontrol için gerekli optimal radyasyon dozudur. Konvansiyonel kurtarma RT (tüm prostatik fossaya radyasyon) nin sonucu ile ilgili yakın zamanlı yayınlanmış bir regresyon meta-analizinde, toplam 3228 hasta değerlendirilmiştir (Ohri ve ark. 2012). Bu çalışmada, Ohri ve ark.ı 5 yıllık kimyasal nükssüz yaşamın bağımsız öngörücüsü olarak, artmış kurtarma radyoterapi dozu ve düşük kurtarma RT öncesi PSA düzeylerini saptanmıştır. Kurtarma RT dozu, aynı zamanda, geç gastrointestinal ve geç genitoüriner toksisite için bağımsız bir öngörü faktörü olarak saptanmıştır.

Risk altındaki organlara verilen toplam dozu azaltmak (örneğin, rektal mukoza ve mesane) ve makroskopik tümör nodüllerine verilen dozu arttırmak için; prostatik fossadaki nüks tümörün makroskopik nodüllerine verilen doz ayarlaması için modern IMRT (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) –RT –planlaması uygun olabilir(Rischke ve ark. 2012b). Endorektal koil kullanan MRI'ın, düşük PSA düzeylerinde, prostatik fossadaki lokal nüksü görüntülemekte diğer tekniklerden daha kesin sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bildirilen duyarlılıklar ve özgüllükler sırası ile %79 ve %100' dür (Casciani ve ark. 2008; Sciarra ve ark.2008). Endorektal koili kullanmak lokal anatominin bozulmasına neden olmakta ve bu nedenle bu görüntü verileri BT planlaması ile birleştirilememektedir. Uygun bir DCE tarama protokolü kullanılan radikal prostatektomi sonrası lokal nüks bulunan PCa tanısında, endorektal koil bulunmayan DCE-MRI'ı araştıran yakın zamanlı bir çalışmada benzer duyarlılık ve daha yüksek özgüllük gösterilmiştir (Rischke ve arkl. 2012c). Fokal doz ayarlaması ile ilgili öncü deneyim, akut toksisitede artış olmaksızın ümit verici sonuçlar göstermiştir(Kirste ve ark. 2011).

Bizim önerilerimiz şu şekildedir: Orta derecede yükselmiş PSA düzeyleri (örneğin ≤ 1ng/ml) ve daha kısa PSA ikileme zamanı (< 6 ay) olması durumunda; kolin-PET/CT ile, kurtarma radyoterapisi öncesinde, lenf nodu ya da kemik metastazını ekarte etmek için tanısal çalışma yapılmalıdır. Eğer PSA >1.0 ng/ml ise, PSA kinetiklerinden bağımsız olmak üzere, kolin PET/CT'yi öneriyoruz. Güncel PET/CT tarama teknikleri ile bu önerilerin her hastada pozitif bulgular vermeyeceği ortada olsa da, şu açıktır ki, herhangi bir uzak metastaz saptanması hasta tedavisinde önemli bir etki yapmaktadır (örneğin, lokal ablatif tedavi ya da palyatif tedavi).

PSA nüksü durumunda; düşük PSA düzeylerinde bile (PSA ≤0.5-1 ng/ml), PSA düzeyi >0.54 ng/ml olan tüm hastaların pozitif MRI bulgusu olduğu gösterildiği için, prostat fossasının incelenmesi amaçlı, lokal nüks olsa da olmasa da DCE-MRI'ı öneriyoruz.

6.3 Lokorejyonel Lenf Nodu Metastazı ile Nüks Durumundaki Perspektifler

PSA nüksü; sadece lokal nüks olarak değil ama aynı zamanda metastatik hastalık olarak da görülebilir. Sadece lokal nüks durumunda, kurtarma radyoterapisi ile tedavi, yoğun olarak incelenmiş ve genel öneriler verilmiştir (Mottet ve ark. 2011).

Kolin-PET/CT, lokorejyonel lenf nodu nüksünde kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllük sağlayabilmektedir. Özellikle, %92 oranında yüksek bölgesel duyarlılık ile birlikte yüksek özgüllüğün bulunması, uzak metastazın yokluğunda, tüm lenf nodu bölgelerinin hedef olduğunu düşündürmektedir (Jilg ve ark. 2014). 18F-kolin PET/CT taraması ile ilgili nod metastazlarını gösteren bir örnek Şekil 2' de verilmiştir. Kemik metastazı olan hastalarla soliter ya da birkaç lenf nodu metastazı bulunan hastalar arasında farklı sonuçlar olabileceği tartışılmıştır (Briganti ve ark.2009). Yakın zamanlı yayınlanan ve uygun sayıda hasta bulunan iki çalışmada; 11C/18F-kolin PET/CT tarafından saptanan ve kılavuzluk edilen lenf nodu metastazı bulunan hastalarda, uzatılmış lenfadenektominin faydası araştırılmıştır (Rigatti ve ark. 2011; Jilg ve ark. 2012). Rigatti ve ark., 11C-kolin PET/CT kılavuzluğunda cerrahi yapılan hastaların (n=72) %35' inde, 5 yıllık takipte, klinik progresyonsuz yaşamın ve biyokimyasal nükssüz yaşamın uzadığını göstermişlerdir. Jilg ve ark., lenf nodu nüksü olan PCa hastalarında 11C/18F-kolin PET/CT kılavuzluğunda, kurtarma lenf nodu diseksiyonu ve adjuvan RT' nin etkisini araştırmışlardır. Kurtarma lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilen 52 hastanın 24'ünde tam biyokimyasal yanıt gözlenmiştir ve 1 yıllık biyokimyasal nükssüz yaşam %71.8 olarak saptanmıştır. 5 yıllık klinik progresyonsuz yaşam %25.6 ve kansere özgü yaşam %77.7 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, PCa' da, lenf nodu nüksünde, 11C/18F kolin kılavuzluğunda kurtarma lenf nodu diseksiyonunun uygun olduğunu ve spesifik popülasyonun komplet PSA yanıtı verdiğini göstermiştir (Jilg ve ark. 2012). Bu tedavi konseptinin gerekçesi, nodal/ yakın lenfatiklerin yalnızca lenfadenektomi ile adreslenemeyeceğidir. Bu nedenle, lenf nodu bölgelerine uygulanan adjuvan kurtarma RT yüksek riskli mikroskopik hastalık bölgelerini ortadan kaldırmaktadır.

Diğerleri; eksternal beam radyoterapi sonrası, sınırlı lenf nodu nüksü olan 71 hastada, brüt-tümör-hacmi (GTV) tanımı için 18F-kolin PET'i kullanmışlardır. Stereotaktik vücut radyoterapisi ile, gastrointestinal toksisitede azalma gözlenmiş ve 3 yıllık hastalık kontrolü %90 olarak saptanmıştır (Casamassima ve ark. 2011). Lokorejyonel nüks için, kolin-PET/CT rehberliğinde, kurtarma tedavisinin bu cesaret verici sonuçlarına göre; tek başına kurtarma lenfadenektomisi, beraberinde adjuvan RT ya da sadece RT sonuçlarının hangisinin en iyi klinik ve biyokimyasal hastalık kontrolü sağladığının araştırılması için daha ileri randomize çalışmalar gereklidir.

6.4 Tedavi İzlemi

PET/CT, tedavi izlemi için yeni bir enstrüman sunmaktadır ve belirli tedavi stratejilerinin sonuçlarını daha erken ve daha net öngörmektedir. Çünkü, kemik sintigrafisi ve BT gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, tümör yanıtının arkasında gecikmektedirler. FDG- PET/CT, agresif PCa'da metabolik yanıtı izlemekte yararlı olabilir (Jadvar 2011). Behesht ve ark.nın çalışmalarındaki bulguları (2009), 18F-kolinin, anti-androjen tedavi altında olan hastalarda erken metabolik yanıtı saptamakta olan potansiyelini göstermiştir. Ancak, palyatif durumlarda potansiyel faydasını ortaya koymak için; metastatik hastalık olan hastalarda, tedavilerinin PET/CT ile izlenmesi ile ilgili araştırmalar yapılmalıdır.

6.5 Kapanış Notları

PET/CT'nin esas avantajı; lokalize nüks hastalığı non-invaziv olarak saptama kapasitesi kadar, lokal ileri/yüksek riskli PCa' da uzak metastazların tek bir aşamada saptanmasını ve hasta yönetiminde bununla ilgili sonuçların olmasını sağlamasıdır. Çok yakında yayınlanan, biyokimyasal nüksü saptanan PCa bulunan 37 hasta üzerinde yapılan ve kolin PET/CT ile 68Ga-PSMA performanslarını kafa kafaya karşılaştıran oldukça ilginç sonuçları olan çalışmada; 68Ga-PSMA izleyici kullanıldığında ciddi anlamda daha iyi saptama oranları gösterilmiştir. 68Ga-PSMA, kolin PET/CT'ye oranla arka plan kontrastına göre daha yüksek lezyon göstermiştir. Ay-

rıca, düşük PSA düzeylerinde küçük lenf nodu metastazlarını ve kemik metastazlarını saptamada daha duyarlı bulunmuştur. PSMA bir hücre yüzeyi proteinidir ve PCa hücrelerinde aşırı ekprese edilmektedir. Bu nedenle de, PCa'ya spesifik görüntüleme ve tedavi için ümit veren bir hedef olmuştur. Başka bir önemli konu da, siklotrona ihtiyaç duyulmamasıdır. 68Ga, ticari olarak bulunabilen 68Ge/68Ga radyonüklid jeneratörden elde edilmektedir. Zıt olarak, kolin radyoaktif işaretleyicileri radyoişaretlemek için pahalı siklotron tarafından oluşturulan izotoplara ihtiyaç vardır (Afshar-Oromieh ve ark. 2014).

PCa hastalarının tedavisinde PET/CT'nin optimal rolünü belirlemede; klinik durum, tedavi ve iyi tanımlanmış klinik son noktalar için kontrollü ve çeşitli PET işaretleyiciler kullanılarak yapılan prospektif klinik görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ancak, RT tedavisi hacim hesaplamalarında, Kolin PET/CT ya da en azından benzer ya da daha iyi doğrulukta bilgi sağlayacak ve yakında kullanıma girecek olan diğer işaretleyicilerden elde edilen metabolik bilgilerin birleştirilmesi, hem primer hastalıkta hem de lenf nodu tedavisi gereken lokorejyonel nükslerde fayda sağlayacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

Albrecht S et al (2007) (11)C-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34(2): 185–196

Bading JR, Shields AF (2008) Imaging of cell proliferation: status and prospects. J Nucl Med 49(2):64S–80S

Bauman G et al (2012) 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. Prostate Cancer Prostatic Dis 15(1):45–55

Beheshti M et al (2008) Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(10):1766–1774

Beheshti M et al (2009) The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. Mol Imaging Biol 11(6):446–454

Beheshti M et al (2010) 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. Radiology 254(3):925–933

Bernard JR Jr et al (2010) Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(3):735–740

Beyer T et al (2004) Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. J Nucl Med 45(1):25S–35S

Boellaard R (2009) Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. J Nucl Med 50(1):11S–20S

Boellaard R et al (2004) Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. J Nucl Med 45(9):1519–1527

Boellaard R et al (2010) FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(1):181–200

Bott SR et al (2010) The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. BJU Int 106(11):1607–1611

Bouchelouche K, Capala J (2010) Image and treat1: an individualized approach to urological tumors. Curr Opin Oncol 22(3):274–280

Bouchelouche K et al (2010) Imaging prostate cancer: an update on positron emission tomography and magnetic resonance imaging. Curr Urol Rep 11(3):180–190

Briganti A et al (2009) Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N + patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol 55(2):261–270

Casamassima F et al (2011) Efficacy of eradicative radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. Tumori 97(1):49–55

Casciani E et al (2008) Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. AJR Am J Roentgenol 190(5):1187–1192

Castellucci P, Jadvar H (2012) PET/CT in prostate cancer: non-choline radiopharmaceuticals. Q J Nucl Med Mol Imaging 56(4):367–374

Castellucci P et al (2009) Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. J Nucl Med 50(9):1394–1400

Castellucci P et al (2011) Is there a role for (1)(1)C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? Eur J Nucl Med Mol Imaging 38(1):55–63

Cellini N et al (2002) Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(3): 595–599

Chism DB et al (2004) A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(2):380–385

Choo R (2010) Salvage radiotherapy for patients with PSA relapse following radical prostatectomy: issues and challenges. Cancer Res Treat 42(1):1–11

Cimitan M et al (2006) [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33(12): 1387–1398

Connolly JA et al (1996) Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. Urology 47(2):225–231

Crehange et al (2012) Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: a rapidly evolving paradigm. Cancer Treat Rev 38(8):956–967

Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR (2007) Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. J Nucl Med 48(1):78S–88S

de Jong IJ et al (2002) Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography. Eur Urol 42(1):18–23

de Jong IJ et al (2003) Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. J Nucl Med 44(3):331–335

Dehdashti F et al (2005) Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 32(3):344–350

Deliveliotis C et al (2007) Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. World J Urol 25(3):309–313

Even-Sapir E et al (2007) 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. Semin Nucl Med 37(6):462–469

Farsad M et al (2005) Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. J Nucl Med 46(10):1642–1649

Fonteyne V et al (2008) Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(3):799–807

Fox JJ, Schoder H, Larson SM (2012) Molecular imaging of prostate cancer. Curr Opin Urol 22(4):320–327

Fox JJ et al (2011) Developing imaging strategies for castration resistant prostate cancer. Acta Oncol 50(1):39–48

Fricke E et al (2003) Positron emission tomography with 11C-acetate and 18F-FDG in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30(4):607–611

Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA (2008) Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. J Nucl Med 49(2):24S–42S

Giovacchini G et al (2008) [(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(6):1065–1073

Giovacchini G et al (2010) PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(6):1106–1116

Giovacchini G et al (2012) Prostate-specific antigen velocity versus prostate-specific antigen doubling time for prediction of 11C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Clin Nucl Med 37(4):325–331

Grosu AL, Nestle U, Weber WA (2009) How to use functional imaging information for radiotherapy planning. Eur J Cancer 45(1):461–463

Grosu AL, Wiedenmann N, Molls M (2005a) Biological imaging in radiation oncology. Z Med Phys 15(3):141–145

Grosu AL et al (2005b) L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(1):64–74

Grosu AL et al (2006) 11C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(2):339–344

Grosu AL et al (2011) An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(4):1049–1058

Han M et al (2003) Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 169(2):517–523

Heidenreich A et al (2008) EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 53(1):68–80

Heidenreich A et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Actas Urol Esp 35(9):501–514

Hoetjes NJ et al (2010) Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(9):1679–1687

Husarik DB et al (2008) Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(2):253–263

Iorio E et al (2010) Activation of phosphatidylcholine cycle enzymes in human epithelial ovarian cancer cells. Cancer Res 70(5):2126–2135

Jadvar H (2011) Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. J Nucl Med 52(1):81–89

Jadvar H et al (2012) Prospective evaluation of 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. Clin Nucl Med 37(7):637–643

Jana S, Blaufox MD (2006) Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. Semin Nucl Med 36(1):51–72

Jilg CA et al (2012) Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. J Urol 188(6):2190–2197

Jilg CA et al (2014) Detection of lymph node metastasis in patients with nodal prostate cancer relapse using 18F/11C-choline positron emission tomography/computerized tomography: influence of size of nodal tumor infiltration and accuracy related to lymph node regions. J Urol 192

Kao PF, Chou YH, Lai CW (2008) Diffuse FDG uptake in acute prostatitis. Clin Nucl Med 33(4):308–310

Karavitakis M et al (2011) Tumor focality in prostate cancer: implications for focal therapy. Nat Rev Clin Oncol 8(1):48–55

Kato T et al (2002) Accumulation of [11C] acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29(11):1492–1495

Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS (2009) Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. AJR Am J Roentgenol 192(6): 1455–1470

Kirste S, Volegova-Neher N, Henne K, Knippen S, Rischke HC, Schäfer AO (2011) Dose escalated radiotherapy of macroscopic local recurrence after radiacal prostatectomy. Strahlenther Onkol 187(1):112

Kotzerke J et al (2000) Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. Eur J Nucl Med 27(9):1415–1419

Kotzerke J et al (2002) Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29(10):1380–1384

Kotzerke J et al (2003) Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. Nuklearmedizin 42(1):25–30

Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U (2013) Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivates. Urol Oncol 31(4):427–435

Krause BJ et al (2008) The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(1): 18–23

Kwee SA et al (2006) Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholine PET. J Nucl Med 47(2): 262–269

Kwee SA et al (2008) Use of step-section histopathology to evaluate 18F-fluorocholine PET sextant localization of prostate cancer. Mol Imaging 7(1):12–20

Langsteger W et al (2011) Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. Q J Nucl Med Mol Imaging 55(4):448–457

Larson SM et al (2004) Tumor localization of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus 18F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. J Nucl Med 45(3):366–373

Lawrentschuk N et al (2006) Positron emission tomography and molecular imaging of the prostate: an update. BJU Int 97(5): 923–931

Lindhe O et al (2009) [(18)F]Fluoroacetate is not a functional analogue of [(11)C]acetate in normal physiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36(9):1453–1459

Liu Y (2006) Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 9(3):230–234

Liu A et al (1992) Fluorine-18-labeled androgens: radiochemical synthesis and tissue distribution studies on six fluorine-substituted androgens, potential imaging agents for prostatic cancer. J Nucl Med 33(5):724–734

Liu IJ et al (2001) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. Urology 57(1):108–111

Lonsdale MN, Beyer T (2010) Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow. Eur J Radiol 73(3):452–460

Lu-Yao GL, Yao SL (1997) Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet 349(9056):906–910

MacDonald OK et al (2004) Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? Urology 64(4):760–764

Macheda ML, Rogers S, Best JD (2005) Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. J Cell Physiol 202(3):654–662

Martorana G et al (2006) 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. J Urol 176(3): 954–960 (discussion)

Meirelles GS et al (2010) Prognostic value of baseline [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 99mTc-MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res 16(24):6093–6099

Minamimoto R et al (2011) The potential of FDG-PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. Ann Nucl Med 25(1):21–27

Morris AD et al (2001) The value of external beam radiation of nodal positive prostate cancer: a multivariate analysis. Urol Oncol 6(6):255–260

Morris MJ et al (2002) Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. Urology 59(6):913–918

Mottet N et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Actas Urol Esp 35(10):565–579

Naya Y et al (2005) Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy. Urology 66(2): 350–355

Nestle U et al (2009) Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. Phys Med Biol 54(1):R1–R25

Niyazi M et al (2010) Choline PET based dose-painting in prostate cancer–modelling of dose effects. Radiat Oncol 5:23

Nunez R et al (2002) Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. J Nucl Med 43(1):46–55

Ohri N et al (2012) Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. Eur J Cancer 48(6):837–844

Oyama N et al (2002) Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. Mol Imaging Biol 4(1):99–104

Pandit-Taskar N et al (2008) Antibody mass escalation study in patients with castration-resistant prostate cancer using 111In-J591: lesion detectability and dosimetric projections for 90Y radioimmunotherapy. J Nucl Med 49(7):1066–1074

Pelosi E et al (2008) Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. Radiol Med 113(6):895–904

Pflug BR et al (2003) Increased fatty acid synthase expression and activity during progression of prostate cancer in the TRAMP model. Prostate 57(3):245–254

Picchio M, Giovannini E, Messa C (2011a) The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. Curr Opin Urol 21(3):230–236

Picchio M et al (2003) Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. J Urol 169(4):1337–1340

Picchio M et al (2011b) The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. Eur Urol 59(1):51–60

Pieterman RM et al (2002) Comparison of (11)C-choline and (18)F-FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer. J Nucl Med 43(2):167–172

Pinkawa M et al (2012) Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer—evaluation of quality of life with and without (18)F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. Radiat Oncol 7:14

Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW (1999) Prostate specific antigen: a decade of discovery–what we have learned and where we are going. J Urol 162(2):293–306

Ponde DE et al (2007) 18F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging–in vivo evaluation of 18F-fluoroacetate versus 11C-acetate. J Nucl Med 48(3):420–428

Poulsen MH et al (2012) [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. BJU Int 110(11):1666–1671

Rapisarda E et al (2010) Image-based point spread function implementation in a fully 3D OSEM reconstruction algorithm for PET. Phys Med Biol 55(14):4131–4151

Reske SN, Blumstein NM, Glatting G (2008) [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(1):9–17

Reske SN et al (2006) Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. J Nucl Med 47(8):1249–1254

Rigatti P et al (2011) Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. Eur Urol 60(5):935–943

Rinnab L et al (2007) Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. BJU Int 100(4):786–793

Rischke HC et al (2012a) Correlation of the genotype of paragangliomas and pheochromocytomas with their metabolic phenotype on 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanin PET. J Nucl Med 53(9):1352–1358

Rischke HC et al (2012b) Treatment of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy: the radiation-oncologists point of view. Q J Nucl Med Mol Imaging 56(5):409–420

Rischke HC et al (2012c) Detection of local recurrent prostate cancer after radical prostatectomy in terms of salvage radiotherapy using dynamic contrast enhanced-MRI without Endorectal coil. Radiat Oncol 7(1):185

Saleem MD et al (1998) Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. Urology 51(2): 283–286

Salminen E et al (2002) Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. Acta Oncol 41(5):425–429

Scattoni V et al (2004) Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. BJU Int 93(5):680–688

Scattoni V et al (2007) Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 52(2):423–429

Scher HI, Heller G (2000) Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. Urology 55(3):323–327

Scher B et al (2007) Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34(1):45–53

Schiavina R et al (2008) 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. Eur Urol 54(2):392–401

Sciarra A et al (2008) Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol 54(3):589–600

Sella T et al (2004) Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. Radiology 231(2):379–385

Seltzer MA et al (2004) Radiation dose estimates in humans for (11)C-acetate whole-body PET. J Nucl Med 45(7):1233–1236

Shekarriz B et al (1999) Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage. Urology 54(6):1044–1048

Shreve PD et al (1996) Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. Radiology 199(3): 751–756

Smith TA (2000) Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. Br J Biomed Sci 57(2):170–178

Souvatzoglou M et al (2011) The sensitivity of [11C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. Clin Cancer Res 17(11):3751–3759

Strope SA, Andriole GL (2010) Prostate cancer screening: current status and future perspectives. Nat Rev Urol 7(9):487–493

Sutinen E et al (2004) Kinetics of [(11)C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31(3):317–324

Symon Z et al (2006) Radiation rescue for biochemical failure after surgery for prostate cancer: predictive parameters and an assessment of contemporary predictive models. Am J Clin Oncol 29(5):446–450

Testa C et al (2007) Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. Radiology 244(3):797–806

Thorwarth D et al (2012) Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. Nuklearmedizin 51(4):140–153

Tilki D et al (2013) 18F-Fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy, but underestimates its extent. Eur Urol 63:792–796

Toth G et al (2005) Detection of prostate cancer with 11C-methionine positron emission tomography. J Urol 173(1):66–69 (discussion)

Townsend DW (2008) Multimodality imaging of structure and function. Phys Med Biol 53(4):R1–R39

Tuncel M et al (2008) [(11)C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. Nucl Med Biol 35(6):689–695

Turkbey B et al (2009) Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. AJR Am J Roentgenol 192(6): 1471–1480

van Lin EN et al (2006) IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(1):291–303

Vavere AL et al (2008) 1-11C-acetate as a PET radiopharmaceutical for imaging fatty acid synthase expression in prostate cancer. J Nucl Med 49(2):327–334

Vees H et al (2007) 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/ml) after radical prostatectomy. BJU Int 99(6):1415–1420

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL (2009) Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(5):1405–1418

Wurschmidt F et al (2011) [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. Radiat Oncol 6:44

Yakar D et al (2012) Predictive value of MRI in the localization, staging, volume estimation, assessment of aggressiveness, and guidance of radiotherapy and biopsies in prostate cancer. J Magn Reson Imaging 35(1):20–31

Primer Prostat Kanseri Radyoterapisinde Hedef Hacim Tanımlaması

Dirk Böhmer

İçindekiler

1 Giriş 33

2 Radyasyon Üniteleri ve Ölçümü İçin Uluslararası Komisyonun (International Commission on Radiation Units and Measurement [ICRU]) Hacim Tanımlaması 34

3 Prostat Kanserinde Klinik Hedef Hacim Tanımlamasında Patolojik Değerlendirmeler 35

3.1 Düşük Riskli Prostat Kanserinde CTV Tanımlaması 35

3.2 Orta Riskli ve Yüksek Riskli Prostat Kanserinde CTV tanımlaması 35

4 CT/MRI ve Hedef Tanımlaması 36

5 CTV-PTV Sınırı 37

Kaynaklar 38

D. Böhmer (✉)
Department of Radiation Oncology, Charité University Medicine, Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany
e-mail: dirk.boehmer@charite.de

Özet

Bu kitabın bu bölümü, prostat kanserinde hedef doku tanımlaması ile ilgili eldeki kanıtların özetini sunmaktadır. Okuyucu, tedavi öncesi yüksek PSA değeri ya da yüksek Gleason skoru gibi risk faktörü bulunan hastalarda, prostatın yanında, klinik hedef hacmin uzanımını destekleyen kapsamlı veri bulacaktır. Daha da ötesi, kullanılan tedavi tekniği ve verifikasyon yöntemine göre hedef hacim sınırlarının planlanması gerekliliği detaylandırılmıştır.

1 Giriş

Genel olarak; hedef tanımlaması, ister 3D- konformal ister IMRT ya da rotasyon tekniği uygulansın, radyoterapi tekniğine bağlı değildir. Hedef hacim tanımlamasını daha çok tümörle ilgili risk faktörleri belirler (transkapsüler tümör yayılımı ya da tümör evrelemesi gibi). Prostat kanserinin tanımlaması göz önüne alındığında belirleyici faktörler şunlardır: IICC tümör evrelemesine göre klinik tümör yayılımı, Gleason skoru, random prostat biyopsisi ile tanımlanan pozitif biyopsiler ve PSA düzeyi.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) (EORTC) radyasyon onkoloji grubu (ROG); prostat kanserinin primer radyoterapisinde hedef hacim tanımlaması için 2006'da yayınlanan ilk kapsamlı kılavuzu yayınlamıştır. Risk altındaki hedef ve organ hacim tanımlaması, görüntüleme, hasta hazırlığı ve tedavi verifikasyonu için tam bir bilgi sağlamıştır (Boehmer ve ark. 2006). Bu bölümde Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (the National Comprehensive Cancer Network) (NCCN) ve Anthony D'Amico'ya göre tanımlanan genel olarak bilinen faktörler olan klinik ve prognostik risk faktörlerini referans almaktadır.

Tablo 1'de risk grubu sınıflaması özetlenmiştir.

Tablo 1 D'Amico ve NCCN'ye göre risk grubu tanımlaması

Risk grubu	Düşük	Orta derece	Yüksek
NCCN			
T evresi	cT1c + cT2a ve	cT2b - 2c ve/veya	cT3 veya
PSA	<10 ng/ml ve	>10=20 ng/ml ve/ veya	>20 ng/ml ve ya
Gleason skoru	<7	=7	8-10
D'Amico ve ark. (1997a, 1998, 1999			
T evresi	cT1c - 2a ve	cT2b ve/ veya	cT2c - cT3 veya
PSA	<10 ng/ml ve	>10=20 ng/ml ve/ veya	>20 ng/ml ve ya
Gleason skoru	<7	=7	8-10

İki sınıflama sisteminin sadece orta derecede ve yüksek riskli tümörlerde klinik evrede farklı olduğuna dikkat ediniz.

2 Radyasyon Üniteleri ve Ölçümü İçin Uluslararası Komisyonun (International Commission on Radiation Units and Measurement [ICRU]) Hacim Tanımlaması

ICRU 50, ICRU 62 ve ICRU 82, radyoterapide hedef hacimleri ve risk altındaki organları (organs at risk-OAR) kapsamlı bir şekilde tanımlamaktadır. 1993 yılında yayınlanan ICRU50, hedef hacim tarifi ve risk altındaki organların tanımlarını standardize eden ilk konsepti sunmuştur (Radyasyon Üniteleri ve Ölçümü İçin Uluslararası Komisyon-International Commission on Radiation Units and Measurements 1993). 1999 suplemanı (ICRU 62), yeni iç organ hareketi ve pozisyonlaması belirsizlikleri tarafından yayınlanan verileri temel alan hedef hacimlerin uzanımını değiştiren ek nüshaları ortaya koymuştur (International Commission on Radiation Units and Measurements 1999). 2010 yılındaki en son düzenleme ile, ICRU, 83 tane dikkate alınması gereken yeni gelişmeleri bildirmiştir. Bu gelişmeler görüntüleme modaliteleri olduğu kadar yeni radyasyon teknikleri ve onların hedef hacmi tanımlamaları üzerindeki etkileridir (International Commission on Radiation Units and Measurements 2010).

Kaba Tümör Hacmi (The Gross Tumor Volume (GTV)), makroskopik tümör uzanımını göstermektedir. Bunlar, TNM sistemi ile tanımlanan ve klinik olarak gözlenebilen tümör bulgularıdır. Daha fazla bilgi ise ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), fonksiyonel MRI ya da pozisyon emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme tekniklerinden elde edilmektedir. Bu sadece primer tümörü değil, ayrıca lenf bezi metastazları ya da uzak tümör bulgularını da içermektedir.

Klinik Hedef Hacmi (The Clinical Target Volume; CTV), GTV artı subklinik ya da mikroskopik hastalık riski taşıyan hacim olarak tanımlanmaktadır. Bu sınırın büyüklüğü farklı tümör lokalizasyonları ve farklı tümör histolojilerine göre geniş oranda farklılaşmaktadır. Şu ana kadar subklinik hastalık riskinin nasıl tanımlanacağı konusunda bir uzlaşı bulunmamaktadır. Ancak, tipik olarak, %5-10 okkült hastalık olasılığı tedavi gerektirir kabul edilmektedir. Başarısızlık sonucu ve kurtarma tedavisinin umulan uygunluğu klinik kararı etkilemektedir (International Commission on Radiation Units and Measurements 2010).

Planlanan Hedef Hacim (PTV), CTV ile birlikte iç organlardaki hareket ve hasta yerleştirme hatasından kaynaklanan sınırların eklenmesi sonucu oluşan ve uygulanan radyoterapi tekniğinin hassasiyetine göre boyutu değişebilen tek hedef yapıdır. Tedavi uygulaması öncesinde prostatın gerçek pozisyonunu belirlemek için herhangi bir ölçüm almadan, CTV-PTV sınırı bahsedilen hataları da içermeli ve uygulanan radyoterapinin CTV'yi içerme olasılığını yükseltmelidir.

İç Hedef Hacmi (ITV), ilk olarak ICRU'nun 62 numaralı raporu ile ortaya konmuştur. Buradaki hedef, CTV'deki büyüklük, şekil ve pozisyon ile ilgili olası değişikliklerin göz önüne alınmasını sağlamaktır. Prostat kanserinde, bu değişiklikler, özellikle rektum ve mesane gibi yakın organların değişken hacimlerinin, CTV hacimlerinde değişiklik yapma olasılıklarına neden olabilir.

Risk hacmindeki organ planlaması (PRV) doğrudan ITV ile ilişkilidir. Risk altındaki organların değişken dolma evreleri nedeni ile, ITV, tedavi sırasında organlar tarafından alınan dozların belirlenmesinde bir iyileşmeye izin vermektedir. Hacimler değişken olduğu için, esasen, bu dozların kesin bir ölçümü mümkün değildir. Ayrıca, OAR hacmi sadece tedavi fraksiyonları arasında değil, aynı zamanda fraksiyon içinde de (inter- ve intrafraksiyon sapması) değişebilir. Dahası, daha büyük bir OAR hacmi, belirli klinik durumlarda dezavantajlı olmakla beraber, avantajlı da olabilir. Örneğin; rektum, PTV sabit bir pozisyonda önde pozisyonlandırılıp, endokretal bir balon ile tamamen genişletildiğinde ciddi oranda daha az doz alabilir. Sistemik bir taramada, endorektal balon kullanılarak planlanan çalışmalarda, rektal duvar dozunun azaltıldığı gösterilmiştir. Ancak, rektal toksisitenin azaldığını gösteren klinik çalışmalar bulunmamaktadır (Smeenk ve ark. 2010). Dahası, gerilmiş bir rektum prostatı öne kaydırarak, görüntü kılavuzluğunda bir radyoterapi uygulanmadığında, artmış bir rektal doza neden olabilir.

Güncel randomize çalışmalar çeşitli hedef tanımlamalarını kullanmışlardır. Tablo 2'de, primer prostat kanseri radyoterapi tedavisinde hipofraksiyonasyon ve doz ayarlaması üzerine yapılan randomize çalışmaların bir gözden geçirmesini sunmaktadır. Açıkça, çoğu çalışmada CTV olarak prostatla birlikte seminal veziküller kullanılmasına rağmen, her bir çalışmada hedef hacim tanımlaması farklıdır. PTV sınırlarının tanımlanması da 3 mm ile 20 mm aralığında değişkendir.

Aşağıdaki paragraflar, hedef hacim tanımlaması ile ilgili eldeki kanıtların toplanıp özetlenmesini içermektedir.

Tablo 2 Yayınlanmış faz III çalışmalarındaki hedef hacim tanımlamalarının özeti

Faz III çalışması	CTV tanımlaması	CTV-PTV sınırı
Arcangeli ve ark. (2012)	Prostat + SV	10 mm üniform
Lukka ve ark. (2005)	Prostat	15, 10 mm PRI
Pollack ve ark. (2006)	Prostat + 9 mm İnferior + proksimal SV (orta risk); tüm SV + LN (yüksek risk)	Conv. IMRT: 8, 5 mm at PRI hipo. IMRT: 7, 3 mm PRI
Norkus ve ark. (2009)	Prostat + SV tabanı	8–10 mm
Yeoh ve ark. (2011)	prostat	2D-RT: 15, 20 mm superior + inferior 3D-RT: 15 mm üniform
MD Anderson (Kuban ve ark. 2008)	Prostat + SV	ant. + inf.: 12.5–15 mm post. + sup.: 7.5–10 mm
Danimarka denemesi (Al-Mamgani Ve ark. 2011)	prostat ± SV	Kol A: 10 mm (68 Gy) Kol B: 10 mm (68 Gy) Kol B: 5 mm (son 10 Gy)
PROG96-09 (Zietman ve ark. 2005)	prostat + 5 mm	7–10 mm
GETUG 06 (Beckendorf ve ark. 2011)	46 Gy: prostat + SV Kol A: prostat (24 Gy) Kol B: prostat (34 Gy)	10 mm (5 mm posterior)
MRC RT01 (Dearnaley ve ark. 2007)	düşük-risk: prostat + SV tabanı+ 5 mm orta + yüksek risk: prostat+ ? SV + 5 mm	5–10 mm

Hypo-FX hipofraksiyonasyon; SV seminal veziküller; LN lenf bezleri; IMRT yoğunlukla modüle radyoterapi; RT radyoterapi; PRI prostat rektum arafazı

3 Prostat Kanserinde Klinik Hedef Hacim Tanımlamasında Patolojik Değerlendirmeler

3.1 Düşük Riskli Prostat Kanserinde CTV Tanımlaması

Kabul edilebilir klinik hedef hacimlerinin belirlenmesi için prostat kanserinin doğal yayılımını bilmek önemlidir. Bu konudaki en kapsamlı veri patolojik çalışmalardan elde edilebilir. CTV tanımlaması için tümörle ilgili önemli faktörler şunlardır: (a) kapsül dışı yayılımın bulunması (ECE) ve (b) seminal vezikül invazyonu (SVI).

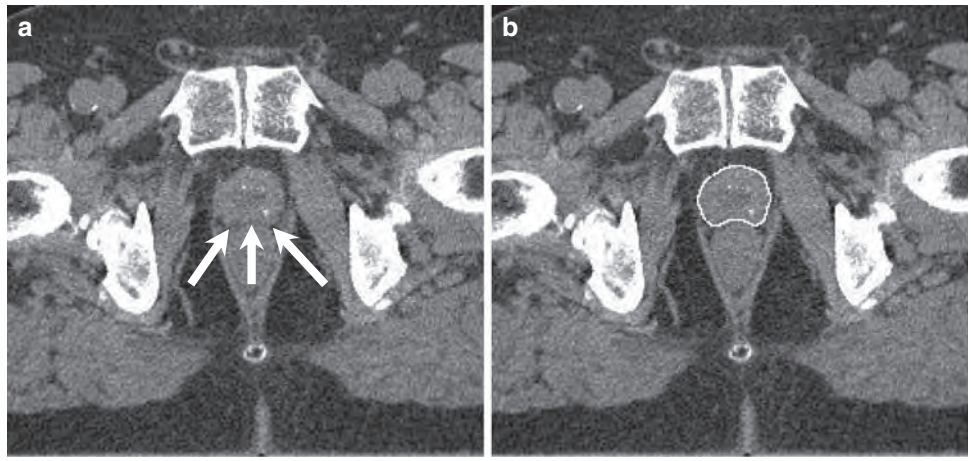
1997'de D'Amico ve ark., retrospektif bir analizde, 749 prostatektomi dokusunda patolojik SVI riski ve aynı zamanda makroskopik ekstrakapsüler tümör uzanımı riskini, düşük riskli hasta grubunda sadece %2 olarak bulmuşlardır. Dahası, klinik risk faktörleri olmayan hastalar dahil edildiğinde, radyoterapi ya da radikal prostatektomi uygulanan hastalarda da PSA nüks riskinin benzer olduğunu da bulmuşlardır (D'Amico et al. 1997b). Bu faktörler; PSA <10 ng/ml, klinik evre <T2c ve Gleason skoru <7 olarak tanımlanmıştır. Daha fazla patolojik çalışmalar bu sonuçları desteklemiştir (Kestin ve ark. 2002). Bu bulguları göz önüne alarak, düşük riskli prostat kanseri hastasında CTV' ye seminal veziküllerin eklenmesinin mantıklı bir sebebi bulunmamaktadır. Ayrıca, ECE riskinin de benzer şeklide düşük olması nedeni ile, CTV, planlanan bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntülemedeki görülebilir sınırlar olarak tanımlandığından, sadece prostatı tanımlamak yeterlidir. CTV tanımlamasının bir örneği Şekil 1b' de gösterilmiştir.

Bu durum klinik risk faktörleri olan hastalar için de doğru mudur?

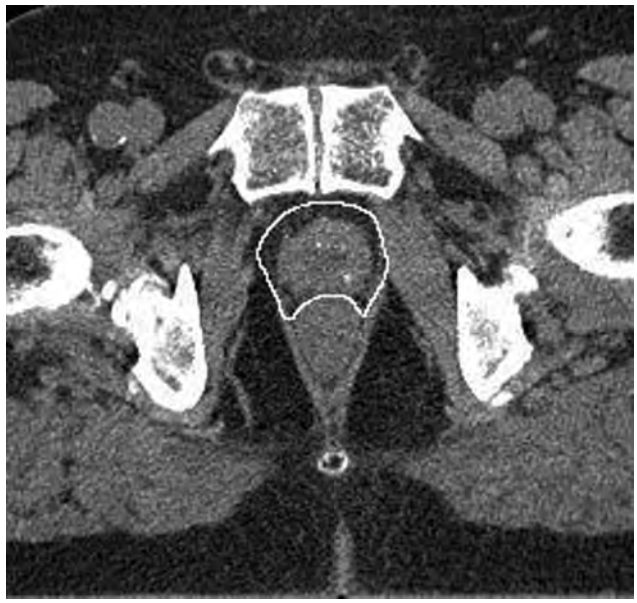
3.2 Orta Riskli ve Yüksek Riskli Prostat Kanserinde CTV tanımlaması

Bu soruyu açık bir şekilde yanıtlayabilmek için, kesin tedavi sonrası tümör nüksü ile ilgili en uygun iki faktör üzerinde odaklanmak yararlıdır: ekstrakapsüler tümör yayılımı ve seminal vezikül yayılımı. Şu çok iyi anlaşılmıştır ki, bu faktörlerin artışının doğurduğu risk klinik risk faktörlerinin riskini de yükseltmektedir. Ekstrakapsüler uzanımın derecesinin tedavi sonucunu etkileyip etkilemediği sorusu pek çok yazar tarafından sorulmuştur. Çok yakında van Veggel, radikal prostatektomi sonrası patolojik ECE incelemesine odaklanan bir sonuç çalışması yayınlamıştır. ECE'nin farklı tanımlarına göre, 134 hastadaki biyokimyasal nüks oranı; ECE'nin uzanımı ile biyokimyasal nüks oranlarının oranı arasında anlamlı bir ilişki göstermiştir (van Veggel ve ark. 2011). Bu sonuçlar, diğer yazarların çalışmaları ile desteklenmiştir (Epstein ve ark. 1993; Wheeler ve ark. 1998; Davis ve ark. 1999). Prostat kanseri radyoterapisinde hedef hacim tanımlamasına bu sonuçları uygulayabilmek için, ekstrakapsüler tümör uzanımının spesifik miktarını incelemek gereklidir. Yayınlanan en geniş seride The ve ark., ekstrakapsüler tümör yayılımı olan tüm prostatektomi numunelerinde, sadece %2,8 oranında kapsülden 5mm uzanım saptanmıştır (Teh ve ark. 2003). Birkaç patolojik çalışmada da ECE ile prezente olan hastaların %90'ından fazlasında kapsülden radyal tümör uzanımının 4-5 mm'den az olduğu gösterilmiştir (Davis ve ark. 1999; Schwartz ve ark. 2007; Sohayda ve ark. 2000).

Prostat bezinin CTV tanımlaması ve ek olarak alınan 5 mm çevreleyen sınır, böylece prostat dışına olan tümör ya-



Şekil 1 Bezin orta kısmında tipik BT görüntüsü. Oklar prostat-rektum arafazında yağ tabakasını göstermektedir (**a**). Aynı BT görüntüsünün CTV konturu (**b**)



Şekil 2 Risk faktörü bulunan hastalarda olası periprostatik uzanımı içermek için prostatın 5 mm sınır eklemesi ile oluşan kontürü.

yılımının %90'ından fazlasını kapsamaktadır. Prostat ile rektum arayüzünde, rektumun ön duvarı tümör hücreleri için solid sınır oluşturmaktadır. Böylece, CTV arkada düşürülebilmektedir. Şekil 2'de bir örnek gösterilmiştir. Kestin ve arkadaşları SVI bakımından 344 prostatektomi numuneleri incelemiştir. Bulgularına göre, tümör asla tüm SV'ü içermemektedir ve en uzak kanser SV ucundan 1,5 cm ileride saptanmıştır. CTV içine SV'nin proksimal 2 cm'sini eklemek patolojik olarak etkilenen seminal veziküllerin %90'ını içermektedir. Daha da ilerisi, seminal veziküllerin BT tanımlarının kesinliği patolojik ölçümlerle karşılaştırıldığında, her iki yöntemin çok iyi uyuştuğunu bulmuşlarıdır (Kestin ve ark. 2002). Hastaların %38'inin en azından bir tane yüksek risk özelliği taşıdığı bilinerek, SVI'nin %90'ından fazlasını içermek için, CTV içine seminal veziküllerin proksimal 2,0-2,5 cm'inin eklemesi önerilebilir görülmektedir. Sonuçta, düşük riskli hastaların sadece %1'i SVI'ye sahiptir ve bu da bu hasta grubunda CTV içine SV'lerin eklenmemesini doğrulamaktadır. Her bir prognostik yüksek risk faktörü SVI riskini arttırmaktadır: Bir yüksek risk faktöründe %15, iki risk faktöründe %28 ve üç risk faktöründe %58.

CTV tanımlaması bakımından, yüksek risk özellikleri bulunan tüm hastalarda CTV'ye seminal veziküllerin tabanını eklemek (proksimal 2-2,5 cm) mantıklı olabilir. Ancak, sadece tek bir yüksek risk faktörü, SVİ olmayan daha geniş CTV ile tedavi edilen hasta sayısını oldukça yükseltir. Tedavi eden doktor hastadan bilgilendirilmiş onam almak için eldeki verileri refere etmelidir.

4 CT/MRI ve Hedef Tanımlaması

BT taramaları, hedef tanımlaması için, hala standart olarak değerlendirilmektedir. Önümüzdeki 10 yıl içinde bunun değişmeyeceğini gösteren iki ana neden bulunmaktadır. İlk olarak, BT tarayıcıları bütün radyoterapi ünitelerinde bulunmaktadır ve genellikle de geçerli görüntüleme sistemleri olarak kullanılmaktadır. İkincisi, günümüzde, tedavi planlama sistemleri dokuya spesifik dozları Hounsfield ünitesi olarak hesaplamaya devam etmektedir. Çok yakında, Finlandiya'da Helsinki Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Departmanı, prostat kanserinin eksternal beam radyoterapisi için, sadece MRI temelli tedavi planlama prosedürü oluşturmuştur (Kapanen ve ark., 2012) Ancak, gelecek 10 yıllarda MRI temelli sistemlerin kullanımı akılcı olmayacaktır.

Prostat kanseri tedavisinin planlaması için BT taramalarını kullanmanın yetersizlikler içerdiği bilinmektedir. Patolojik prostat hacmi ve CTV analizinde, preoperatif BT taramaları bulunan 10 hastada kendi hacimlerinde yaklaşık 2 kat artış olduğu gösterilmiştir (Teh ve ark. 2003). İncelenen BT taramalarının sayısının azlığı nedeni ile bu sonucun öneminin sınırlı olmasına rağmen, aşırı hacim saptanması konusu çok iyi incelenmelidir.

Şu çok iyi bilinmektedir ki, BT taramaları, MRI taramaları ile karşılaştırıldıklarında, "gerçek" prostat hacmini %20-60 daha büyük göstermektedir. Ancak, aşırı gösterilen zonların tam olarak yeri ile ilgili geçerli bilgi bulunmamaktadır. Prostatın BT-MRI ile tanımlanması ile ilgili birçok araştırıcılı çalışmada, hacmin fazla gösterilmesi %40 oranında BT'yi desteklemektedir. Yazarlar, BT hacminin tüm MRI hacmini kapsamadığını ve BT ile MRI arasındaki büyüklük farklarının prostat çevresinde dağılmadığını göstermektedirler (Rasch ve ark. 1999). En büyük fark prostatın apeksinde görülmektedir. Burada MRI; apeksi, ürojenital diyaframı ve Santorini pleksusunu net şekilde ayırt etmektedir. MRI'daki yumuşak doku kontrastı sınır tabakasını, prostat tabanında olduğu gibi, kolaylıkla görünür hale getirmektedir. Burada seminal vezikküllerde prostat dokusuna oranla daha yüksek sinyal intensitesi bulunmaktadır. Bu iki zon, araştırıcılar arasında en büyük BT-MRI hacim farkının gösterildiği zondur.

Bu bulgular, hedef hacim tanımlamasında çok önemlidir. Bezin anterior ve anterolateral bölümlerinde transkapsüler uzanım riski çok küçük olurken, posterior ve posterolateral kısımlarında en yüksektir. Böylece, prostat-rektum ara yüzündeki periprostatik zon, yetersiz radyoterapi verildiğinde tümör nüksünün en yüksek riskli olduğu zondur.

Bu demektir ki, bu anatomik bölgelerde gözlenen BT temelli aşırı abartı üzerinde yoğunlaşmak zorundayız. Bizim bilgimizde, literatürde bu özel konu hakkında detay veren bir çalışma ya da yazı bulunmamaktadır. Ama biliyoruz ki, BT, apeks bölgesinin kraniyal olarak posterolateral alanını net bir şekilde ayırt edebilmektedir. Burada genellikle prostatın arka yüzeyi ile rektum duvarı arasında ince bir yağ tabakası bulunmaktadır. Şekil 1a'da bu bölgenin bir örneği gösterilmektedir. Şekil 1b ise bu BT görüntüsünün prostat konturunu göstermektedir.

Transkapsüler yayılım için önemli riski bulunan orta derecede ya da yüksek riskli bir hasta göz önüne alındığında ve dahası çoğu vakada olduğu gibi ekstrakapsüler uzanım 5 mm'den az olduğunda CTV için ortaya çıkan kontür Şekil 2'de gösterilmektedir. Rektum duvarı, kemik ya da kas gibi herhangi bir anatomik sınır bir ayırım hattını göstermektedir ve lokal ileri T4 tümörleri dışında genellikle bu hat tümör hücreleri tarafından geçilmemektedir. Böylece, CTV konturu bu sınırı içermeli ama organı içermemelidir.

5 CTV-PTV Sınırı

PTV, hastanın günlük kurulum hatalarını ve kişisel iç organ hareketini dikkate alan (Bkz. "Orta ve Yüksek Riskli Prostat Kanserinde CTV Tanımlaması") ve CTV'yi kapsayan bir güvenlik sınırını temsil etmektedir. Bu sınır belki de, üniform şekilde ya da prostat-rektum ara yüzüne doğru daha küçük olarak tanımlanabilir.

PTV'nin bir bilgisayar planlama sistemi ile otomatik olarak oluşturulan sınırlarla konturlanması üzerine bir uzlaşı bulunmaktadır. PTV, bir gözleyici tarafından elle oluşturulmamalıdır. CTV'yi içeren bir üç boyutlu sınır çizmek mümkün değildir.

CTV-PTV sınırı hastanın günlük tedavisinin metoduna ve tipine olduğu kadar intrafraksiyonel hareketine de bağlıdır ama tedavini tipine değil (örneğin 3D-konformal ya da IMRT). Açıkça, günlük çevrimiçi kurulum verifikasyonu ve düzeltmesi; haftada bir ya da iki kez yapılan çevrimdışı verifikasyon protokolüne göre daha küçük PTV sınırları gerektirmektedir. Yakın zamanda, doğrulama amaçlı ve gerektiğinde kon beam BT, ultrason, intraprostatik işaretleyici ya da implante edilmiş elektronik cihazlar kullanarak her tedavi öncesi hastanın pozisyonunu düzeltmek için, görüntü kılavuzluğunda radyoterapi bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Bu sistemler fraksiyonlar arası hareketi en aza indirmekte büyük oranda başarılıdır.

Her hafta uygulanan doğrulama sayısının analizini temel alan, CTV-PTV sınırını tanımlamaya çalışan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Görüntü kılavuzluğu ve inter ve intra fraksiyonel hareket ile ilgili en geniş çalışma Kotte ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (2007). 5-alan IMRT ile tedavi edilen 427 hastanın online kurulum doğrulamalarının 11.000'den fazla ölçümünü analiz etmişlerdir. Tüm hastalara altın işaretleyiciler yerleştirilmiş ve her tedavi seansı ve alanı öncesi doğrulama gerçekleştirilmiştir. Tüm ölçümlerde fraksiyonlar arası hareket 2 mm menzilin dışında %66 ve 3 mm menzilin dışında ise %28 olarak saptanmıştır. Yazarlar, günlük kurulum düzeltmesi ile sistematik ve random kurulum hatasının 1 mm'den küçük olduğunu gösterebilmişlerdir. Sonuçta, her tedavi öncesinde prostat pozisyonunun günlük doğrulaması yapıldığında, minimum CTV-PTV sınırı için 2 mm önerilmektedir.

Graf ev ark., altın işaretleyici yerleştirilmiş prostat kanserli 23 hastada kurulum doğrulamaları ve düzeltmelerinin sıklığına bağlı olarak gerekli CTV-PTV sınırlarını hesaplayan bir çalışma yürütmüşleridir (Graf ve ark. 2009). Tablo 3'de ana sonuçları gösterilmiştir.

Sınırlar van Herk tarafından geliştirilen bir formülle hesaplanmıştır (2004). Bu analizin anahtar mesajı, günlük kurulum düzeltmeleri yapıldığında 5 mm'lik CTV-PTV sınırı gerekirken, haftada bir yapılan ya da hiç yapılmayan düzeltmelerde 10 mm sınırın gerekli olduğudur (Graf ve arkl. 2009).

Rektum ve/veya mesanenin kalıcı ya da tekrarlanabilen dolum statüsünün ilişkisi on yıllardır önemli bir konu olmamıştır. 2005'de, De Crevoisier, önemli bir çalışma yayınladı. BT planlaması sırasında eğer rektum genişletilirse (doldurulduğunda) radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks riskinin arttığını gösterdi. Yazarlar, multivariate analizde rektal distansiyonun biyokimyasal nüks için bağımsız bir risk

Tablo 3 Kurulum düzeltmelerinin sıklığından hesaplanan PTV sınırları

Random σ ve sistematik Σ hata [mm]							PTV-sınırı [mm]		
Direktif	LR		SI		AP		LR	SI	AP
	Σ	σ	Σ	σ	Σ	σ			
Düzeltme yok	2,0	2,9	2,7	3,9	2,6	4,3	**7,0**	**9,5**	**9,5**
Haftada bir düzeltme	1,9	2,8	2,3	3,5	2,4	3,9	**6,7**	**8,2**	**8,7**
Haftada 3 düzeltme	1,6	2,5	1,8	3,0	1,7	3,3	**5,8**	**6,6**	**7,7**
Haftada 5 düzeltme	1,4	2,0	1,4	2,3	1,3	2,2	**4,9**	**5,1**	**4,8**

LR sol-sağ; SI superior–inferior; AP anterior–posterior; (Graf et al. 2009)'den alınmıştır

faktörü olduğunu ve hazard oranının 3,89 (%95 güven aralığı. 1,58–9,56, p=0,003) olduğunu göstermişlerdir (de Crevoisier ve ark. 2005). Bu durum, Danimarkalıların doz ayarlama çalışmasının bir alt grubunda da desteklenmiştir. Yazarlar, hastalarda %25 seminal vezikül yayılımı riski ile birlikte başarısızlık riskinin ve geometrik atlama riskinin arttığını göstermişlerdir. Geometrik atlama, tedavi zamanının en az %25'inde ishal semptomları ve >90 cm^3 anorektal hacim olarak tanımlanmıştır (Heemsbergen ve ark. 2007).

Bu çalışmaların sonuçları, BT planlaması sırasında rektumun boş olmasının, prostat kanseri için radyoterapi alan hastalarda biyokimyasal kontrolün daha iyi olacağı ile ilgili bir kanıt sunmaktadır. Bu durum sadece konvansiyonel doğrulama teknikleri ile tedavi edilen hastalar için geçerlidir (örneğin çevrimdışı düzeltme protokolleri). Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi durumunda, coğrafi atlama riski azalmaktadır. Çünkü, görüntü kılavuzluğu, rektumun distansiyonuna bakılmaksızın prostatı pozisyonlandırmaktadır.

Rektum ve mesanenin sabit dolum durumunun, hastaların yönlendirilmeleri ile ilişkisi bir çalışmada araştırılmıştır. Burada, hasta hazırlığının hedef stabilitesini iyileştirip iyileştirmediği araştırılmıştır. Yazarlar, uygun bir hasta yönlendirmesi ile, hesaplanmış CTV-PTV sınırının, görüntü kılavuzluğundaki radyoterapi kadar düşük olabileceğini göstermiştir (Graf ve ark. 2012).

Özet olarak, CTV-PTV sınırları, hastanın kurulum düzeltmelerinin tipine ve bu düzeltmelerin sıklığına göre ayarlanmalıdır. Tedavi hassasiyetini dikkate alarak, prostat kanseri radyoterapisinde onkologlar çok çeşitli doğrulama seçenekleri arasından (implante işaretleyiciler ya da elektronik aletler, kon beam ya da MV-CT ya da ultrason) seçim yapmak durumundadırlar. Ancak, bu uygulamalar radyoterapi topluluğunun tamamında bulunamamaktadır.

Mesane ve rektumun doluluk durumu önemlidir ve prostatın pozisyon ve şeklinde olan sapmaları azaltmaya yardımcı olabilir.

Kaynaklar

Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, Levendag PC, Incrocci L (2011) Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results of the Dutch randomized dose-escalation trial (CKTO 96–10 trial). Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(4):1004–1012. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.039

Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnaro P, Pinzi V, Arcangeli G (2012) Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(5):1172–1178. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.049

Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P (2011) 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(4):1056–1063. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.049

Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, Scrase C, Bossi A, Bolla M (2006) Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. Radiother Oncol: J Eur Soc Ther Radiol Oncol 79(3):259–269. doi:10.1016/j.radonc.2006.05.012

D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, Beard C, Schultz D, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Wein A, Coleman CN (1997b) Equivalent 5-year bNED in select prostate cancer patients managed with surgery or radiation therapy despite exclusion of the seminal vesicles from the CTV. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39(2):335–340

D'Amico AV, Whittington R, Schultz D, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Wein A (1997a) Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J urol 158(4):1422–1426

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN (1999) Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol 17(1):168–172

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA J Am Med Assoc 280(11):969–974

Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Rothenberg HJ, Pacelli A, Hillman DW, Sargent DJ, Bostwick DG (1999) The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. Cancer 85(12):2630–2637

de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, Kuban DA (2005) Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(4):965–973. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.032

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8(6):475–487. doi:10.1016/S1470-2045(07)70143-2

Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC (1993) Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. J urol 150(1):135–141

Graf R, Wust P, Budach V, Boehmer D (2009) Potentials of on-line repositioning based on implanted fiducial markers and electronic portal imaging in prostate cancer radiotherapy. Radiat Oncol 4:13. doi:10.1186/1748-717X-4-13

Graf R, Boehmer D, Nadobny J, Budach V, Wust P (2012) Appropriate patient instructions can reduce prostate motion. Radiat Oncol 7:125. doi:10.1186/1748-717X-7-125

Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV (2007) Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(5):1418–1424. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.014

International Commission on Radiation Units and Measurements (1993) Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU report 50, Oxford University Press

International Commission on Radiation Units and Measurements (1999) Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). ICRU Report 62, Oxford University Press

International Commission on Radiation Units and Measurements (2010) Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU report 83, Oxford University Press vol 10(1). doi:10.1093/jicru/ndq002

Kapanen M, Collan J, Beule A, Seppala T, Saarilahti K, Tenhunen M (2012) Commissioning of MRI-only based treatment planning procedure for external beam radiotherapy of prostate. Magn Reson Med: Off j Soc Magn Reson Med/Soc Mag Reson Med. doi:10.1002/mrm.24459

Kotte AN, Hofman P, Lagendijk JJ, van Vulpen M, van der Heide UA (2007) Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: analysis of 427 patients with implanted fiducial markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(2):419–425. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.029

Kestin L, Goldstein N, Vicini F, Yan D, Korman H, Martinez A (2002) Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(3):686–697

Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(1):67–74. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.054

Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W (2005) Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol 23(25):6132–6138. doi:10.1200/JCO.2005.06.153

Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, Haverkamp U, Popov S, Prott FJ, Valuckas KP (2009) A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma : a report on acute toxicity. Strahlenther Onkol 185(11):715–721. doi:10.1007/s00066-009-1982-z

Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma CM, McNeeley SW, Buyyounouski MK, Price RA Jr (2006) Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(2):518–526. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.970

Rasch C, Barillot I, Remeijer P, Touw A, van Herk M, Lebesque JV (1999) Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(1):57–66

Schwartz DJ, Sengupta S, Hillman DW, Sargent DJ, Cheville JC, Wilson TM, Mynderse LA, Choo R, Davis BJ (2007) Prediction of radial distance of extraprostatic extension from pretherapy factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(2):411–418. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.016

Smeenk RJ, Teh BS, Butler EB, van Lin EN, Kaanders JH (2010) Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review. Radiother Oncol: J Eur Soc Ther Radiol Oncol 95(3):277–282. doi:10.1016/j.radonc.2010.04.016

Sohayda C, Kupelian PA, Levin HS, Klein EA (2000) Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. Urology 55(3):382–386

Teh BS, Bastasch MD, Wheeler TM, Mai WY, Frolov A, Uhl BM, Lu HH, Carpenter LS, Chiu JK, McGary J, Woo SY, Grant WH 3rd, Butler EB (2003) IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(1):184–191

van Herk M (2004) Errors and margins in radiotherapy. Semin Radiat Oncol 14(1):52–64. doi:10.1053/j.semradonc.2003.10.003

van Veggel BA, van Oort IM, Witjes JA, Kiemeney LA, Hulsbergen-van de Kaa CA (2011) Quantification of extraprostatic extension in prostate cancer: different parameters correlated to biochemical recurrence after radical prostatectomy. Histopathology 59(4):692–702. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03986.x

Wheeler TM, Dillioglugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT (1998) Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1–2 prostate cancer. Hum Pathol 29(8):856–862

Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J (2011) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(5):1271–1278. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA J Am Med Assoc 294(10):1233–1239. doi:10.1001/jama.294.10.1233

Prostat Kanserinin Eksternal Radyoterapi ile Tedavisinde Hasta İmmobilizasyonun Değeri

Matthias Guckenberger

İçindekiler

1 **Giriş** 41

2 **Hasta Pozisyonlaması ve Eksternal Hasta İmmobilizasyonu** 42

3 **İnternal Prostat İmmobilizasyon Stratejileri** 43

4 **Sonuçlar** 43

Kaynaklar 43

Özet

Prostat kanserinde eksternal radyoterapi uygulamasındaki yakın zamanlı gelişmeler (doz eskalasyonu, hipofraksiyonasyon) daha doğru tedavi uygulanmasını gerektirmiştir. Bu bölümde dıştan hastaya pozisyon verici cihazların değeri kadar, pozisyon değişkenliğini azaltacak diyetler de özetlenmiştir.

1 Giriş

Lokalize prostat kanseri için eksternal beam radyoterapi (EBRT) uygulamasında son yıllarda önemli değişiklikler olmuştur. Birkaç prospektif çalışmada gösterilmiştir ki, 74-78Gy aralığında ayarlanan radyasyon dozları ile tedavi sonrasında biyokimyasal kontrol daha iyi olmaktadır. Uzun dönemli takip çalışmalarında bu iyileştirilmiş biyokimyasal kontrolün uzak metastazların olmamasına (Zelefsky ve ark. 2011) ve kansere özgü yaşamın uzamasına doğru yönlendiği gösterilmiştir (Kuban ve ark. 2011).

Yakın zamanda yapılan ve yaklaşık 6000 hastadan oluşan bir çalışmada prostat kanserinin düşük alfa/beta oranı bulunduğu ve androjen deprivasyon tedavisi ile risk katmanlaşmasından bağımsız olduğu desteklenmiştir (Miralbell ve ark. 2012). Bu durum da, hipo-fraksiyone protokolün incelenmesi konusunu desteklemiş ve erken sonuçlar ümit verici olmuştur (Arcangeli ve ark. 2012; Dearnaley ve ark. 2012). Profilaktik pelvis radyoterapisinin rolü, iki randomize çalışma sonrasında, hala tartışmalıdır. Ancak, yüksek seviyede kanıtların olmamasına rağmen, pek çok merkezde pelvik radyoterapi uygulanmaktadır. Bunun nedeni uzatılmış lenf nodu diseksiyonu ile olan cerrahi pratik ve profilaktik lenf nodu radyoterapisinin standart olduğu diğer kanser tipleri ile ilgili deneyimdir (Morikawa ve Roach 2011).

Bütün bu yeni gelişmeler- radyasyon dozunun eskalasyonu, hipofraksiyonasyon ve pelvik radyoterapi- artan toksisite oranlarını da ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, tüm bu zararlı etki potansiyeline rağmen, eksternal beam radyoterapi-

M. Guckenberger (✉)
Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich (USZ), Rämistrasse 100, CH-8091, Zurich, Switzerland
e-mail: Matthias.Guckenberger@usz.ch

nin (EBRT) kesinliği garanti edilmektedir. Prensipte, prostat kanserinde EBRT için 2 teknik strateji araştırılmıştır: (1) inter ve intra fraksiyonel hedef pozisyonundaki belirsizliklerin azaltılarak güvenlik sınırını düşürmek ve risk altındaki kritik organların (OAR) korunmasını sağlamak, (2) OAR'ların kaza ile ışınlanmasını en aza indirmek için prostat kanserinde karmaşık şekilli hedef hacimlere verilen radyasyon dozlarının geliştirilmesi.

2 Hasta Pozisyonlaması ve Eksternal Hasta İmmobilizasyonu

Prostat kanserinde hastaya pozisyon verilmesi ve hareketsiz bırakma konusu ile ilgili dört randomize çalışma yapılmıştır.

Nuttling ve ark., (2000) "konvansiyonel tedavi pozisyonu" (supin pozisyonda, köpüklü bir baş yastığı ile birlikte ayak bileği desteği ile ayak bileğinin hareketsizleştirilmesi) ve bir hareketsizleştirme sistemini (pelvisi iliak krestten üst uyluğa kadar destekleyen özel minder, köpüklü baş yastığı ve ayak bileği desteği) karşılaştırmıştır. Toplam otuz hasta bu iki pozisyon sistemine random olarak katılmıştır ve bu çalışmanın son noktası olan hasta kurulum hataları elektronik portal görüntülerle (EPI) saptanmıştır. Toplam 1600 EPI temel alınarak, sistematik ve random hasta pozisyonlama hataları arasında bir fark saptanmamıştır. İmmobilizasyon cihazında bulunan hastaların daha rahat ettikleri radyologlar tarafından bildirilmiştir. Ama, immobilizasyon cihazı kullanıldığında, hastaya pozisyon vermekte ve cilt dövmelerini sıralamakta güçlük çektiklerini de bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak, yazarlar klinik pratikte hareketsizleştirici cihazı kullanmayı bırakmışlardır.

Kneebone ve ark. (2003), 100 tane prostat ya da mesane kanseri bulunan hastayı random bir şekilde, ya hareketsizleştirici bir cihaz olmadan pron pozisyonda ya da yine pron pozisyonda ama özelleştirilmiş Uvex pelvis kalıbı ile birlikte ayak bileği ve omuzu stabilize eden cihazlar kullanılarak çalışmaya dahil etmişleridir. Pelvik kemik yapılara dayanılarak hasta kurulum hataları haftalık olarak alınan EPI ile araştırılmıştır. Daha rijid hareketsizleştirici yöntem, anlamlı oranda kurulum hata belirsizliklerini azaltmış ve >10 mm olan majör sapmaları %31'den %11'e düşürmüştür. Ön-arka doğrultusunda yapılan sistemik hatalar da daha rijid hareketsizlendirme ile azaltılmıştır (2,4 mm'den 0,8'ye). Bu iki pozisyonlama uygulamalarında hasta konforu ve toplam tedavi zamanı arasında bir fark saptanmamıştır.

Bayley ve ark. (2004), prostat kanserinde supin ve pron pozisyonlama konusunda önemli bir soru sordular. Yirmi sekiz hasta kendi kontrolleri olarak hareket ettiler: Random bir şekilde supin pozisyon (özelleştirilmiş VacLoc içinde immobilizasyon) ya da pron pozisyonda (özelleştirilmiş Hip-Fix ile immobilizasyon) tedaviye başlamak için çalışmaya dahil edildiler. Radyoterapi sürecinin ortasında tedavi yeniden planlanarak diğer pozisyonda tedaviyi bitirmeleri sağlandı. Diğer iki çalışmaya zıt olarak, prostat hareketi, prostata implante edilen işaretleyicilerle lateral EPI kullanılarak analiz edildi. Çalışma açıkça gösterdi ki, ön-arka doğrultudaki prostat hareketi supin pozisyonda anlamlı olarak daha küçüktür. Bu artan prostat hareketini dengeleyebilmek için pron pozisyonda daha büyük güvenlik sınırlarına ihtiyaç duyuldu ve bu da mesane, ince barsak ve rektuma daha fazla doz verilmesine neden oldu. Ek olarak, supin pozisyon hastalar için daha konforlu ve radyasyon terapisti için de hastanın kurulumunu yapmak açısından daha kolay bulundu.

Rosewall ve ark., standart bir VacLok immobilizasyon cihazı ya da abdominal hareketi azaltan bir abdominal kompresyon elementi entegre edilen BodyFix sistemini kullanarak, inter ve intra fraksiyon prostat hareketlerini araştırmışlardır. Prostatın hareketi,EPİ' lerle, prostata implante edilen işaretleyicilerin tedavi öncesi ve sonrasında günlük değerlendirilmesi ile analiz edilmiştir. Özet olarak, BodyFix sistemine abdominal kompresyon eklenerek yapılan immobilizasyonun, VacLok ile karşılaştırıldığında; prostatın intra ya da interfraksiyonel hareketini etkilemediği gözlenmiştir.

Bu dört çalışma, hastaların supin pozisyonda tedavi edilmelerini önermektedir. Avantajları, azalmış intrafraksiyonel prostat hareketi, en iyi hasta konforu ve radyoterapi teknisyenleri tarafından en kolay hasta kurulumuna olanak vermesidir. Daha gelişmiş immobilizasyon cihazlarının, standart diz ve ayakbileği desteğine oranla, belirli bir avantajları gösterilememiştir.

Herhangi bir eksternal hasta pozisyonlamasının ya da hareketsizleştirici cihazın potansiyel faydası; pelvisin kemik anatomisinden bağımsız olarak, internal prostat hareketi ile sınırlanmaktadır. O'Daniel ve ark. (2006), deri izleri ve kemik anatomisine dayanarak hasta kurulumu için güvenlik sınırlarını hesaplamışlardır: Prostat pozisyon hataları haftada 3 kez alınan BT görüntüleri ile incelenmiştir. Van Herk formülü ile hesaplanan güvenlik sınırları; ön-arka doğrultuda, deri izleri hizalaması ve kemik hizalama tekniklerinde sırasıyla 12,2 ve 10,4 mm olarak bulunmuştur. Benzer sonuçlar Beltran ve ark. tarafından (2008) 40 prostat kanseri hastası üzerinde yapılan çalışmada da bildirilmiştir: interfraksiyonel prostat pozisyon hatalarının kompanse edilebilmesi için güvenlik sınırı dövme hizalaması ve kemik hizalamasında sırasıyla 9,8 ve 10,7 mm olarak hesaplanmıştır.

Bütün bu sonuçlar eksternal hasta pozisyonlamasının ve immobilizasyon cihazlarının sınırlı değerini göstermekte ve açıkça ortaya koymaktadır ki, EBRT'nin doğruluğunu geliştirmek için prostat pozisyonunun doğrudan verifikasyonu amacıyla görüntü kılavuzluğuna gereksinim vardır.

Ancak, Steenbakkers ve ark (2004), ilginç bir çalışma yürütmüşlerdir. Hastanın supin pozisyonu; ya tedavi kanapesinde bacaklar düz ya da diz desteği ile incelenmiştir. Çalışma, farklı tedavi pozisyonlarındaki MRI taramaları olan

10 erkek gönüllü üzerinde uygulanmıştır. Diz desteği, rektumu ve prostatı dorsale kaydırmış ama bu kayma rektumda daha fazla görülerek hedef ile OAR arasındaki mesafenin artmasına neden olmuştur. Bu da rektuma olan doz yayılımını azaltmıştır.

Steenbakkers ve ark.'nın çalışması, ayrıca, eksternal hasta pozisyonlamasının, hedefin ve OAR'ın internal pozisyonu ve geometrisinde olan etkisini göstermiştir. IGRT döneminde bile; hasta pozisyonlaması, hastanın anatomisindeki karmaşık değişikliklerden sakınmak için, dikkatle yapılmalıdır.

3 İnternal Prostat İmmobilizasyon Stratejileri

Bu bölümde, aktif internal prostat immobilizasyon stratejileri (bu kitabın başka bölümünde ("İnternal İmmobilizasyon-rektal balondan hiyalüranik aside") anlatılan endorektal balon gibi) tartışılmayacaktır. Diyetler ve/veya gaz engelleyici ilaçlar bazı gruplar tarafından incelenmiştir: Diyetlerin ve/ve ya magnezyum laksatiflerin daha düzenli barsak hareketi oluşturdukları ve rektal gazı düşürdükleri; böylece, interfraksiyonel ve intra-fraksiyonel prostat hareketini azalttıkları şeklindeki bir hipotez üretilmiştir.

Smitsmans ve ark. (2008) tarafından ümitlendirici başlangıç sonuçları bildirilmiştir. Cone-beam BT taramalarında (CBCT); gayta ve (hareketli) gaz oluşumu, otomatik yazılım temelli CT-CBCT görüntü kaydının başarı oranı ve prostat hareketinin istatistikleri incelenmiştir. Magnezyum oksit tabletleri ile birleştirilen bir diyet protokolünde toplam 26 hasta, bu girişimlerin yapılmadığı 23 hasta ile karşılaştırılmıştır. Gayta, gaz ve hareketli gaz, diyet grubunda anlamlı oranda azalmış ve ayrıca CBCT temelli görüntü kılavuzluğunun kullanılabilirliliğini arttırmıştır. Ancak, interfraksiyonel prostat hareketi diyetten etkilenmemiştir.

Daha ileri çalışmalar, diyet ve/veya magnezyum laksatiflerle interfraksiyonel (Lips ve ark. 2011; McNair ve ark. 2011) ya da intrafraksiyonel (Nichol ve ark. 2010) prostat hareketinin azaldığını gösterememiştir. Lips ve ark.'nın (2011) yaptığı en geliş çalışmada, düzenli barsak hareketlerinin sağlanması ve belirli gıdalardan ve hava yutmaktan sakınarak barsak gazını azaltmak için diyet kılavuzları incelenmiştir. Diyetle tedavi edilmeyen 739 hasta ve diyet sonrası radyoterapi verilen 105 hastada intra-fraksiyonel prostat hareketi incelenmiştir. Hasta kompliyansı hakkında hiç veri bulunmamaktadır. Çalışmanın hipotezinin aksine, hasta başına medyan intra-fraksiyon prostat hareketi, diyet verilmesinden sonra 2,5 mm'den 3,0 mm'ye artmıştır. Klinik olarak uygun intra-fraksiyon hareket, diyet olmadan %19,1'den, diyetle %42.9'ya yükselmiştir.

Lips ve ark.'nın aynı grubu (Abdollah ve ark., 2012), magnezyum oksidin intra-fraksiyon prostat hareketini azalttığı ile ilgili; çift kör, plasebo kontrollü randomize bir klinik çalışma yürütmüşlerdir. Toplam doksan iki hasta, rastgele bir şekilde, radyoterapi sırasında ya magnezyum oksit (500 mg, günde iki kez) ya da plasebo gruplarına ayrılmıştır. Araştırılan primer sonuç intra-fraksiyon prostat hareketi ve yaşam kalitesi iken, ikinci sonuç akut toksisite olarak belirlenmiştir. İntra-fraksiyonel prostat hareketi (tedavi zamanı 5-7 dk), günlük olarak, implante edilmiş olan işaretleyicilerin görüntülenmesi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, daha önceki retrospektif çalışmaları desteklemektedir. Primer ve sekonder son noktaların hiç birisi her iki çalışma kolunda anlamlı bir fark göstermemiştir ve böylece, klinik pratikte magnezyum oksid kullanılmasının bir endikasyonunun olmadığı sonucuna varmışlarıdır. Tekrar olarak, yazarlar, bu çalışmanın negatif sonuçlarından dolayı magnezyum oksidin ne kompliyansının olmaması ve ne de etkinliğinin olmamasını tartışmışlardır.

4 Sonuçlar

Sonuç olarak, pelvik kemiklerden bağımsız olan prostatın internal hareketi, prostat pozisyonunun belirsizliklerinin ana içerenidir. Bu konu, rijid eksternal pozisyonlama ve hareketsizlik cihazları olmadan incelenemez. Güncel literatür, bu nedenle, radyoterapi teknisyenleri tarafından tekrarlanabilen hasta kurulumu ve hastanın konforu için, hastanın diz ve ayak bileği desteği ile supin pozisyonda olmasını önermektedir. Diyetler ve gaz giderici ilaçlar, azalmış inter-fraksiyonel ya da intra-fraksiyonel prostat hareketlerinde azalma sağlamamaktadır. Bu nedenle de klinik kullanımda önerilmemektedir. Ancak, IGRT döneminde bile, hastanın internal anatomisindeki karmaşık değişikliklerden sakınmak için, hastanın pozisyonlandırılması çok dikkatli yapılmalıdır.

Kaynaklar

Abdollah F, Suardi N, Cozzarini C, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, Sun M, Fossati N, Passoni NM, Fiorino C et al (2012) Selecting the optimal candidate for adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer: a long-term survival analysis. Eur Urol 63(6):998–1008

Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnaro P, Pinzi V, Arcangeli G (2012) Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(5):1172–1178

Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, Catton P, Crook J, Gospodarowicz MK, McLean M et al (2004) A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. Radiot Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 70(1):37–44

Beltran C, Herman MG, Davis BJ (2008) Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(1):289–295

Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, Gao A, Hassan S, Horwich A, Huddart R et al (2012) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. Lancet Oncol 13(1):43–54

Kneebone A, Gebski V, Hogendoorn N, Turner S (2003) A randomized trial evaluating rigid immobilization for pelvic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(4):1105–1111

Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A (2011) Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(5):1310–1317

Lips IM, Kotte AN, van Gils CH, van Leerdam ME, van der Heide UA, van Vulpen M (2011) Influence of antiflatulent dietary advice on intrafraction motion for prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(4):e401–e406

McNair HA, Wedlake L, McVey GP, Thomas K, Andreyev J, Dearnaley DP (2011) Can diet combined with treatment scheduling achieve consistency of rectal filling in patients receiving radiotherapy to the prostate? Radiot Oncol 101(3):471–478

Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH (2012) Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: alpha/beta = 1.4 (0.9-2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(1):e17–e24

Morikawa LK, Roach M 3rd (2011) Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(1):6–16

Nichol AM, Warde PR, Lockwood GA, Kirilova AK, Bayley A, Bristow R, Crook J, Gospodarowicz M, McLean M, Milosevic M et al (2010) A cinematic magnetic resonance imaging study of milk of magnesia laxative and an antiflatulent diet to reduce intrafraction prostate motion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(4):1072–1078

Nutting CM, Khoo VS, Walker V, McNair H, Beardmore C, Norman A, Dearnaley DP (2000) A randomized study of the use of a customized immobilization system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy. Radiot Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 54(1):1–9

O'Daniel JC, Dong L, Zhang L, de Crevoisier R, Wang H, Lee AK, Cheung R, Tucker SL, Kudchadker RJ, Bonnen MD et al (2006) Dosimetric comparison of four target alignment methods for prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(3):883–891

Rosewall T, Chung P, Bayley A, Lockwood G, Alasti H, Bristow R, Kong V, Milosevic M, Catton C (2008) A randomized comparison of interfraction and intrafraction prostate motion with and without abdominal compression. Radiot Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 88(1):88–94

Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J, Heemsbergen WD, Sonke JJ, Lebesque JV, van Herk M (2008) The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(4):1279–1286

Steenbakkers RJ, Duppen JC, Betgen A, Lotz HT, Remeijer P, Fitton I, Nowak PJ, van Herk M, Rasch CR (2004) Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(5):1364–1372

Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L et al (2011) Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol 60(6):1133–1139

İnternal İmmobilizasyon: Rektal Balondan Hiyalüronik Aside

Gregor Goldner

İçindekiler

1 Giriş 45

2 Endorektal Balon 45
2.1 Ürünler 46
2.2 Uygulama ve Hasta Toleransı 46
2.3 İmmobilizasyon 46
2.4 Reprodüktibilite 47
2.5 Rektum /Rektum Duvarının Radyokorunması 47
2.6 Rektal Toksisite Üzerine Etkisi 48
2.7 Özet 48

3 Rektal Dolgu: Hiyalüronik Asit (HA), Space OAR Jel, Biyoayrışabilir Balon 48
3.1 Ürünler 48
3.2 Uygulama 49
3.3 Rektum ve Rektum Duvarının Reprodüktivitesi/ Stabilitesi ve Radyokorunması 49
3.4 Özet 50

Kaynaklar 50

G. Goldner (✉)
Klinik für Strahlentherapie, MUW Wien, Allgemeines Krankenhaus, Währinger Gürtel 18–20, Wien 1090, Austria
e-mail: Gregor.Goldner@akhwien.at

Özet

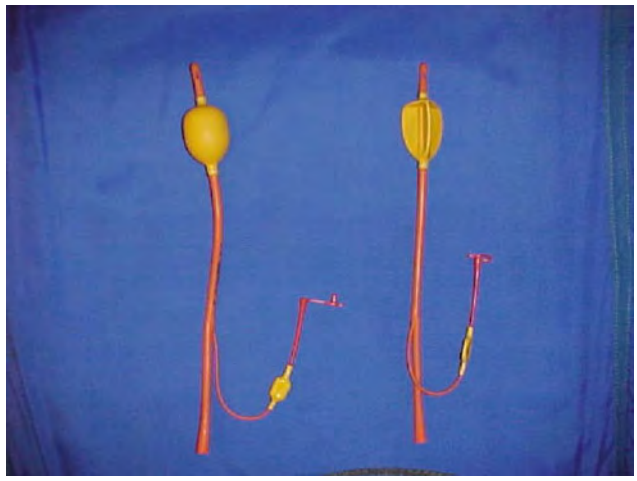
Son on yıl içinde, prostat kanseri radyoterapisinde çok çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi ve (volümetrik) yoğunluk ayarlı radyoterapi (VMAT/IMRT) gibi ileri teknikler; verilen dozun, lokal doz olarak yaklaşık 80Gy ve daha fazla yükselmesine olanak tanımıştır. Ancak, doz eskalasyonu, normal dokulara ve özellikle anorektal bölgeye olan toksisite ile sınırlanmıştır. Sonuç olarak da, rektumu korumak için çeşitli çabalar sarf edilmiştir. Buna örnek olarak, endorektal balon ya da rektal dolgunun (hiyalüronik asit, jel, biyobozunur balon) enjeksiyonu/verilmesi gösterilebilir.

1 Giriş

Son on yıl içinde, prostat kanseri radyoterapisinde çok çeşitli benimsemeler uygulanmıştır. Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi ve (volümetrik) yoğunluk ayarlı radyoterapi (VMAT/IMRT) gibi ileri teknikler; verilen dozun, lokal doz olarak yaklaşık 80Gy ve daha fazla yükselmesine olanak tanımıştır. Ancak, doz eskalasyonu, normal dokulara ve özellikle anorektal bölgeye olan toksisite ile sınırlanmıştır. Sonuç olarak da, rektumu korumak için çeşitli çabalar sarf edilmiştir. Buna örnek olarak, endorektal balon ya da rektal dolgunun (hiyalüronik asit, jel, biyobozunur balon) ejeksiyonu/verilmesi gösterilebilir.

2 Endorektal Balon

Endorektal balonlar (erB), eksternal prostat radyoterapisinde pek çok yıldan beri uygulanmaktadır ve bu konu ile ilgili çok sayıda makale yazılmasına neden olmuşlardır. Smeek ve ark., yakın zamanda sistematik bir tarama yayınlamışlar ve erB'nin prostat kanserinin radyoterapisindeki rolünü in-



Şekil 1 40 ml hava ile doldurulmuş (sol) ve boşaltılmış (sağ) endorektal balon.

celemişlerdir (Smeenk ve ark. 2010). Ana hedef, intrafraksiyonel ve interfraksiyonel hareketi azaltarak prostatı immobilize etmektir. Dahası, rektumun distansiyonu nedeni ile, posterior rektum duvarındaki doz en aza indirilebilmektedir. Ek olarak, hipoksiye neden olan rektum duvarının gerilmesi ve hava-rektum ara fazında, daha düşük doz nedeni ile oluşan radyokoruma tartışılmıştır. Ancak, hastanın toleransı, günlük uygulama ve pozisyonun tekrarlanabilirliliği ve toksisite üzerine etkisi tartışılacak konulardır.

2.1 Ürünler

- Nordmann®, Rüsch AG, Almanya (Şekil 1): Silkolateks ile kaplanmış lastik. 40-60 cc hava ile doldurulabilir ve böylece 4 cm'ye kadar çapa ulaşabilir. Balon 5 cm uzunluğundadır ve 30 cm'lik bir rektal tüpe yapıştırılmıştır.
- QLrad B.V.®, Hollanda: Silikondan yapılmıştır ve 80 cc hava ile doldurulabilir. 6 cm çapa kadar çıkabilir. Balon 3 cm uzunluğundadır ve 20 cm'lik bir şafta bir stoper ile yapıştırılmıştır.
- E-Z-EM®, ABD: Silikondan yapılmıştır ve 60-100cc hava ile doldurulabilir. 6 cm çapa kadar çıkabilir. Balon 4-5 cm uzunluğundadır ve 15 cm'lik bir şafta yapıştırılmıştır
- Medrad®, ABD: Lateksten yapılmıştır ve 60-100 cc hava ile doldurulabilir. 4 cm çapa kadar çıkabilir. Balon 9 cm uzunluğundadır ve 33 cm'lik bir şafta yapıştırılmıştır.

2.2 Uygulama ve Hasta Toleransı

eRB, bir kondom kılıf ile sarılır ve kondom lubrike edilir. Sarılı erB, dikkatli bir şekilde anorektuma yerleştirilir ve günlük tedavi için hava ile şişirilir. Proton tedavisi durumunda, balon su ile doldurulur. Balon kateteri sonra çekilir ve balon anorektal bileşkeye yeniden pozisyon verilebilir bir şekilde oturtulur ve eğer bir stoper varsa, ayarlanır. erB uygulaması sırasında hastanın rahatsızlığını en aza indirmek için lokal anestetik bir jel kullanılabilir. Radyoterapi bittikten sonra, erB'nin havası boşaltılır ve nazikçe çıkartılır. Bütün çalışma yükü, her bir fraksiyon başına, yaklaşık 2-3 dakikalık bir iş yükü gerektirmektedir (Van Lin ve ark. 2005; Patel ve ark. 2003)

Bir Avusturya- Almanya çok merkezli çalışmasında, 429 hasta üzerinde, hastaların erB'yi kabul etmeleri incelenmiştir. Hastaların %79'unda majör bir komplikasyon gözlenmemiştir. Hastaların sadece %4'ünde ağrı nedeni ile erB uygulaması durdurulmuştur. Akut rektal yan etki gösteren hastalar, daha fazla erB rahatsızlığı hissetmişlerdir (Goldner ve ark. 2006). erB'nin tolere edildiği tedavi sayılarının kaydedildiği bir çalışmada, 3561 hasta prostat ve seminal veziküllere, pelvisin x-ışını tedavisi ile veya olmaksızın, proton radyoterapisi almışlardır. Bir ve ya daha fazla tedavi için, hastaların sadece %2,4'ü erB'yi reddetmiştir. Sadece proton alanların (=lokal) kombine tedavi alanlara (lokal+pelvik) göre daha anlamlı tolerans avantajı saptanmıştır (%99,5' ye %95,7) (Ronson ve ark. 2006).

2.3 İmmobilizasyon

erB'nin intrafraksiyon ve interfraksiyon prostat hareketini azalttığı ve bunun sonucu da CTV-PTV sınırlarının minimalize edildiği umulabilir. İntrafraksiyon hareket, Wang ve ark. tarafından (2012), erB kullanılmayan 29 ve kullanılan 30 hastada gerçek zamanlı prostat hareketi ölçülerek araştırılmıştır. 1 cm'ye kadar büyük hareket sadece erB kullanılmayan grupta saptanmıştır. Prostatın hareketi, erB kullanılmayan grupta >2-8 mm yer değiştirme ve kullanılan grupta >2-4 mm yer değiştirme için tedavi zamanının bir fonksiyonu olarak artmıştır. Simetrik internal sınır, 6 dakikalık tedavi süresi için 5 mm'den 3 mm'ye ve 6 dakikanın üzerinde 9 mm'den 5 m'ye indirilebilmiştir. Sonuç olarak erB, internal sınırı, özellikle ön–arka doğrultusunda olmak üzere, hemen hemen her yönde azaltmıştır. Benzer şekilde, (Smeenk ve ark. 2012), erB'de intrafraksiyon hareketin tedavi süresi ile ilişkili ciddi oranda azaldığını gözlemişlerdir. erB kullanılan 15 hastada prostat hareketi, bir elektronik yakalama sistemi ile gerçek zamanlı yakalanmıştır ve erB kullanılmayan 15 hasta ile karşılaştırılmıştır. İlk 2,5 dakika içindeki prostat yer değiştirmeleri önemsizdir. 10 dakikalık bir tedavi süresi sonrasında, erB grubunda, >5 ve >7 infrafraksiyon hareketi %0,7 ve %0,3oranında saptanmıştır. erB kullanılmayan grupta ise bu oran %4,6 ve %1,4'dür. Tekrar, yer değiştirmedeki en büyük azalma ön-arka yönünde saptanmıştır. Bir dakikalık aralıklarla tekrarlanan BT görüntülerinin analizinde, ((D'Amico ve ark.2001), erB kullanımı ile, herhangi bir doğrultuda mümkün olabilen maksimum prostat yer

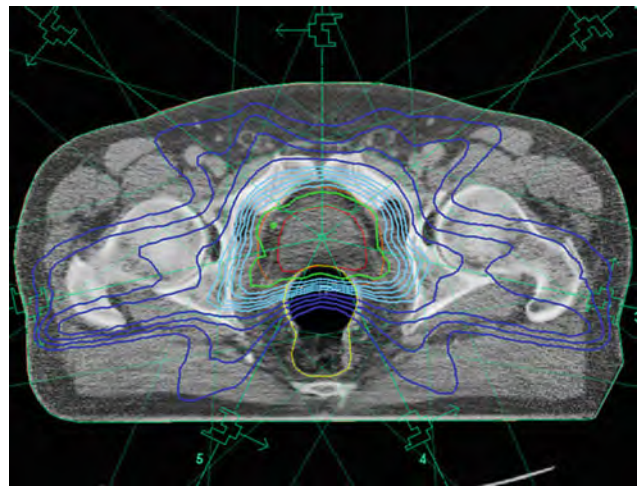
değiştirmesinin 4 mm'den ≤ 1 mm'ye düştüğünü bulmuşlardır. İnterfraksiyonel hareketle ilişkili olarak, Wachter ve ark. (2002), ön-arka doğrultuda 5 mm'den daha büyük maksimum prostat yer değiştirmelerinin erB kullanılarak %80'den %20'ye düşürüldüğünü göstermeyi başarabilmişlerdir. Ancak, diğer çalışmalar bu interfraksiyon hareketin erB ile azaltılabileceğini destekleyememişlerdir (Van Lin ve ark. 2005; El-Bassiouni ve ark. 2006). Van Lin ve ark. (2005), sistemik ve random prostat hareketlerinde fark bulamamışlar ve erB uygulamasının interfraksiyon prostat hareketini azaltmadığı sonucuna varmışlardır.

2.4 Reprodüktibilite

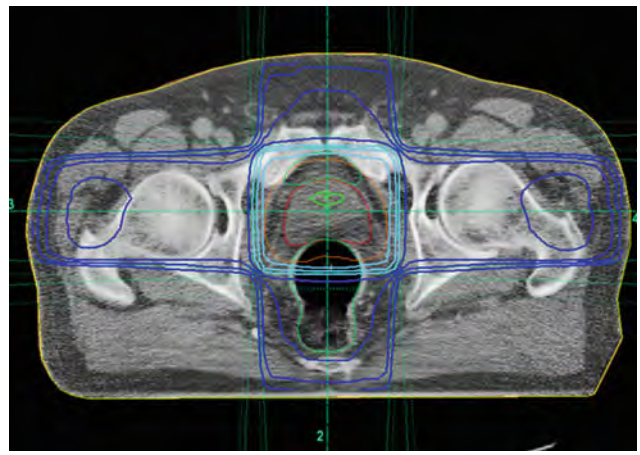
Birkaç bildiride, erB'nin pozisyonunun reprodüktibilitesi ve bunun tedavi hacmindeki ve risk altındaki organlardaki doz dağılımına etkisi sorgulanmıştır. Prostat kanserinin tedavisi için radyoterapi uygulanması sırasında, erB pozisyonu ve impakt pozisyonu girişimleri araştırılmıştır. Cone-beam BT'deki bilgi temel alınarak, erB'nin manüel ayarlanması, doz kapsamının (D95) %94'den 98'ye artması ve radyoterapi planındaki şekille prostat şeklindeki benzerliğin artması ile sonuçlanmıştır. (Jones ve ark. 2012). Yazarlar, prostat radyoterapisi sırasında, doz dağılımının planlandığı gibi yapılabilmesi için, erB'nin hacim ve/veya pozisyonun ayarlanmasında, görüntü kılavuzluğu ile girişimler yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varmışlardır (Jones ve ark. 2012). Özellikle süperior-inferior doğrultuda, erB pozisyonlarında yüksek varyasyonlar bulunmuştur (Ahmad ve ark. 2005; Ciernik ve ark. 2003). Şaft üzerinde bir erB stoper kullanarak, bu kurulum varyasyonları en aza indirilebilir. Kurulumdaki varyasyonlar nedeni ile prostat ve/ ve ya seminal veziküllere verilen dozların azalması durumu ortaya çıkabilir. Netleştirmek ve erB pozisyonunu ayarlamak için görüntü kılavuzluğu (Cone-beam BT ya da portal görüntüleme verifikasyonu) kullanılmalıdır. erB uygulamasının durdurulması durumunda, yeni bir tedavi planı uygulanmalıdır.

2.5 Rektum/Rektum Duvarının Radyokorunması

İmmobilizasyonun yanında, erB, aynı zamanda rektumun radyokorunmasını da sağlayabilmektedir. Eksternal beam radyoterapi içinde, doku-hava ara fazı nedeni ile, 1-2 mm derinlikte %15'ye kadar doz azaltılması yapılabilir (The ve ark. 2005, 2002) ve bunun sonucu olarak da rektal duvara verilen doz azaltılabilir (Van Lin ve ark. 2007), >40Gy doz alan rektal mukoza bölgelerinde, erB uygulandığında daha az ciddi telanjiektazi görüldüğünü göstermişlerdir. Bunun nedeni, doku-hava arafazı ile birlikte rektum duvarında gerilme-



Şekil 2 Tedavi planı: Endorektal balonla IMRT



Şekil 3 Tedavi planı: Endorektal balonla dört alan kutu tekniği

ye bağlı oluşan ve radyorezistansa neden olan hipoksi olabilir. Prostat kanserinin radyoterapisinde erB'nin rektum duvarını koruyucu etkisi ve dozimetrik sonuçları birkaç çalışmada incelenmiştir. Prostatın periferal zona yakın olan rektum duvarının ön kısmı yüksek doz bölgesi içinde kalacaktır. Çünkü, tedavi tekniğine bakılmaksızın bir güvenlik alanına gereksinim vardır. Ancak, rektumun distansiyonu nedeni ile, en azından rektal duvarın arka kısmı prostattan ve yüksek doz bölgesinden öteye itilebilir (Şekil 2,3). Van tarafından üç erB tipinin karşılaştırılması çalışılmıştır (Van Lin ve ark. 2005). 3D-CRT (dört alan kutu tekniği) durumunda, erB'nin her üç tipinde de, >50 Gy ve >70Gy radyasyona maruz kalan rektal duvar hacimlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Balonun hacmi arttıkça, rektum duvarının etkilenmesi oranı o kadar düşmektedir. Ancak, IMRT tekniği kullanılması durumunda, anlamlı bir fark saptanmamıştır. Lokalize prostat kanseri için dört-alanlı-kutu tekniği ile tedavi edilen hastalarda, Wachter ve ark. tarafından, 40cc hava ile doldurulmuş balon kullanı-

larak yapılan çalışmada, arka duvarda rektal duvar hacminde anlamlı azalma saptanmıştır (Wachter ve ark. 2002). Anterior rektum duvarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, seminal vezikülleri de içinde alan PTV durumunda posterior duvar koruma özelliği kaybolmuştur. 60cc hava ile doldurulmuş balon kullanarak, Patel ve ark., CTV'ye seminal veziküllerinde dahil olması ile beraber, >60Gy ye maruz kalan rektal duvar hacminde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (Patel ve ark. 2003). Patel ve ark, üç boyutlu (3D) konformal ve yoğunluk ayarlı radyoterapide, şişirilmiş ya da indirilmiş balon kullanarak doz-hacim histogramları analizi yapmışlardır. erB, %39 ortalama fraksiyonel yüksek doz rektal koruma sağlamıştır. Ek olarak, 3D-CRT planında erB kullanımının balonsuz görüntü rehberliğindeki IMRT kadar rektal doz koruması sağladığını da göstermişlerdir. IMRT'ye balon eklenmesi ise daha fazla rektal koruma sağlamıştır (erB'nin yerleştirilmesi ile tedavi planları Şekil 2 ve 3'de gösterilmiştir.)

2.6 Rektal Toksisite Üzerine Etkisi

Şu ana kadar, erB'nin toksisite üzerine etkisini araştıran sadece bir karşılaştırmalı çalışma bulunmaktadır. Toksisite oranlarını ve endoskopik olarak saptanan rektumdaki değişiklikleri analiz eden prospektif çalışmada, (Van Lin ve ark. 2007) 67,5 Gy'ye kadar tedavi edilen ve erB kullanılan 24 ve kullanılmayan 24 hastayı incelemişlerdir. erB kullanılan ve kullanılmayan gruplarda üriner ve rektal yan etkiler benzer bulunmuştur. Her iki grupta da geç üriner toksisite Evre ≥3 değildir ve hafiftir. Geç rektal toksisite (Evre ≥1), erB kullanılmayan grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (5/24 ila 14/24 hasta; p = 0,003). erB grubunda rektal kanama %13 bulunurken, diğer grupta bu oran %33'tür (p=0,17). Toplam 146 endoskopide 2336 mukoza bölgesi araştırılmıştır. erB grubunda, rektum duvarının lateral ve posterior kısmında anlamlı şekilde daha az oranda yüksek evreli telenjiektazi saptanmıştır. Ancak, Van Lin ve ark., daha uzun süreli takipli ve daha karşılaştırmalı çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varmışlardır.

Tek bir merkezde yapılan bir çalışmada, lokalize prostat kanseri bulunan hastalarda, 66-70 Gy ve 74 Gy doz eskalasyonundaki, toksisite verileri karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar dört-alan kutu tekniği ile ve erB kullanılarak tedavi edilmiştir. Toplam 3998 hastanın bulunduğu çalışmada, ortalama 64 aylık bir takip süresi sonrasında, evre 3 düşük seviyeli rektal ve ürogenital toksisite bildirilmiştir (%1, 5 ve %3, 3) (Goldner ve ark. 2009). Aynı grup, çok merkezli bir Avusturya-Almanya çalışmasında, üç boyutlu radyoterapi uygulanan ve erB ile birlikte lokal doz olarak 70 Gy ve 74 Gy kullanılan primer prostat kanseri bulunan 178 hastada inceleme yapmıştır. Ortalama 74 aylık bir takip sonrasında, 5 yıllık Gİ/GÜ evre C2 yan etki oranları %19 ve %23 bulunmuştur (Schmid ve ark. 2012).

2.7 Özet

Günlük prostat kanseri radyoterapisinde, erB, çeşitli departmanlar tarafından kullanılmaktadır. İntrafraksiyonel prostat hareketinin erB kullanılarak azaltılabileceği görülmektedir. İnterfraksiyonel prostat hareketi göz önüne alındığında, tüm bildiriler, yer değiştirme azalması göstermemektedir. Ancak, geniş varyasyonlardan kaçınmak için, pozisyon verifikasyonu ve düzeltme protokolleri hala kullanılmaktadır. Rektumun distansiyonu nedeni ile, rektal duvarının gerilmesinin hipoksi yapması nedeni ile ve doku-hava arafazı nedeni ile radyokoruma tartışılmıştır. Bu nedenle, endorektal balonlar rektal toksisiteyi azaltmaktadır. Ancak bu hipotezi doğrulamak için daha fazla klinik karşılaştırmalı çalışma yapılmalıdır.

3 Rektal Dolgu: Hiyalüronik Asit (HA), Space OAR Jel, Biyoayrışabilir Balon

Son yıllarda, rektumun radyasyonunu azaltmak için farklı araçlar test edilmiş ve uygulanmıştır.

Bu da; prostata doğru uzaysal ayrışmayı arttırarak, anterior rektum duvarına bile verilen ve rektal toksisite oluşturan radyasyon dozunu azaltmak için uygulanmıştır. Morancy ve ark., üç hastadan oluşan küçük bir pilot çalışmada, rektum ve prostat arasına hastanın kendi kanını enjekte etmişlerdir. Ancak, sadece orta derecede bir ayrışma olmuş ve uzaklığın stabilitesi sadece 1 hafta sürmüştür (Morancy ve ark.2008). Rektum duvarında daha uzun süre dayanabilen koruyucu mesafe oluşturabilmek ve sonuçta eksternal radyoterapi tedavisi boyunca daha az doz uygulayabilmek için; Hiyalüronik asit, Space OAR jel ya da biyoayrışabilir balonlar kullanılmıştır. Bununla ilgili raporların sayısı sınırlıdır ama artmaktadır. Bu makalelerin çoğu, uygulanılabilirlilik, stabilite, rektal doz-hacim maruziyetinde azalma ve akut toksisite üzerine etkisi üzerinde durmaktadır.

3.1 Ürünler

- Space OARTM System, Augmenix, ABD: Polietilen glikol temelli, aynı anda enjekte edilen ve 10 sn'de yumuşak bir hidrojele polimerize olan iki komponenti bulunan bir jel.
- Hiyalüronik Asit, Hyalgan, Sanofi Aventis ABD/Synvisc Genzyme Corporation, ABD: Bu madde bir modifiye ve ayrışabilen polisakkarittir.

- ProSpace® (BioProtect Ltd, Israil): poly (laktid-co-ekaprolakton) adı verilen bir polimerden yapılan bir biyoayrışabilir ve şişirilebilir interstisyel balon.

3.2 Uygulama

Uygulama; litotomi pozisyonunda, transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda, Denonvilliers fasyası ve anterior rektum duvarı arasındaki peri rektal boşluğa, lokalspinal ya da hafif genel anestezi altında yapılmaktadır. Rektum duvarına enjeksiyon yapmamak için çok dikkatli davranılmalıdır. Transperineal olarak bir iğne ilerletilip, ardından salin solüsyonu ile hidrodiseksiyon oluşturulup, jel enjekte edilmektedir. Hidrojel uygulama durumunda ise; uygulamada, iki içeriğin kısa zamanlı kimyasal reaksiyonu nedeni ile, bir sınırlama vardır. Biyoçözünür balon kullanıldığında ise, bir introdüser yerleştirilmekte ve 5-10 cc salin enjekte edilerek balonun şişirilebilmesi için bir alan oluşturulmaktadır. Şişirilen balon, indirilebilir ve pozisyonu bozulduğunda tekrar yerleştirilebilir.

3.3 Rektum ve Rektum Duvarının Reprodüktivitesi/Stabilitesi ve Radyokorunması

Biyoçözünür balon hakkındaki klinik raporlar şu ana kadar çok sınırlıdır (Kovacs ve ark. 2010; Levy ve ark. 2009; Melchert ve ark.2013). Levy ve ark. (2009), bir ekleme-montaj cihazının uygun fonksiyonu ve balonunun şişmiş formda kalabilme kapasitesi hakkında bir rapor sunmuşlardır. Çok merkezli bir çalışmada, Melchert ve ark., 26 hastada, biyoçözünür bir balon yerleştirmeden önce ve sonra doz-hacim histogramları ile karşılaştırarak, daha yüksek radyasyona maruz kalan rektal hacimde kayda değer azalma olduğunu gösterebilmişlerdir (Melchert ve ark. 2013).

Zaten, 2007'de, (Prada ve ark.,), eksternal ve HDR-brakiterapi alan 27 hastayı bildirmişlerdir. İkinci HDR fraksiyonu öncesinde perirektal yağ dokusuna TRUS kılavuzluğunda 6 mL hiyalüronik asit (HA) enjekte edilmiş ve rektum ve prostat arasında 2,0 cm bir boşluk oluşturulmuştur. 1150 cGy HDR artırımı için, rektumdaki ortalama Dmax 708'den 507 cGy'ye düşürülmüştür ($p<0.001$). Hiyalüronik asit, yaklaşık 1 yıla yakın yer değiştirmemiş ve kitle/şeklinde bir değişiklik olmamıştır. 2009'da, aynı grup, prostat kanseri bulunan ve HA ile kalıcı interstisyel brakiterapi alan 36 hastayı, HA bulunmayan 33 hasta ile karşılaştırmışlardır (Prada ve ark. 2009). 18 aylık ortalama takip sonrasında HA verilen hastaların %5'i ve almayanların %36'sı endoskopi ile desteklenen rektal mukoza değişiklikleri göstermişlerdir ve rektal kanama ilk grupta %0 iken, ikincide %15 olarak görülmüştür. Yakın zamanda, aynı grup, transperineal HA sonrası 19Gy HDR_monoterapi alan 40 hastanın hiçbirinde Evre 2 veya daha büyük akut toksisite gözlenmediğini bildirmişlerdir (Prada et al. 2012).

Wilder ve ark.(2010); yuksek doz brakiterapi (22Gy) ile kombine edilmiş yoğunluk ayarlı radyoterapi (50,4 Gy) alan 10 hastada çapraz bağlanmış hiyalüran jelin ön arka boyutlarını ölçmüşlerdir. Başlangıçtaki ortalama mesafe 13 mm iken, sonunda ise 10 mm olmuştur. 10 hastanın hiçbirinde Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri'ne göre (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI CTCAE v 3.0.) akut ishal saptanmamıştır. Ancak, rektal dolgu kullanılmayan ama aynı tedaviyi alan 239 hastalık kontrol grubunda %2,5 oranında Evre 2 veya daha üzeri akut ishal gözlenmiştir. Hiyaliform ile ortalama fraksiyon başına rektal IMRT 1,05 Gy'den 0,74'e indirilmiştir (Wilder et al. 2011).

Hatiboğlu ve ark., (2012), 78 Gy'ye kadar IMRT alan ve hidrojel enjekte edilen prostat kanserli 27 hastayı; alan oluşturma, dolgunun stabilitesi, uygulamanın süresi ve rektal doz azaltılması açılarından analiz etmişlerdir. Hidrojel uygulaması öncesinde prostat ile rektum arasındaki ortalama boşluk yaklaşık 5 mm iken, enjeksiyon sonrası 15 mm olmuş ve böylece 10 mm bir alan oluşturulmuştur. Hidrojel 3 ay boyunca stabil kalmış ve 6 ay sonra emilmiştir. TRUS yerleştirilmesinden maddenin zerkine kadar geçen süre 16 dk. olarak saptanmıştır. Ortalama V70 değeri %14,6'dan %5,8'e düşmüştür. (Pinkawa ve ark., 2013), 15 hastayı inceleyerek; hidrojel dolguyu tabanda 1,6/1,5 cm, ortada 1,2/1,3 ve apekste 1,0/1,1 ortalama uzaklıkta zerk ettikten sonra, prostat ile anterior rektum duvarı arasında radyoterapi boyunca (önce/son) sabit mesafe olduğunu saptamışlardır. Dahası, Pinkawa ve ark. tarafından, 18 hastanın 78Gy'ye kadar tedavi edildiği ve hidrojel enjeksiyonu öncesi ve sonrası BT taramaları ile dozimetrik karşılaştırmalar yapılan bir çalışma yürütülmüştür (2011). Tedavi tekniğine bağlı olmadan (3D-CRT dört alan tekniği ya da IMRT), rektal dozda anlamlı azalmalar yapılabilir. 50-70 Gy izodozlarda, ortalama rektum hacimleri 3D-CRT'de %30-67 ve IMRT'de %22-89 azalmıştır.

Bu çeşit dolgunun yaşam kalitesi üzerine etkisi iki çalışmada incelenmiştir. Pinkawa ve ark (2012), sadece 3D-konformal radyoterapi (70,2 Gy), sadece yoğunluk ayarlı radyoterapi (76 Gy) ya da hidrojel dolgulu yoğunluk ayarlı radyoterapi (76 Gy) tedavilerinden birini alan ve her alt grupta 28 hasta bulunan bir karşılaştırma çalışması yapmışlardır. Hastalar, radyoterapi öncesinde, son gününde ve 2-3 ay sonra, onaylanmış bir anket formu kullanılarak (Expanded Prostate Cancer Index Composite) sorgulanmışlardır. Barsak şikayet skoru sadece dolgu grubunda başlangıç seviyelerine göre anlamlı oranda farklı bulunmuştur. Ancak, dolgu grubundaki hastalar, anal sfinkter irritasyonuna bağlı olabilecek kontrol edilemeyen barsak hareketlerinden rahatsız olmuşlardır. Wilder ve ark. (2011), yoğunluk ayarlı rad-

yoterapi ve yüksek doz brakiterapi alan ve hiyaliform dolgu kullanılan 35 hastadaki barsak rahatsızlığı skorunun dolgu almayan 5 hasta ile karşılaştırıldığında azaldığını gösterebilmişlerdir. Çok merkezli bir faz II çalışmasında, 52 hasta emilebilir bir hidrojel enjeksiyonu sonrası IMRT (78 Gy) almışlardır (Uhl ve ark. 2013). Yazarlar, hastaların %12'sinde (6/48) akut Evre 2 barsak yan etkileri saptamışlardır. 12 aylık takip sonrası "erken" geç toksisitenin ilk analizinde, incelenen 27 hastanın hiçbirinde ≥Evre 2 gastrointestinal yan etki gözlenmemiştir.

3.4 Özet

Prostat kanserinin radyoterapisinden önce prostat ve rektum arasına yerleştirilen emilebilir dolgular, rektuma verilen dozun azalması olasılığını sağlamaktadır. Endorektal balonun aksine, bu doz azalması ayrıca ön rektal duvar için de geçerlidir. Bu dolguların tüm radyoterapi süreci esnasında yeterli alanı sağlayabilecek kadar uzun süre stabil kalabildikleri gösterilmiştir. Uygulama, invazif karakteri nedeni ile, anestezi altında yapılmalıdır. Bu dolgunun amacı, rektal toksisiteyi azaltmak ve/veya dozu daha da eskale etmektir. Ancak, doz eskalasyonu sadece rektumla sınırlı değildir. Ayrıca PTV'yi çevreleyen diğer normal dokular da dahildir (örneğin, üretra, mesane ve anal sfinkter). Eksternal radyoterapi ve/veya brakiterapi alan hastalar, bu tarz geçici dolguların yerleştirilmesinden sonra uygulanabilir rektal doz- hacim parametreleri göstermektedirler. Akut rektal toksisiste hızları minimize edilebilir. Ancak, geç rektal toksisite ile ilgili veriler takip edi

Kaynaklar

Ahmad S, Vlachaki MT, Teslow TN et al (2005) Impact of setup uncertainty in the dosimetry of prostate and surrounding tissues in prostate cancer patients treated with Peacock/IMRT. Med Dosim 30:1–7

Ciernik IF, Baumert BG, Egil P et al (2003) Online correction of beam portals in the treatment of prostate cancer using an endorectal balloon device. Radiother Oncol 67:285–294

D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al (2001) A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:1431–1436

El-Bassiouni M, Davis JB, El-Attar I et al (2006) Target motion variability and on-line positioning accuracy during external-beam radiation therapy of prostate cancer with an endorectal balloon device. Strahlenther Onkol 182:531–536

Goldner G, Geinitz H, Wachter S et al (2006) 3D-conformal radiotherapy of localized prostate cancer within an Austrian-German multicenter trial: a prospective study of patients' acceptance of the rectal balloon during treatment. Wien Klin Wochenschr 118:224–229

Goldner G, Dimopoulos J, Kirisits C et al (2009) Moderate dose escalation in three-dimensional conformal localized prostate cancer radiotherapy single-institutional experience in 398 patients comparing 66 Gy versus 70 Gy versus 74 Gy. Strahlenther Onkol 185:438–445

Hatiboglu G, Pinkawa M, Vallee JP et al (2012) Application technique: placement of a prostate-rectum spacer in men undergoing prostate radiation therapy. BJU Int 110:E647–E652

Jones BL, GAn G, Diot Q et al (2012) Dosimetric and deformation effects of image-guided interventions during stereotactic body radiation therapy of the prostate using an endorectal balloon. Med Phys 39:3080–3088

Kovacs G, Scarzello G, Koiziol I et al (2010) Significant rectal dose reduction during prostate cancer radiotherapy using novel biodegradeable inflatable balloon system: interim results of a prospective multi center study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78:S77

Levy Y, Paz A, Yosef RB et al (2009) Biodegradable inflatable balloon for reducingradiation adverse effects in prostate cancer. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 91:855–867

Melchert C, Gez E, Bohlen G et al (2013) Interstitial biodegradable balloon for reduced rectal dose during prostate radiotherapy: results of a virtual planning investigation based on the pre- and post-implant imaging data of an international multicenter study. Radiother Oncol 106:210–214

Morancy TJ, Winkfield KM, Karasiewicz CA et al (2008) Use of a blood-patch technique to reduce rectal dose during cesium-131 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72:331–332

Patel RR, Orton N, Tomé WA et al (2003) Rectal dose sparing with a balloon catheter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. Radiother Oncol 67:285–294

Pinkawa M, Corral NE, Caffaro M et al (2011) Application of a spacer gel to optimize three-dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 100:436–441

Pinkawa M, Piroth MD, Holy R et al (2012) Quality of life after intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer with a hydrogel. Strahlenther Onkol 188:917–925

Pinkawa M, Piroth MD, Holy R et al (2013) Spacer stability and prostate position variability during radiotherapy for prostate cancer applying a hydrogel to protect the rectal wall. Radiother Oncol 106:220–224

Prada PJ, Fernandez J, Martinez AA et al (2007) Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:95–102

Prada PJ, Gonzalez H, Menendez C et al (2009) Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients. Brachytherapy 8:210–217

Prada PJ, Jiminez I, Gonzalez-Suarez H et al (2012) High dose rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favourable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. Brachytherapy 11:105–110

Ronson BB, Yonemoto LT, Rossi CJ et al (2006) Patient tolerance of rectal balloons in conformal radiation treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:1367–1370

Schmid MP, Pötter R, Bombosch V et al (2012) Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy—Incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian–German phase II multicenter trial for localized prostate cancer. Radiother Oncol 104:114–118

Smeenk RJ, Teh BS, Butler EB et al (2010) Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A syst rev Radiother Oncol 95:277–282

Smeenk RJ, Louwe RJW, Langen KM et al (2012) An endorectal balloon reduces intrafraction prostate motion during radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:661–669

The BS, McGary JE, Dong L et al (2002) The use of rectal balloon during the delivery of intensity modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer: more than just aprostate gland immobilization device? Cancer J 8:476–483

The BS, Dong L, McGary JE et al (2005) Rectal wall sparing by dosimetric effect of rectal balloon used during intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. Med Dosim 30:25–30

Uhl M, van Triest B, Eble MJ et al (2013) Low rectal toxicity after dose escalated IMRT treatment of prostate cancer using absorbable hydrogel for increasing and maintaining space between the rectum and prostate: results of a multi-institutional phase II trial. Radiother Oncol 106:215–219

Van Lin EN, van der Vight LP, Witjes JA et al (2005a) The effect of an endorectal balloon and off-line correction on the interfraction systematic and random prostate position variations: a comparative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:278–288

Van Lin EN, Hoffmann AL, van Kollenburg P et al (2005b) Rectal wall sparing effect of three different endorectal balloons in 3D conformal and IMRT prostate radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:565–576

Van Lin EN, Kristinsson J, Philippens ME et al (2007) Reduced late rectal mucosal changes after prostate three-dimensional conformal radiotherapy with endorectal balloon as observed in repeated endoscopy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:799–811

Wachter S, Gerstner N, Dorner D et al (2002) The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:91–100

Wang KK, Vapiwala N, Deville C et al (2012) A study to quantify the effectiveness of daily endorectal balloon for prostate intrafraction motion management. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:1055–1063

Wilder RB, Barme GA, Gilbert RF et al (2010) Cross-linked hyaluronan gel reduces the acute rectal toxicity of radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77:824–830

Wilder RB, Barme GA, Gilbert RF et al (2011) Cross-linked hyaluronan gel improves the quality of life of prostate cancer patients undergoing radiotherapy. Brachytherapy 10:44–50

Bölüm II

Klinik Sonlanım Noktaları

Biyokimyasal nüks: Faydalı Bir Sonlanım Noktası mıdır?

Tanja Langsenlehner

İçindekiler

1 Biyokimyasal Başarısızlığın Tanımı 55
1.1 Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nüks 56
1.2 Radyoterapi Sonrası Biyokimyasal Nüks 56
2 Klinik Denemelerde Prostat Kanseri Hastalığının Progresyonunun İşareti Olarak Biyokimyasal Nüks 57
2.1 Radyoterapide Doz Eskalasyonu Sonrası Biyokimyasal Nüks 57
2.2 PSA Nüksü ve Hipofraksiyonasyon 57
2.3 Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nükste Radyoterapi 58
2.4 PSA'yı Sonlanım Noktası Olarak Kullanarak Lokal Tedavilerin Karşılaştırılması 58
3 Klinik Başarısızlık ve Sağkalım İçin Prognostik Faktör Olarak Biyokimyasal Başarısızlık 59
4 PSA Nüksü: Klinik Çalışmalarda Değerli Bir Gösterge midir? 60
5 Sonuç 63
Kaynaklar 63

T. Langsenlehner (✉)
Department of Therapeutic Radiology and Oncology, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 32, 8036 Graz, Austria
e-mail: tanja.langsenlehner@medunigraz.at

Özet

Lokalize prostat kanserinin kesin tedavisi sonrasında, uzak metastazlar ve prostat kanserinden ölüm gibi, klinik olarak ilişkili sonuçlar yıllar sonra bile gözlenmez. Prostat kanserin uzun süren doğal gidişatı açısından bakıldığında, erken dönemde ölçülebilen ve klinik progresyon ve sağkalım ile ilişkili gösterge sonlanım noktalarının tanımlanması ve validasyonu bu hastalığın klinik olarak araştırılmasında önemli bir özelliktir. Prostat spesifik antijeninin (PSA) 1980'lerin ortasında bir belirteç olarak ortaya konması ile birlikte, PSA, lokalize prostat kanserinin kesin tedavisi sonrası progresyonunun takibi için önemli bir araç olmuştur ve klinik nüksü takip eden bir olay olan "biyokimyasal nüks" konsepti geliştirilmiştir. Biyokimyasal başarısızlık, bu şekilde, kesin lokal tedavinin etkinliğini incelemek için geniş bir şekilde kabul görmüş ve araştırma ve klinik amaçlı kullanılmıştır. Biyokimyasal nüks, bir prognostik faktör olarak ve hastalığın çeşitli evrelerinde potansiyel bir sonlanım noktası olarak araştırılmaya başlanmıştır. Ancak, daha önceki çalışmaların ortaya koyduğu kafa karıştırıcı sonuçlar nedeni ile, biyokimyasal başarısızlığın klinik progresyon ve sağkalım için güvenilir bir gösterge sonlanım noktası olması konusunda bir uzlaşı bulunmamaktadır.

1 Biyokimyasal Başarısızlığın Tanımı

Tedavinin tipine bağlı olarak, hastalığın nüksünü gösteren PSA seviyeleri değişiklik göstermektedir. Pek çok araştırıcı, klinik kullanım için biyokimyasal başarısızlığın uygun tanımını araştırmış ve biyokimyasal nüksün pek çok farklı tanımı yayınlanmıştır. (Cookson ve ark. 2007; Stephenson ve ark. 2006). Ancak, hastalık progresyonu riski altındaki erkekleri saptamak ve benzer tedavi alan hastaları karşılaştı-

rabilmek için, biyokimyasal nüksün kesin tanımlamaları gereklidir.

1.1 Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nüks

Biyokimyasal nüksün en faydalı tanımı; biyokimyasal nüksün, prostat kanseri metastazı ya da prostat kanserine bağlı ölüm gibi, klinik sonlanım noktalarıyla yakın korelasyon gösterip ve böylece aksi halde klinik progresyon yaşayacak olan prostat kanserli hastaların erken tanı ve tedavisi (örneğin yüksek sensitivite) ile nüks gelişmeyecek hastalarda gereksiz tedaviyi engellemesi (örneğin, iyi spesifite) arasında uygun balansına yol açmasıdır (Cookson ve ark. 2007; Nielsen ve Partin 2007).

Radikal prostatektomi sonrasında, cerrahi sonrası 6 hafta içinde serum PSA düzeyleri saptanamaz hale gelmelidir. Çünkü, üretim kaynağı ortadan kaldırılmıştır. Böylece, radikal prostatektomi sonrası saptanabilir PSA düzeyi, rezidü prostat dokusunun ve büyük olasılıkla da rezidü ya da nüks tümörün bulunduğunu göstermektedir.

Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü için birkaç eşik değeri araştırılmıştır (Freedland ve ark. 2003). Postoperatif PSA düzeyleri 0,01 ile 0,1 ng/ml arasında olan hastalar için; Freeland ve ark., ilk 1 yılda PSA değerinin 0,1 ng/ml' den yüksek olması riskinin %36 ve 3 yılda %67 olduğunu bildirmişlerdir. Postoperatif PSA düzeyleri 0,2-0,3 ng/ml olanlarda ise 1 ve 3 yıllık ek PSA nüks riskleri sırası ile %86 ve %100 olarak saptanmıştır. Bu da, radikal prostatektomi sonrası en güvenilir PSA nüks eşik değerinin 0,2 ng/mL olduğu sonucuna varmalarına neden olmuştur.

Bunun aksine, Amling ve arkadaşları, PSA seviyesi 0,2 ng/mL olan hastalarda 3 yıllık PSA progresyon oranlarının sadece %49 ve 0,4 ng/mL üzerinde olanlarda ise PSA progresyon oranının %72 olduğunu bildirmişlerdir (Amling ve ark. 2001). Bu bulgular, postoperatif PSA düzeyleri düşük ama saptanabilir olan erkeklerde ek bir PSA artışının olamayabileceğini göstermektedir.

Stephenson ve arkadaşları, prostatektomi sonrası biyokimyasal başarısızlığı tanımlamaya aday 10 tanımlama için bir multivaryan regresyon analizi gerçekleştirmişlerdir. Bunu da uzak metastazların gelişmesi ile ilişkisini araştırarak test etmişlerdir (Stephenson ve ark. 2006). Uzak metastazların gelişmesi ile ilgili en iyi korelasyonu 0,4 ng/mL ve artan PSA düzeylerinin yaptığını göstermişlerdir.

Prostat kanseri ile ilgili literatürde çok yüksek derecede değişkenlik olduğundan, Amerikan Üroloji Derneği (American Urological association-AUA) Prostat Kanser Kılavuzları Güncelleme Paneli, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks için, literatürde 1991 ile 2004 tarihleri arasında yayınlanmış derlemelere dayanarak bir standart tanımlama yapmıştır. Hastalık nüksü için sensitif ve portatif bir belirleyici olarak, klinik özelliklerine dayanarak, Panel, nüksü tanımlayan bir PSA değeri saptamış ve radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal PSA nüks değerini ikinci bir ≥0,2 ng/mL değeri ile birlikte ≥0,2 ng/mL olarak tanımlamıştır. İlk postoperatif PSA, tedavi sonrası 6. hafta ile 3. ay arasında alınmalıdır (Cookson ve arkl. 2007).

1.2 Radyoterapi Sonrası Biyokimyasal Nüks

Radyasyon ile, prostat dokusu intakt kalmakta ve hala en azından küçük miktarda PSA üretmektedir ve bu değer de prostatit, "sıçrama" fenomeni, bezin hacmi ve tedaviden sonra geçen zaman gibi durumlarda değişebilmektedir.

Amerikan Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology [ASTRO]) tarafından desteklenen bir Uzlaşı Konferansında, eksternal beam radyoterapi sonrasında (EBRT), biyokimyasal başarısızlık; başarısızlık zamanı olarak nadir zamanı ve ilk yükselme arasındaki yarımyol ya da ikincil radyoterapiyi (kurtarma) başlatacak kadar yükseliş alınarak, nadir değeri sonrasında ardışık üç PSA artışı olarak tanımlamıştır (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel 1997).

Ardından gelen çalışmalar, bir dizi fundamental metodolojik sınırlamaları aydınlatmış ve literatürde başarısızlık için bazı alternatif aday tanımlamalar yapılmıştır (Horwitz ve ark., 2005, Kuban ve ark., 2005). Uzlaşı Paneli'nin 3 ardışık PSA'nın ölçülmesi gereksinimi, ASTRO tanımlamasını süre ve takip sıklığı için oldukça sensitif hale getirmiştir. Gerçekten, Panel daha sonra 2 yıllık minimum takip süresinde; PSA ölçümünü, ilk iki yılda üç ayda bir ve daha sonra altı ayda bir olarak önermiştir. Dahası, ASTRO tanımlaması klinik progresyon ya da sağkalım ile bağlanmamış sadece EBRT monoterapisi adres gösterilmiştir. Başka bir eksiklik ise, "benign PSA sıçramalarına" sekonder oluşan yanlış pozitiflerdir.

Ocak 2005' de, Phoenix, Arizona' da ASTRO ve Radyasyon Terapi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology group (RTOG)) tarafından ASTRO tanımının yukarıda bahsedilen ve en önemlisi klinik sonlanım noktalarıyla korelasyonun olmayışı olan eksikliklerini adres gösteren ikinci bir Uzlaşı Konferansı düzenlenmiştir. Uzman paneli, hormon tedavisi ile birlikte ya da değil, hastaların brakiterapi ve/veya eksternal beam radyoterapi ile tedavi edildiği ve önceliği bunların klinik sonuçları (lokal başarısızlık, uzak başarısızlık, hormon tedavisinin başlanması ya da PSA >25ng/mL) öngörmedeki spesifitelerine vererek, pek çok enstitünün verilerini kullanıp başarısızlık tanımı için aday pek çok tanımlamayı gözden geçirmiştir.

Bu stratejiyi temel alarak, Panel, biyokimyasal nüksü şöyle tanımlamıştır: (1) HT ile veya değil, EBRT sonrası "nadir PSA'nın 2 ng/mL ya da daha fazla üzerinde artışı biyokimyasal başarısızlığın standart tanımı olarak yapılmıştır (2) başarısızlık

tarihi "aranma zamanı" olarak belirlenmiştir (daha önce tarihli değil)" (Roach ve ark. 2006). Androjen deprivasyon tedavisi, radikal prostatektomi, brakiterapi ya da kriyocerrahi gibi kurtarma tedavisi alan ve başarısızlık için bu PSA kriterlerine uymayan hastalar da, pozitif biyopsi alındığında ya da kurtarma tedavisi başlanıldığında başarısızlık olarak kabul edilmektedir.

Panel, ayrıca, araştırıcıların, tek başına EBRT sonrasında (hormon tedavisi verilmeyen) ASTRO Uzlaşı Tanımlamasını kullanmalarına "yeterli takip" içeren kılavuzlara sıkıca bağlı kalmak kaydıyla izin verilmesini önermiştir. Ancak, ASTRO uzlaşı tanımlamasının kullanımının önerilmesinin, radyoterapi ve hormon tedavisinin birlikte verildiği hastalarda, hormon tedavisi almayanlarla karşılaştırıldığında uygun olmadığı düşünülmüştür.

2 Klinik Denemelerde Prostat Kanseri Hastalığının Progresyonunun İşareti Olarak Biyokimyasal Nüks

Prostat kanseri hastalarının uzun olan sağkalımları nedeni ile, özellikle klinik olarak lokalize prostat kanseri tedavisini inceleyen ve toplam prostat kanserine özgü sağkalımı klinik sonlanım noktası olarak dizayn eden klinik çalışmalar, uzun süreli takip gerektirmektedir. Biyokimyasal progresyon daha kısa bir takip süresinde tespit edilebilir. Son yıllarda, lokalize prostat kanserinin modern lokal tedavisini araştıran artan sayıda randomize klinik çalışma bulunmaktadır ve bunlar primer sonlanım noktası için biyokimyasal başarısızlıktan özgür kalmışlardır. Ancak, klinik sonuç ve sağkalım için veriler sınırlıdır.

2.1 Radyoterapide Doz Eskalasyonu Sonrası Biyokimyasal Nüks

Prostat kanserinde doz eskalasyonunun etkinliğini gösteren bir dizi çalışma bulunmaktadır. Randomize çalışmaların olgunlaşmış sonuçları göstermiştir ki, PSA'yı sonlanım noktası olarak kullanarak, artan radyasyon dozu ile birlikte hastalık kontrolü de daha iyileşmektedir. (Kuban ve ark.2008; Peeters ve ark. 2006; Sathya eve ark. 2005; Zietman ve ark. 2010). Şu ana kadar, artırılmış radyasyon dozlarının sağkalım avantajı ile ilgili bir randomize çalışma yapılmamıştır.

2011'de, Kuban ve arkadaşları, M.D. Anderson Prostat Kanserinde Randomize Doz Eskalasyonu Çalışması'nın verilerini kullanarak; uzun dönem başarısızlık paternlerini ve sağkalım oranlarını bildirmişleridir (Kuban ve ark. 2011). Tedavi öncesi yüksek PSA (>10 ng/mL) değeri bulunan ve 70 Gy altında tedavi edilen yüksek riskli hastalarda, iki kattan fazla PSA başarısızlığı ve dört kattan fazla uzak başarısızlık olduğunu gözlemişleridir. Bu hastalar, ayrıca, prostat kanserinden ölüm konusunda da daha fazla riske sahiptirler. Toplam sağkalım için, 70 Gy ve 78 Gy ile tedavi edilen hastalar arasında, yüksek riskli ya da tedavi öncesi PSA >10 ng/mL olanlar da dahil olmak üzere, anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

PSA başarısızlığı, bir bütün olarak, popülasyondaki ölüm riskini arttırmaktadır. Ancak, tek başına PSA nüksü, hastaların çoğunda 10 yıl içinde hastalığa bağlı ölüm konusunda aynı değildir. Yazarlar, prostat kanserinden ölüm için en yüksek riske sahip hastaların, tedaviden biyokimyasal başarısızlığa geçen süre göz önüne alındığında, daha kısa ortalama sağkalıma sahip olduklarını ve bu sürede de daha hızlı PSA ikileme süresinin bulunduğunu gözlemişlerdir. Dahası, bu hastalar tanıda yüksek Gleason skoruna (9-10) ve PSA'ya sahiptirler (>10,5 ng/mL).

2.2 PSA Nüksü ve Hipofraksiyonasyon

Orta derecede hipofraksiyonasyonu araştırmak için yapılan prospektif randomize çalışmalardan elde edilen veriler zaten yayınlanmıştır ve bu denemelerde kullanılan dozlar konvensiyonel olarak fraksiye edilen kolda 75,6 Gy'den 80 Gy'e kadar (fraksiyon başına 1,8-2 Gy) ve hipofraksiyone kolda ise 62-72 Gy (fraksiyon başına 2,4-3,1) olarak değişmektedir (Arcangeli ve ark. 2010; Kuban ve ark. 2010; Pollack eve ark. 2011). İki çalışmada, yaklaşık 5 yıllık ortanca takip süresi sonunda, biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık için bir fark gözlenmemiştir. Aksine, (80 Gy) dozda eskale edilen ve hipofraksiyon ile konvansiyonel olarak fraksiyone dozları karşılaştıran Arcangeli ve arkadaşlarının erken sonuçlarında ise; hipofraksiyone kolda 3 yılda biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık anlamlı bir iyileştirme göstermiştir (Arcangeli ve ark. 2010).

Sonuçların bir güncellemesinde, biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlıkta bir artış olması anlamsız bir hale gelmiştir ve dahası, lokal başarısızlıktan bağımsızlık ile uzak başarısızlıktan bağımsızlık arasında bir fark gözlenmemiştir. Analizin bir alt grubunda, sadece tedavi öncesi PSA düzeyi 20 ng/mL ya da daha az olan hastalar için, biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlıkta, lokal başarısızlıktan bağımsızlıkta ve uzak başarısızlıktan bağımsızlıkta 5 yıllık oranlarda artma gözlenmiştir (Arcangeli ve ark. 2012).

Hipofraksiyonasyon denemelerinde biyokimyasal başarısızlığın sonlanım noktası olarak kullanılması tartışılmıştır. Biyokimyasal kontrolde iyileşmelerin olması daha iyi lokal tümör kontrolü anlamına gelmeyebilir. Çünkü, PSA başarısızlığı, başarısızlığın lokal mi yoksa uzak mı olduğunu ayırt edememektedir. Bu nedenle de α/β oranı, uzun dönemli sonuçlarla daha uygun bir şekilde araştırılmalıdır. Çünkü, biyokimyasal başarısızlık, özellikle yüksek riskli hastalıkta, tedavi öncesi bulunan okkült metastazlardan etkilenmektedir (Arcangeli ve arkl 2012).

2.3 Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nükste Radyoterapi

Ortadaki kanıtlar göstermektedir ki, prostat yatağına postoperatif radyoterapi verilmesi, ciddi patolojik özellikleri olan hastalıklı erkeklerde hastalığın gidişatını iyi yönde etkilemektedir. Günümüze kadar, adjuvan radyoterapiye karşı gözlem uygulanan 3 randomize çalışmada, biyokimyasal nüksten bağımsızlık ve lokal kontrolün iyileştiği bildirilmiştir. (Bolla ve ark. 2005; Thompson ve ark. 2009; Wiegel ve ark. 2009). SWOG 8794'de, adjuvan radyoterapinin daha iyi metastazsız sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu noktaların etkisi EORTC 22911'de gösterilememiştir.

Ancak, prostat kanseri diğer pek çok kanserden farklıdır. Çünkü, çok yavaş ilerleyen bir doğası vardır ve pozitif cerrahi sınırlarla yapılmış olan bir prostat kanseri rezeksiyonu bile her zaman hızlı bir biyokimyasal nüksle devam etmemektedir.

Kurtarma radyoterapisinin kullanımı ile birlikte, terapi ve tedavi ile ilgili komplikasyonlar, biyokimyasal nüks saptanan hastalarla sınırlanmıştır. Adjuvan radyoterapiye zıt olarak; kurtarma radyoterapisinin, biyokimyasal nüksten, lokal ba şarısızlıktan, uzak metastazdan, kansere özgü sağkalımdan, ve toplam sağkalımdan bağımsızlığı daha iyi hale getirdiğine dair prospektif randomize çalışmalarda bir kanıt sunulamamıştır. Ancak, birkaç gözlemsel çalışmada, yüksek riskli hastalarda kurtarma radyoterapisinin kalıcı yanıtının olduğu ve prostat kanserine özgü mortalitenin azaldığı bildirilmiştir.

Kurtarma radyoterapisinin başlatılacağı optimum PSA değeri tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak, kurtarma radyoterapisine, klinisyenin artan PSA eğiliminin nüks kanseri gösterdiğine emin olduğu, PSA nüksünün ilk belirtilerinde başlanılmalıdır. Günümüzde, postoperatif PSA değeri 0,5 ng/ml'ye ulaştığında kurtarma radyoterapisinin başlatılması önerilmektedir (Stephenson ve ark. 2012).

Ancak, daha önceki bulgular göstermiştir ki, düşük ancak saptanabilir postoperatif PSA değerleri olan erkeklerde PSA değerinde daha fazla bir artış olmayabilir ve ek olarak, biyokimyasal nüks bulunan hastaların büyük kısmında lokal nüks ya da uzak hastalık gelişmeyecektir. Sonuçta, hastanın ve doktorun riskler ve faydalar hakkında iyi bir tartışma yapmaları önerilmektedir ve tedaviye başlamak için alınacak klinik karar, toplam hasta risk faktörleri ve tümör Gleason skoru, patolojik evre ve PSA kinetikleri gibi prognostik araçlar kullanılarak kişiselleştirilmelidir (Amling ve ark.2001; stephenson ve ark. 2006,2012).

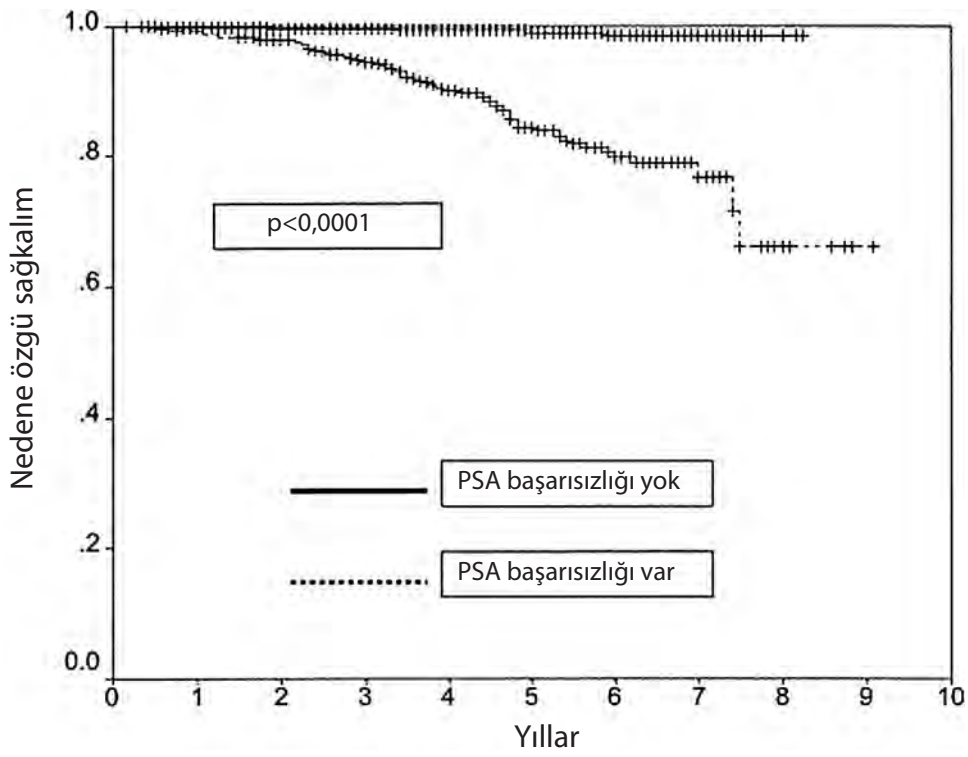
2.4 PSA'yı Sonlanım Noktası Olarak Kullanarak Lokal Tedavilerin Karşılaştırılması

Farklı tedavi yöntemlerini doğrudan karşılaştıran randomize klinik çalışmaların yokluğu nedeni ile, doktorlar ve hastalar tedavi sonuçlarını retrospektif çalışmaların sonuçlarına göre karşılaştırmak zorunda kalmaktadırlar. Cerrahiyi (radikal prostatektomi ya da robotik radikal prostatektomi), eksternal beam radyoterapiyi (3-boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, protonlar), brakiterapiyi, kriyoterapiyi ya da yüksek yoğunlukla odaklanmış ultrasonu içeren çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılması hala problemlidir. Çünkü, bildirilen sonuçlar üniform değildir. Dahası, bu tedavilerdeki teknik gelişmeler uzun dönemli karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır.

Örneğin sağkalım gibi PSA temelliler dışındaki sonlanım noktaları; hastanın yaşı, komorbiditeler, hastalığın agresif yapısı gibi değişkenlere maruz kalmaktadır ve verilen tedaviden tamamen bağımsız olabilirler. Bu da tedavinin hastalığı tamamen ortadan kaldırması gibi yanlış pozitif yorumlara neden olabilir. Bazı araştırıcılar, biyokimyasal progresyonsuz sağkalımın, karıştırıcı değişkenlere daha az bağımlı olduğunu ve tedavinin hastalığı ortadan kaldırdığını daha iyi yansıttığını öne sürmüşlerdir (Grimm ve ark. 2012).

Son zamanlarda, Grimm ve arkadaşları tarafından, PSA nüksünden bağımsız sağkalım sonuçlarını karşılaştıran bir analiz yapılmıştır. Bu çalışmada; cerrahi, eksternal beam radyoterapi (konformal, yoğunluk ayarlı radyoterpi, protonlar), brakiterapi, kriyoterapi ya da yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason gibi farklı lokal tedavi yaklaşımlarının etkinliği incelenmek istenmiştir (Grimm ve ark. 2012). Yazarlar, biyokimyasal nükssüz sağkalım söz konusu olduğunda; düşük riskli hastalıkta brakiterapinin daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Orta derecede riskli hastalıkta, EBRT ve brakiterapinin, sadece brakiterapi ile eşit etkinliğinin olduğu saptanmıştır. Yüksek riskli hastalar için, EBRT ve brakiterapi kombinasyonu ile beraber androjen deprivasyon tedavisi verilmesi ya da verilmemesinin; tek başına implant yerleştirilmesi, tek başına cerrahi ya da EBRT'ye oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Bu tarz yaklaşımların dikkate alınması gereken en önemli sınırlamaları arasında şunlar bulunmaktadır: Primer lokal tedavinin farklı yöntemlerini takibeden, PSA kinetiklerindeki farklar, biyokimyasal başarısızlık ya da başarının kabul edilen standartlarındaki farklılık. Bu sınırlamalar göz önüne alınarak, klinik olarak lokalize prostat kanserinde cerrahi ya da radypoterapi sonrası biyokimyasal nükssüz sağkalım sonuçlarını karşılaştıran çalışma sonuçları çok dikkatle değerlendirilmelidir.



Şekil 1 Prostat spesifik antijen başarısızlığı olan ya da olmayan hastalarda nedene özgü sağkalım (Kwan ve ark.'dan alınmıştır (Kwan ve ark. 2004))

3 Klinik Başarısızlık ve Sağkalım İçin Prognostik Faktör Olarak Biyokimyasal Başarısızlık

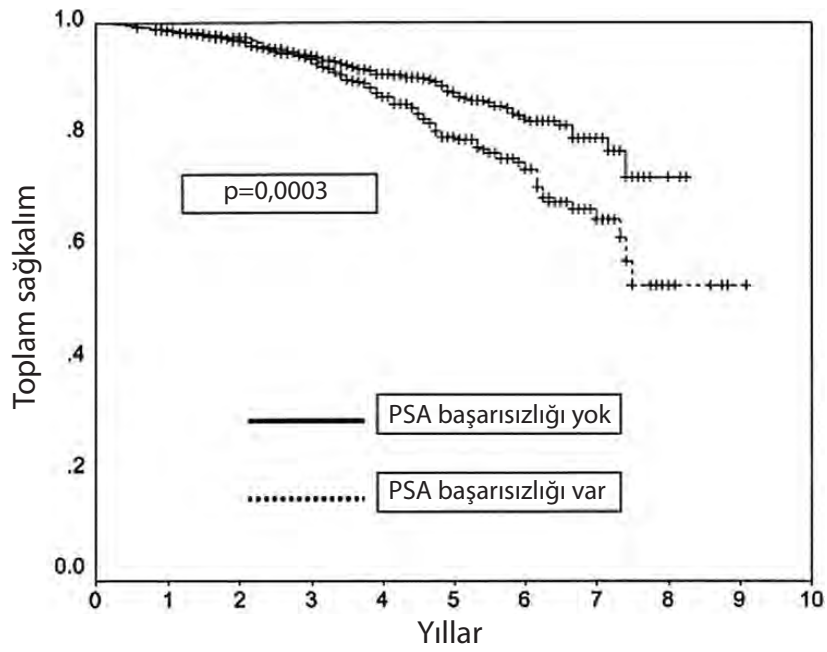
Tedavi sonrası PSA ölçümünün amacının, klinik başarısızlığı ve hastalığa özgü sağkalımı erken saptamak olmasından dolayı, biyokimyasal ve klinik parametreler arasındaki ilişki kritik olarak önemlidir.

Biyokimyasal başarısızlık saptanan hastaların, biyokimyasal nüks olmayanlarla karşılaştırıldığında, prostat kanserinden ölme olasılıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. PSA başarısızlığı olmadan prostat kanseri nüksünün ve prostat kanserine bağlı ölümün gelişmesi olasılığı oldukça düşüktür. Ancak, hastalığa özgü sağkalımın toplam sağkalıma etkisi çok küçük olabilir. Çünkü, prostat kanseri genellikle yaşlı popülasyonda görülmektedir ve bununla yarışan pek çok ölüm nedeni bulunmaktadır.

Şu ana kadar, biyokimyasal başarısızlığın toplam sağkalım üzerine etkisi, sadece birkaç çalışmanın konusu olmuştur ve biyokimyasal başarısızlık ve toplam sağkalım arasındaki ilişki ile ilgili sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Bazıları ilişkiyi gösteremezken, diğerleri biyokimyasal başarısızlığın toplam sağkalımı öngörebileceğini göstermişlerdir (Kupelian ve ark. 2002; Kwan ve ark. 2004; Pollack ve ark. 2003; Sandlerve ark. 2000; Williams ve ark. 2004).

Kupelian ve arkadaşları, 2002'de biyokimyasal nüksün etkileri konusundaki gözlemlerini bildirmişlerdir. Toplam 936 vakada, lokalize prostat kanserinde radyoterapi sonrası ilk 10 yılda, toplam sağkalım oranları üzerinde etki eden faktörleri incelemişlerdir. Çalışmalarında, lokalize prostat kanserinin radyoterapisi sonrası gelişen biyokimyasal başarısızlık ile tedavi sonrası ilk on yılda artmış mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak, biyokimyasal nüks saptanan hastalarda, 10 yılda daha kötü giden bir eğilim gözlenmiştir. Yazarlar, toplam sağkalımda biyokimyasal başarısızlığın etkisini tam olarak anlamak için, başlangıç tedavisinden sonra yapılan daha uzun takibin gerekliliğini önermişlerdir. Tedavi sonrası 15 ya da 20 yıl sonra anlamlı farklılıkların olabileceğini belirtmişlerdir (Kupelian ve ark. 2002).

Kwan ve arkadaşları, prostat kanseri nedeni ile radikal radyoterapi ile tedavi edilen ve B.C. Cancer Agency (BCCA) tarafından prospektif olarak takibedilen toplam 1786 hastanın verilerini kullanarak, PSA başarısızlığı ile toplam sağkalım ve nedene bağlı sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yazarlar, biyokimyasal başarısızlığın, sadece daha kötü prostat kanserine özgü sağkalım ile değil, aynı zamanda toplam sağkalım ile de ilişkili olmadığını göstermişlerdir. PSA başarısızlığı olan hastalarda 5 yıllık toplam sağkalım %79,5 iken, bu değer, PSA başarısızlığı olmayanlarda %87,5'dir (Şekil 1 ve 2). Kupelian'ın serisinin aksine, bu seride, daha ileri evre hastalığa sahip hastaların oranı daha yüksektir ve bu da farklı sonuçların nedeni olabilir. PSA başarısızlığının farklı alt gruplarda incelenmesinde, sadece 75 yaşından genç ve yüksek riskli ve biyokimyasal başarısızlığın bulunduğu hastalarda daha kötü sağkalım saptanmıştır (Kwan ve ark. 2004).



Şekil 2 Prostat spesifik antijen başarısızlığı olan ve olmayan hastalarda toplam sağkalım (Kwan ve arkadaşları'ndan adapte edilmiştir [Kwanve ark, 2004])

Daha önceden, Soto ve arkadaşları; düşük riskli ve tedavi öncesi PSA hızı ≤2 ng/mL/yıl olan biyokimyasal olarak başarısız hastalarda, toplam sağkalım oranlarının, biyokimyasal nüksü olan yüksek riskli hastalara göre anlamlı oranda daha iyi olduğunu göstermişlerdir (Soto ve ark. 2008). Bu da şu fikri empoze etmektedir: Bütün biyokimyasal nüks olayları sağkalım açısından eşit değildir ve biyokimyasal nüksün klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmelidir ki bu da daha ileri tedaviyi gerektirmektedir. Böylece, tedavi öncesi başlangıç prostat spesifik antijeni (PSA), T evresi ve Gleason skoru gibi ek prognostik faktörlerin analizi kadar sağkalım gibi daha düşük prostat tedavi sonuçlarını öngörmek için PSA kinetiklerinin analizi için de artan ilgi mevcuttur.

4 PSA Nüksü: Klinik Çalışmalarda Değerli Bir Gösterge midir?

Toplam ve hastalığa özgü sağkalım için gösterge sonlanım noktalarının saptanıp geçerliliğinin doğrulanması klinik kanser araştırması için çok önemlidir. Çünkü, gösterge sonlanım noktalarının kullanımı sonuçta klinik çalışmaların hacmini ve süresini azaltacak ve böylece hipotezlerin daha hızlı olarak prospektif testlerinin yapılmasını ve kanser tedavisindeki iyileşmelerin gelişmesinde hızlanma olmasını sağlayacaktır.

Ortaya konmuş olan prognostik faktörler, kesin gösterge sonlanım noktalarını ortaya koymak zorunda değildir. Klinik denemelerde yeni gelişimsel tedavilerin etkinliğini incelemek için kullanılan sonlanım noktaları, klinik olarak anlamlı sonuçlarla ilişkili olmalıdır. Yeni ya da standart girişimlerle tedavi edilen hastalarda, göstergelerin konfirme edilmesi için, tedavinin gösterge üzerindeki rölatif etkisi ile gerçek sonlanım noktası üzerindeki rölatif etkisi arasında kuvvetli ilişki olmalıdır. (Collette 2008; Collette ve ark. 2006; Johnson ve ark. 2003).

Son yıllarda, klinik çalışmalarda prostat kanserini tedavisinin sonuçlarını öngörebilmek için, bir gösterge sonlanım noktası olarak kullanmak üzere, PSA kinetikleri kadar biyokimyasal nüks de incelenmiştir. En sık olarak, gerçek sonlanım noktasının yerine koymak için (örneğin sağkalım) gösterge sonlanım noktalarının kesinliğini göstermekte "Prentice Kriterleri" kullanılmaktadır (örneğin, PSA). Prentice kriterleri için bulunması gereken dört durum aşağıdadır (Prentice 1989):

(a) Tedavinin PSA sonlanım noktasında istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmalıdır (ünivaryant analizde)
(b) Tedavinin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmalıdır (ünivaryant analizde)
(c) PSA sonlanım noktası, sağkalım için, istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktör olmalıdır (ünivaryant analiz)
(d) Tedavinin sağkalım üzerindeki etkisi, açıklanabilir değişkenler olarak tedavi ve PSA sonlanım noktaları ile birlikte bir sağkalım modelinde tamamen gözden kaybolmalıdır (multivaryant analiz)

Daha yakın zamanlarda, "meta analitik validasyon" olarak bilinen bir metodoloji geliştirilmiştir. Bu metot şunu içermektedir: Birkaç randomize çalışmadaki sağkalım ve PSA verilerini kullanarak tedavinin PSA sonlanım noktası üzerindeki gözlenen etkisinden, yeni denemelerde tedavinin etkisini öngörmek için oluşturulan bir model (Collette 2008,; Collette ve ark. 2006).

Vekalet konusunu gösteren ilk çalışmalardan birisi, 2003 yılında D'Amico ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu, cerrahi ile tedavi edilen 5918 ve radyoterapi verilen 2571 erkek hastanın randomize olmayan kohort çalışmasında, PSA ikileme zamanının prostat kanseri mortalitesindeki vekalet potansiyeli araştırılmıştır (D'Amico ve ark. 2003). PSA ikileme zamanı 3 aydan daha düşük olarak kullanıldığında, Prentice kriterlerini tamamen doldurduğunu göstermişlerdir. Ancak, sonuçların uygulanabilirliliği sınırlıdır. Çünkü, komünite tedavisi sonuçları verilerinden elde edilen veriler prospektif olarak toplanmamıştır ve sadece birkaç hastada gerçekten PSA ikileme zamanı 3 aydan daha kısadır. Bununla birlikte, 3 aydan daha küçük PSA ikileme zamanını eşik değer olarak ortaya çıkmış ve prostat kanserine özgü mortalite için gösterge sonlanım noktası olma konusunda ümit verici olmuştur. Ayrıca, PSA ikileme zamanı, gelecekteki ortaya konacak vekaletin ana konusu olmuştur.

T2cT4 prostat kanserinde radyasyona ek olarak uzun dönem ve kısa dönem androjen deprivasyon tedavisini karşılaştıran RTOG 92-02 çalışmasındaki verileri kullanarak; Sandler ve arkadaşları, biyokimyasal nükse kadar olan sürenin (ASTRO tanımlamasına göre tanımlanmıştır) kansere özgü bir gösterge olmadığını göstermişlerdir (Sandler ve ark.2003). PSA başarısızlığına kadar olan süre, uzun dönem androjen deprivasyonu yapılan kolda daha uzun bulunmuş, ama, PSA başarısızlığı sonrası sağkalım zamanı ise daha kısa olarak saptanmıştır. Bu da, kısa dönem androjen deprivasyonundan başarısız olan ve uzun dönem androjen deprivasyonunda başarısız olanlardan daha uzun yaşayan erkeklerde, sekonder tedavinin daha başarılı olduğunu düşündürtmüştür.

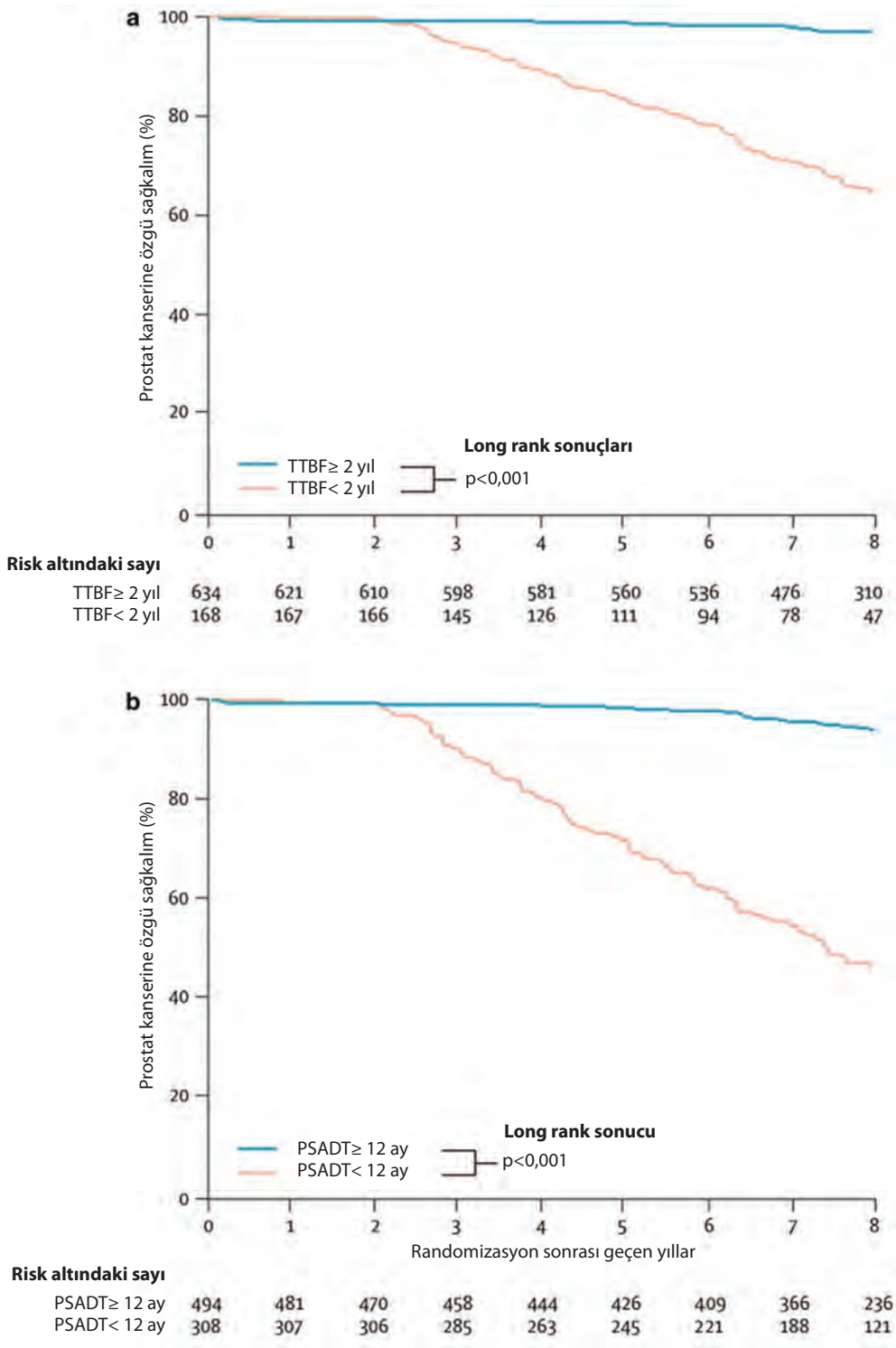
Valicenti ve arkadaşları, aynı çalışmayı kullanarak, tedavi sonrası 6, 9 ve 12 aydan daha düşük PSA ikileme zamanlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde prostat kanserine özgü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak, kansere özgü sağkalım için gösterge sonlanım noktası olma açısından Prentice kirterlerinin tamamını dolduramamıştır. Bu nedenle, yazarlar, prostat kanserinden ölme riskinin PSA ikileme zamanı ile tamamen açıklanamayacağı yorumunu yapmışlardır (Valicenti ve ark 2006).

Denham ve arkadaşları, Trans-Tasman Radyasyon Onkolojisi Grubu'nun (Trans- Tasman Radiation Oncology Group-TROG) 96.01 çalışmasındaki verileri kullanarak, primer tedavi sonrası prostat kanserine özgü mortalite için aday gösterge olarak, PSA ikileme zamanı ve biyokimyasal nükse kadar olan zamanın (Phoenix kriterine göre tanımlanmıştır) her ikisinin de değerini çalışmışlardır (Denham ve ark. 2008). Bu çalışmada, metastazı bulunmayan lokal ileri evre olan ve radyoterapi alan toplam 802 prostat kanserli hasta random olarak 0, 3 ya da 6 aylık neoadjuvan androjen deprivasyonuna katılmıştır. Bütün Prentice kriterlerinin doldurulduğu ve prostat kanserine özgü mortalitenin 1,5 ve 2,5 yıl olan biyokimyasal başarısızlık eşik değerleri ve 12 aydan az ve 15 aydan az PSA ikileme zamanı eşik değerlerinde başarılı bir şekilde tahmin edildiği yazarlar tarafından bildirilmiştir. Prostat kanserine özgü mortaliteye en iyi uyan kriterler şunlardır: 1,5 yıldan ve 2 yıldan daha az eşik değerinde biyokimyasal başarısızlığa kadar geçen dönem ve 12 aydan daha düşük eşik değerinde PSA ikileme zamanı. Biyokimyasal başarısızlığa kadar olan 2 yıldan az süre ve 12 aydan daha düşük PSA ikileme zamanı şeklindeki gösterge sonlanım noktalarının öngörü değerleri kansere özgü sağkalım eğrilerinde gösterilmiştir (Şekil 3). Yazarlar, biyokimyasal başarısızlığa kadar geçen zamanın ve PSA ikilenme zamanının, prostat kanserine özgü mortalite için gösterge sonlanım noktası olarak hareket etmek konusunda yeteri kadar etkin prognostik değişkenler oldukları yorumunu yapmışlardır.

Aynı veritabanında, Denham ve arkadaşları, ayrıca biyokimyasal başarısızlığın kendisinin nasıl prostat kanserine özgü mortalite ile ilişkili olduğu göstermiş ve biyokimyasal başarısızlığın oluşumunun, kanser ölümünde, biyokimyasal başarısızlığa kadar geçen süreden daha zayıf bir öngörüsünün olduğunu ortaya koymuşlardır (Denham ve ark.2009). Ayrıca şu da gösterilmiştir ki, erken kanser ölümü için kullanılan prognostik faktörler biyokimyasal nükste dramatik olarak değişmektedir. Gleason skoru gruplaması ve T sınıflaması gibi randomizasyondaki oldukça yüksek prognostik faktörler, prognostik önemlerini yitirirken, biyokimyasal başarısızlığa kadar olan daha kısa süre ve PSA ikileme zamanı bu zaman noktasında prostat kanseri ölümü için daha güçlü öngörü değeri kazanmıştır.

Bikalutamid çalışmalarını kullanan iki meta-analitik validasyonda; klinik progresyonsuz sağkalım için gösterge olarak, non metastatik hastalıkta biyokimyasal progresyonsuz sağkalım ve metastatik hastalıkta toplam sağkalım kullanılmıştır. Metastatik hastalıkta PSA progresyonuna kadar geçen zaman için (time to PSA progression TTPP) iki tanımlama incelenmiştir: (1) TTPP-1 için, PSA progresyonu, normalin üzerinde (4 ng/mL) ve nadir değerinin üzerinde ilk %20 artış olarak tanımlanmıştır. (2) TTPP-2 için, PSA progresyonu, normal oranın (10 ng/mL) 2,5 katı üzerinde ve ortalama nadirin %50 üzerinde ilk artış (üç ardışık ölçüme dayanan) olarak tanımlanmıştır. Analizde, PSA sonlanım noktası üzerinde ve klinik sonlanım noktası üzerinde tedavinin etkileri arasında sadece orta derecede bir korelasyon saptanmıştır. Yazarlar, PSA sonlanım noktası için tedavinin faydası, klinik sonlanım nokta için faydasını garanti etmek için yeterli değildir şeklinde yorum yapmışlardır. Ancak, faz 3 denemesini prematür olarak durdurmak için karar vermekte yardımcı olabilir. PSA sonlanım noktasının açık bir faydasının yokluğunda olduğu gibi, klinik nüks ya da sağkalım üzerine faydası beklenmemelidir. (Collette ve ark.2005, 2006; Newling ve ark. 2004).

D'Amico ve arkadaşları, PSA'nın iki ölçümünün (tedavinin bitiminden sonraki PSA (PSA son) ve PSA nadir) prostat kanserine özgü mortalite için gösterge olarak hareket edip edemeyeceğini incelemişlerdir (D'Amico ve ark. 2012). Çalışmaları, iki randomize kontrollü çalışmada – the Dana Farber Cancer Institute (DFCI) 95-096 çalışması (D'Amico ve ark. 2008) ve TROG 9601 çalışması (Denham ve ark. 2008) – incelenen hastaları içermektedir. Bu çalışmada gösterilmiştir ki, sadece radyoterapi ile karşılaştırıldığında, radyoterapiye 6 aylık andro-



Şekil 3 Randomizasyondan prostat kanserinden ölüme geçen zamanın a. Biyokimyasal başarısızlığa kadar geçen zaman (TTBF, <2'ye ≥ 2 yıl) ve b. Prostat spesifik antijeni ikileme zamanı (PSADT; <12 ay'a ≥ 12 ay) ile oranlanması. Denham ve ark.'dan adapte edilmiştir (Denham ve ark. 2008)

jen supresyonunun eklenmesi, prostat kanserine özgü mortalitede istatistiksel ve klinik olarak anlamlı azalma yapmaktadır. Eşik değerleri, radyoterapi ve kısa dönem androjen baskılama sonrası 0,5 ng/mL den büyük PSA nadir değerinin artmış nüks ile ilişkili olduğunu öne süren raporlara dayanılarak belirlenmiştir (Benchikh El Fegoun ve ark. 2008; Lamb ve ark. 2011; Zelefsky ve ark. 1998). Yazarlar, 0,5 ng/mL'nin üzerinde PSA nadirinin ve PSA son'un her ikisinin de prostat kanserine özgü mortalite için birer gösterge olduğunu bulmuşlardır. Bu da, radyoterapi ve 6 aylık androjen sürpresyonunun tam kür için yeterli olamayacağı erkeklerin erken saptanmasına izin vermektedir. Yazarlar, radyoterapi ve 6 aylık androjen süpresyonu sonrası PSA son değeri 0,5 ng/mL'nin üzerinde olan erkeklerin uzun dönem androjen süpresyonu için düşü-

nülmesi gerektiğini önermişlerdir. Ek olarak, klinik araştırıcılar, 0,5 ng/mL üzerindeki PSA nadir değerini, kurtarma androjen süpresyon tedavisinin erken (PSA nadir zamanı) ya da geç (PSA başarısızlığında) başlanılması için bir eleme kriteri olarak kullanabilirler (D'Amico ve ark.2012).

5 Sonuç

PSA, lokalize prostat kanserinin tedavisini takiben, hastalık progresyonunu monitorize etmekte önemli bir araçtır ve tedavi başarısızlığının, klinik hastalık ortaya çıkmadan ya da sağkalım etkilenmeden çok önce, erken tanısını sağlamaktadır. Ancak, biyokimyasal başarısızlığın sağkalım için bir gösterge sonlanım noktası olması konusunda bir uzlaşı bulunmamaktadır. Çoğu kişinin, biyokimyasal başarısızlığın, tedavi etkinliği için yararlı bir gösterge olduğunu düşünmesine rağmen; PSA başarısızlığı, klinik başarısızlık ve sağkalım arasındaki ilişki ve süre daha az iyi dokümente edilmiştir.

Biyokimyasal nüksün prostat kanserine özgü mortalitenin öngörüsündeki kendi değeri daha geç sorgulanmıştır. Çünkü, biyokimyasal nüks sonrası sağkalım oldukça yüksek oranda değişkendir. Böylece, son yıllarda, prostat tedavisinin sonuçlarını öngörme yeteneğini rafine edebilmek için, PSA kinetiklerinin analizine doğru kayan bir ilgi oluşturulmuştur. Prostat kanserine özgü sağkalım için gösterge sonlanım noktası olarak, bir PSA sonlanım noktasının belirlenmesi için, birkaç çalışmada, tedavi sonrası artan serum PSA düzeylerinin kinetikleri üzerine odaklanılmıştır. Lokal tedavi sonrası Hızlı PSA artışlarının ya da tedavi sonrası kısa PSA ikileme zamanlarının metastatik hastalık gelişimi ve prostat kanserine özgü mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Prostat kanserinin lokal tedavisindeki gelişmeleri inceleyen çalışmalarda, klinik başarısızlık daha az bildirilmiştir. Çünkü, bu sonlanım noktasını saptamak için uzun dönem takip gereklidir. Ancak, sağkalımı etkileyen şeyin klinik nüks olması nedeni ile, klinik çalışmalarda, uzak metastaz ve genel klinik tedavi başarısızlığı toplam ve prostat kanserine özgü sağkalım sonlanım noktaları için incelenmelidir.

Kaynaklar

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel (1997) Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:1035–1041

Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML et al (2001) Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol 165:1146–1151

Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S et al (2010) A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78:11–18

Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S et al (2012) Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:1172–1178

Benchikh El Fegoun A, Villers A et al (2008) PSA and follow-up after treatment of prostate cancer. Prog Urol 18:137–144

Bolla M, van Poppel H, Collette L et al (2005) European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 366:572–578

Collette L (2008) Prostate-specific antigen (PSA) as a surrogate end point for survival in prostate cancer clinical trials. Eur Urol 53:6–9

Collette L, Burzykowski T, Caroll KJ et al (2005) PSA is not a valid surrogate endpoint for overall survival in patients with metastatic prostate cancer. A joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum and AstraZeneca Pharmaceuticals. J Clin Oncol 23:6139–6148

Collette L, Burzykowski T, Schröder FH (2006) Prostate-specific antigen (PSA) alone is not an appropriate surrogate marker of long-term therapeutic benefit in prostate cancer trials. Eur J Cancer 42:1344–1350

Cookson MS, Aus G, Burnett AL et al (2007) Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol 177:540–545

D'Amico AV, Chen M, Renshaw AA et al (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 299:289–295

D'Amico AV, Chen M-H, de Castro M et al (2012) Surrogate endpoints for prostate cancer-specific mortality after radiotherapy and androgen suppression therapy in men with localised or locally advanced prostate cancer: an analysis of two randomised trials. Lancet Oncol 13:189–195

D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR et al (2003) Surrogate end point for prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Canc Inst 95:1376–1383

Denham JW, Steigler A, Wilcox C et al (2008) Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 9:1058–1068

Denham JW, Steigler A, Wilcox C et al (2009) Why are pretreatment prostate-specific antigen levels and biochemical recurrence poor predictors of prostate cancer survival? Cancer 115:4477–4487

Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F et al (2003) Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology 61:365–369

Grimm P, Billiet I, Bostwick D et al (2012) 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 Int 109(Suppl 1):22–29

Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA et al (2005) Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol 173:797–802

Johnson JR, Williams G, Pazdur R (2003) Endpoints and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol 21:1401–1411

Kuban D, Thames H, Levy L et al (2005) Failure definition-dependent differences in outcome following radiation for localized prostate cancer: can one size fit all? Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:409–414

Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al (2011) Long-term failure patterns and survival in a randomized dose escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1310–1317

Kuban DA, Nogueras-Gonzalez NG, Hamblin L et al (2010) Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(suppl):S58

Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:67–74

Kupelian PA, Buchsbaum JC, Patel C et al (2002) Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:704–711

Kwan W, Pickles T, Duncan G et al (2004) PSA failure and the risk of death in prostate cancer patients treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:1040–1046

Lamb DS, Denham JW, Joseph D et al (2011) A comparison of the prognostic value of early PSA test-based variables following external beam radiotherapy, with or without preceding androgen deprivation: analysis of data from the Trog96.01 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:385–391

Newling D, Carroll K, Morris T (2004) Is prostate-specific antigen progression a surrogate for objective clinical progression in early prostate cancer? J Clin Oncol 22:4652

Nielsen ME, Partin AW (2007) The impact of definitions of failure on the interpretation of biochemical recurrence following treatment of clinically localized prostate cancer. Rev Urol 9:57–62

Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24:1990–1996

Pollack A, Hanlon AL, Movsas B et al (2003) Biochemical failure as a determinant of distant metastasis and death in prostate cancertreated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:19–23

Pollack AW, Buyyounouski M, Horwitz E et al (2011) Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(suppl):S1

Prentice RL (1989) Surrogate endpoints in clinical trials: definitions and operational criteria. Stat Med 8:431–440

Roach M III, Hanks G, Thames H Jr et al (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:965–974

Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW et al (2000) Overall survival after prostate-specific-antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:629–633

Sandler HM, Pajak TF, Hanks GE et al (2003) Can biochemical failure (ASTRO definition) be used as a surrogate endpoint for prostate cancer survival in phase III localized prostate cancer clinical trials? Analysis of RTOG protocol 92–02. J Clin Oncol 22:381

Sathya JR, Davis IR, Julian JA et al (2005) Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol 23: 1192–1199

Soto DE, Andridge RR, Pan CC et al (2008) In patients experiencing biochemical failure after radiotherapy, pretreatment risk group and PSA velocity predict differences in overall survival and biochemical failure-free interval. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71: 1295–1301

Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A et al (2012) Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. Eur Urol 61:443–451

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al (2006) Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 24:3973–3978

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) 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 181:956–962

Valicenti RK, DeSilvio M, Hanks GE et al (2006) Posttreatment prostatic-specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer-specific survival: an analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:1064–1071

Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 27:2924–2930

Williams SG, Duchesne GM, Millar JL et al (2004) Both pretreatment prostate-specific antigen level and posttreatment biochemical failure are independent predictors of overall survival after radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:1082–1087

Zelefsky MJ, Lyass O, Fuks Z et al (1998) Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. J Clin Oncol 16:3380–3385

Zietman AL, Bae K, Slater JD et al (2010) 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 28:1106–1111

Prostat Kanserinde, Toplam ve Hastalığa Özgü Sağkalım: Beklemek İçin Çok mu Uzun?

Wolfgang Lilleby

İçindekiler

1 Giriş 65

2 İyileşmesi Mümkün Olan Kişilerde Kür Gerekli midir? Lokalize Düşük Riskli Prostat Kanseri 66

3 İyileşme Gerekli Olan Kişilerde Kür Mümkün müdür? Lokal ve Lokal İleri, Orta dereceden Yüksek Riske Prostat Kanseri 68

3.1 Sonuca Bakarak Kombine ADT ve RT 68

3.2 HDR-Brakiterapi ve LDR-Brakiterapi Sonucu 70

4 Sonuç 71

Kaynaklar 71

W. Lilleby (✉)
MD Anderson, Norwegian Cancer Consortium—NCC, Oncology, Oslo, Norway
e-mail: wolfgang.lilleby@ous-hf.no

Özet

Prostat kanseri bulunan erkeklerde, primer radyoterapinin etkinliğini destekleyen, önemli bir kanıt yığını bulunmaktadır. Ne yazık ki, özellikle prognostik olarak yüksek riskli prostat kanseri bulunan hasta popülasyonunda ölümcül sonuçlar doğurabilecek yetersiz tedavi almış hastalar olacaktır. Diğer yandan, bu hastaları gereksiz yan etkilerden ve zararlardan koruyan modern evreleme teknikleri ve optimize tedavi gelişmeleri nedeni ile düşük riskli hastalar tanısal çalışmalardan fayda görmelidirler. Bu hastalarda hastalığa özgü sağkalım ve toplam sağkalım sonuçlarını geliştirebilmek için radyoterapi ve cerrahiyi karşılaştırmak için yapılacak klinik randomize çalışmaları yürüklendirmek üro-onkoloji cemiyetinin isteğine bağlıdır.

1 Giriş

Prostat kanseri (PCa), dünyada en sık rastlanan ve bununla birlikte artan insidans gösteren az sayıdaki kanserlerdendir. Günümüzde, PCa, gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinden sonra en çok kansere bağlı ölüme neden olan ikinci kanserdir. Majör risk faktörleri arasında yaş, aile hikayesi ve etnisite bulunmaktadır (Jemal ve ark.2011). Her altı erkekten birisi yaşamı boyunca prostat kanseri olacaktır ve her 34 erkekten biri bu hastalıktan ölecektir (Bray ve ark. 2010). PCa gelişme olasılığı 6. on yıldan sonra hızla artmakta ve 70 yaşından sonra bir yükselme daha olmaktadır (Kvale ve ark. 2010). Günümüz popülasyonunun yaşlanması, hastalığın yakın gelecekte daha da büyük bir halk sağlığı sorunu olacağı anlamına gelmektedir.

Androjen deprivasyonuna eklenen radyoterapi konsepti için; lokal ileri ya da yüksek riskli lokalize PCa hastalarında yapılan prospektif randomize çalışmalarda, artmış uzun dönem sağkalım, prostat kanserine özgü sağkalım (PCSS) ve toplam sağkalım (OS) olduğu gösterilmiştir (Warde ve ark. 2011; Bolla ve ark. 2009; Widmark ve ark. 2009). Zıt konsept için, örneğin eksternal beam radyoterapiye (EBRT) ek-

lenen adjuvan androjen deprivasyon tedavisinde ise (ADT), RTOG 85-31 çalışması, Gleason Skoru 8-10 olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalımın (DFS) daha iyi olduğunu göstermiştir (Pilepich ve ark.2005).

Hala, Batılı ülkelerdeki erkeklerde olan yaşam beklentisi ve PCa'nın biyolojik gidişatı, bu potansiyel olarak korkutucu hastalıkla ilgili zorluklara tatmin edici bir cevap verebilmek için, uzun dönem takip verilerine ihtiyaç göstermektedir.

Geniş sayıdaki prospektif olarak randomize çalışmalardan çıkarılacak güncel dersler nelerdir ve bizler tümör biyolojisindeki artan içgörüyü günlük karar verici süreçte nasıl kullanacağız? PCa ile ilgili gerekli tartışma Whithmore tarafından sorulan PCa ile ilgili şu meşhur soru ile ortaya çıkmıştır: " Gerekli olan kişilerde kür mümkün müdür? Mümkün olan kişilerde kür gerekli midir?" Dahası, PSA öncesi çalışmaların klinik sonuçları ya da toplam ve hastalığa özgü hastalığı yansıtan tek merkezli kohortlar yeterince tatmin edici midir? Ve bu sonuçlar günümüzün klinik kohortlarına taşınabilir mi? Aşırı tedavi edilmiş erkeklerde uzun süren yan etkiler ve maliyetler için artan bir farkındalık bulunmaktadır. Yakın gelecekte, tedaviye bağlı morbidite ile ilgili yaşamsal konular daha da önemli olacaktır.

Bu zorluklarla karşılaşılarak, gelecek, sabırla ortaya konulacak randomize prospektif çalışmalara ilham verecek ve en sonunda modern tedavi yaklaşımları için doğru ya da yanlış olduklarını kanıtlayan toplam sağkalım oranları için bekleyecek midir? Bu sorular önemsiz değildir. PCa'da gözlenen azalan mortalite, popülasyon bazlı tarama programı olmayan ülkelerde de tasvir edilmekte ve bu da varolan paradigmayı reddetmektedir (Center ve ark.

2012). Geçmişte, bir takım randomize çalışmalar hem cerrahi ve hem de radyoterapötik serilerde ciddi anlamda iyileşmiş hasta sonuçları göstermiştir (Warde ve ark. 2011; Widmark ve ark. 2009; Pilepich ve ark. 2001, 2005; Bill-Axelson ve ark. 2011; Bolla ve ark. 1997; Hanks ve ark. 2003; Zelefsky ve ark. 2008). Eğilim; cerrahi teknikler, özellikle lokal ileri hastalıkta daha etkili onkolojik tedavi ve genel teknik ilerlemeler gibi küratif tedavideki ilerlemelere atfedilmektedir. Son on yılda günlük pratikte, radyoterapide (yoğunluk ayarlı proton beam, ya da sterotaktik tedavi) ve ayrıca cerrahide (robot yardımı ile) ortaya konan sürekli şekilde daha hünerli metotlara doğru bir kayış bulunmaktadır. Ancak, yakın yılların PCa'nın erken tansı ile artan eforu ile ilgili verdiği karar günümüzde net değildir. Hala, kanser tanısı alan hasta ile ilgili psikolojik sıkıntı bulunmaktadır.

Radyoterapi (RT) ya da prostatektomi (PRECT) ile tedavi edilen erkeklerde, tedavinin etkinliğini belirtmek için toplam sağkalım (OS-overall survival) altın standarttır. Ancak, PCa gibi yavaş ilerleyen hastalıklar esas olarak yaşlı popülasyonda ortaya çıkmakta ve OS (toplam sağkalım) verisinin toplanması engellenebilmektedir. Bu güçlükler, tümör biyolojisi, yaş ve komorbidite bu kanser olgusuna rasyonel bir yaklaşımı gerektirmektedir. Hastanın nasıl hissettiği, fonksiyon gösterdiği ve yaşadığı ile ilgili doğrudan ölçüm yapan klinik olarak anlamlı bir son noktanın yerine koymak üzere sıklıkla bir vekil son nokta ortaya konmaktadır (Fleming ve DeMets 1996). ABD' deki Ulusal Sağlık Enstitüsü, vekil işaretleyiciyi, klinik bir son nokta için yerine yer değiştirmesi istenilen biyoişaretleyici olarak tanımlamaktadır. Sonuç olarak, PCa'da prostat spesifik antijenini (PSA) bir vekil işaretleyici olarak kullanmak cazip gelmektedir. RTOG 92-02 çalışmasının retrospektif bir veri analizinde, Ray ve arkadaşları, Prentice kriterlerini kullanarak (Prentice 2009, Ray ve ark. 2009), uzak metastaz ile 3 yılda klinik başarısızlığı PCSS için 10 yılda olası bir aday vekil son nokta olarak bulmuşlardır. Not olarak, çeşitli PSA tanımlamaları ile ortaya konan biyokimyasal nüks, PCSS için güçlü bir vekil son nokta değildir. Çünkü, artan PSA pek çok hastada uzun yaşama çok az korku yaratmaktadır (Stephenson ve ark 2012).

Bu bölümde, esas olarak OS sonuç parametresi ile ilişkili olarak hormonal tedavi ile kombine ya da olmadan RT gözden geçirilecek ve tarama, RT'nin PCSS üzerine olan etkinliğini inceleyen prospektif olarak randomize çalışmalarla genişletilecektir.

Ek olarak, lokalize PCa'da cerrahiyi eşit bir yaklaşım olarak görüp, sıklıkla lokalize PCa bulunan genç hastalarda tercih edilen tedavi olarak görerek, öncü cerrahi randomize prospektif çalışmaların uygun olanlarından bahsedilecektir.

Bir PCa hastasında, genel risk araştırması, ortaya konmuş olan risk faktörleri ile yapılmaktadır: Serum PSA düzeyi, histolojik evreleme (Gleason skoru) ve tümör hacminin değerlendirilmesi (T kategorisi). Bu faktörler, hastaları düşük-orta derecede ve yüksek riskliolarak kategorize edebilmek için kullanılmaktadır.

Günümüzde, PCa hastaları aşağıdaki risk kategorilerine göre sınıflandırılmaktadır (Heidrenreich ve ark. 2011):

Düşük-risk:
PSA <10 ng/ml ve biyopsi Gleason skoru 6 ve T-kategorisi cT1c–cT2a.

Orta derece-risk:
PSA = 10,1–20 ng/ml ya da biyopsi Gleason skoru 7 ya da T-kategorisi cT2b–c.

Yüksek-risk:
PSA>20 ng/ml ya da biyopsi Gleason skoru 8–10 ya da T-kategorisi C cT3a.

2 İyileşme Mümkün Olan Kişilerde Kür Gerekli midir? Lokalize Düşük Riskli Prostat Kanseri

Prostatın lokalize karsinomu terimi, klinik olarak prostat kapsülünün içinde bulunan ve metastatik yayılımı olmayan tümörü ifade etmektedir.

Günümüzde, ne yazık ki; klinik olarak anlamlı lokalize tümörleri, hastanın yaşamı boyunca sıkıntısız kalacak olanlardan ayırabilecek ne bir moleküler işaretleyici ne de bir evreleme cihazı bulunmaktadır.

Avrupa Rotterdam Prostat Kanseri Tarama çalışmasında (European Rotterdam Screening Prostate Cancer Study –ERSPC) saptanan kanserlerin anlamlı miktarının (%48) sorunsuz olduğu saptanmıştır (Schroder ve ark. 2012). Draisma ve ark., PSA testinin, ≤55 yaş da 12 yıl ve 55 yaşından büyüklerde 6 yıl olan bir zaman ikilemine liderlik ettiğini tahmin etmişlerdir (Draisma vbe ark. 2009).

Radikal prostatektomi ile prostatın çıkarılması patolojik evreleme için en iyi şansı sağlamakta ve böylece erken PCa'nın konfirmasyonu ve uzun dönem kür için bir şans ortaya koymaktadır. Lokalize PCa bulunan hastalarda kesin tedavinin en sık kullanılan kıyaslayıcısı 10 yıldan fazla yaşam beklentisidir. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen klinik olarak lokalize hastalıkta toplam 15 yıllık PCSS (prostat kanserine özgü sağkalım) %93, Gleason skoru 2-4 olanlarda %98, 5-7 olanlarda %91 ve 8 olanlarda %76 olarak saptanmıştır (Eggener ve ark. 2011).

PSA öncesi dönemde, İsveç'te yapılan bir randomize çalışmada (SPCG-4), 1989 ile 1999 tarihleri arasında, lokalize PCa bulunan ve; ya radikal prostatektomi ya da yakın takibe alınan, toplam 695 hasta (cT1a-cT2) incelenmiştir. Ortanca 8,2 yıllık bir takipten sonra, cerrahi girişim, yakın takibe oranla, prostat kanseri ile ilgili ölüm oranını %44 ve toplam mortaliteyi % 26 oranında düşürmüştür (Bill-Axelson ve aerk. 2011). Bir ölümü önlemek için gerekli sayı toplamda 15 ve 65 yaş altında 7'dir ve 65 yaş üzerindekilerde diğer nedenlerden dolayı ölümde, PCa ölümünde ya da uzak metastaz gelişiminde anlamlı bir azalma bulunmamaktadır. Çünkü, bu çalışmada PCa'dan dolayı toplam ölüm sayısı yüksektir (n= 136 erkek). Bu da, bir kişiyi ölümden kurtarmak için 20 kişinin radikal prostatektomi olması gerektiğini göstermektedir. PSA öncesi dönemden alınan verilerin aksine, 55-74 yaşları arasında ve Gleason skoru <7 olan lokalize hastalıklı erkeklerde 15 yıllık prostat kanserine özgü mortalite, aktif tedavi ertelendiğinde, %1 olarak saptanmıştır. Gereksiz tedaviden sakınmak için, PSA döneminde, lokalize hastalığı olan erkekte aktif sürveyans daha sık önerilmektedir (Dall'Era ve ark. 2012).

PSA dönemine bakıldığında, evre migrasyonu gibi majör olayların olduğu konusunda hassaslaşmak gereklidir. Pound ve arkadaşları, lokal tedavi sonrası biyokimyasal nüks sonrasında metastatik hastalığa kadar geçen sürenin 8 yıl olduğunu hesaplamışlardır. Ayrıca sonuçta PCa'dan ölüm için ek bir 5 yıl daha hesaplanmıştır (Pound ve ark.1999).

PSA taraması ile ilgili lead time (erken teşhisten sağlanan zaman) ve aşırı saptama, PCa sonuç çalışmalarını, PSA öncesi döneme göre, değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Parker ve ark.; tarama ile saptanan ve yüksek evreli hastalığı olan PCa'lı erkeklerde, radikal tedavi ile, 15 yıllık PCa sağkalımının daha iyi olduğunu öngörmüşlerdir. Ama, güncel klinik pratikte düşük evreli hastalıkta radikal tedavi tercih edilmektedir (Parker vew ark. 2006).

Güncel Gleason evrelerinin yükselme riskini göz önüne alarak, PSA öncesi dönemdeki mortalite oranlarında Will Roger fenomeni nedeni ile oluşan bir artifakttan dolayı bir önyargı oluşabilir (Albertsen ve ark. 2005). Will Roger fenomeni, esas olarak gözlemdeki değişikliğe bağlı bir faktörde iyileşme anlamına gelmektedir, Pca'da bu faktör Gleason evrelemesidir. Daha önceki çalışmalarda Gleason skoru sıklıkla =<6 olarak bulunmuştur (SPCG-4 %72). Ancak, prostatektomilere bağlı patolojik yükselmeler nedeni ile, Gleason skorları biyopsi materyallerinde daha yüksek evrelere kaymıştır (Epstein ve ark. 2012). Bu fenomenin pratik bir anlatımı da, PSA dönemi öncesinde Gleason skoru ile incelenen hastanın, PSA dönemine göre daha kötü prognozunun olmasıdır.

Küratif amaçlı tedavinin orta düzey faydalarını bilgilendirerek; prostat, akciğer, kolorektal ve overyan çalışması (PLCO), ayrıca komorbiditeyi taramanın mortalite etkisini etkileyen bir faktör olarak değerlendirmiştir (Andriole ve ark. 2009). Bu çalışmada, modifiye Charlson komorbidite skoru (0= komorbidite yok, >=1= bir ya da daha fazla komorbid durum) çok geniş bir tıbbi durum aralığını içermektedir. 13 yıllık bir takip süresi sonunda, PCa mortalitesi ile komorbidite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (Andriole ve ark.2012). Başka bir değişle, hastaları aktif bir tedavi için seçmek için komorbiditenin olup olmamasının ayırımının bir yararı yoktur.

Cerrrahi ile diğer tedavi yöntemlerini karşılaştıran klinik çalışmalar yetersizdir. Düşük riskli erkeklerde brakiterapi (BT) ve PRECT sonuçlarını karşılaştıran SPIRIT çalışması çok yavaş hasta alımı nedeni ile erken sonlandırılmıştır (Wallace ve ark. 2006). Ancak, SPIRIT verilerini kullanan bir yayında, BT alan hastalar, üriner ve cinsel alanlarda ve hasta memnuniyetinde daha iyi skorlar vermiştir (Crook ve ark. 2011). Yakın zamanlı PRECT ile BT'yi karşılaştıran başka bir deneme de, düşük hasta sayısı artışı nedeni ile bırakılmıştır (Dall'Era ve ark. 2012); Eccles ve ark 2013).

Lokalize PCa'da aktif gözetim ile aktif girişim tartışmasında tedaviye bağlı morbidite gözden kaçırılmamalıdır. Ciddi oranda hasta tedaviye bağlı yan etkilerden zarar görmektedir. Bunlar arasında, primer tedavi sonrası gelişen erektil disfonksiyon, idrar kaçırma ve rektal rahatsızlık bulunmaktadır (Sanda ve ark. 2008; Steinsvik ve ark 2010; Stensvold ve ark 2012). Lokalize PCa bulunan erkeklerde ADT ile kombine RT'nin toplam sağkalım üzerine etkisi; radyasyon sonrası yorgunluk, bilişsel bozukluk ve ikinci bir neoplazide az bir artış gibi bir bedel ödetmektedir (Brenner ve ark. 2005; Kyrdalen ve ark. 2010; Lilleby ve ark. 2013; Morris ve ark. 2013).

3 İyileşme Gerekli Olan Kişilerde Kür Mümkün müdür? Lokal ve Lokal İleri, Orta dereceden Yüksek Riske Prostat Kanseri

Radyasyon onkolojisi alanında; konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapinin (IMRT) kullanımı ve işaretleyicilerin kullanıldığı görüntü kılavuzluğundaki teknikler gibi gelişmeler kanser kontrolünü optimize etmiştir. Ancak, çevredeki dokulara olan tedavi ile ilgili hasarı da azaltmıştır.

Radyasyon sonrası biyopsilerde rezidiv kanser dokusunun kalması nedeni ile, modern radyoloji uygulamalarında, organa sınırlı hastalıkta daha yüksek dozların kullanıldığı doz eskalasyonu konsepti ortaya atılmıştır. Başka bir değişle, PCa'da RT uygulamasında doz-yanıt ilişkisi ortaya konulmuştur (Kuban ve Dong 2004). Retrospektif analizlere bakıldığında, orta derece riskten yüksek riske PCa hastalarında tümör kontrolü için yüksek dozlara gereksinim duyulmaktadır.

Konformal radyoterapide doz eskalasyonunun etkinliğini inceleyen en az dört randomize çalışma bulunmaktadır (Zelefsky ve ark. 2008;Martinez ve ark. 2003; Peeters ve ark. 2006; Valicenti ve ark. 2000). Tüm çalışmalarda, =>74 Gy dozda, biyokimyasal kontrolde %10-20 iyileşme olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada, lokalize yüksek riskli PCa' da kalıcı kontrol için 78-81 Gy dozların gerektiği gösterilmiştir. Eğer 81 Gy'den yüksek dozlar gerekirse, bu durum tartışmalıdır. Dahası, IMRT ya da brakiterapi teknikleri ile uygulanan hipofraksiyonasyon, son on yılda, başarılı radyasyon programlarına ilginç bir bakış açısı katmıştır (Kovacs ve ark 2005). Ancak, önemli olarak, bu çalışmaların hiç birisi PCSS ya da OS'nin önemine ulaşamamıştır. Son zamanlarda yayınlanan Viani ve arkadaşlarının makalesinde, beş randomize kontrollü ve 2812 kişinin bulunduğu bir meta–analiz ile incelenen doz eskalasyonu çalışmalarında, sadece biyokimyasal DFS bildirilmiştir (Viani ve ark. 2009).

Dutch ve MRC RT01 çalışmalarını da içeren altı çalışmada (Deamaley ve ark 2007), en az 5 yıllık ortanca takiple PCSS incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarından oluşturulan havuz göstermiştir ki, biyokimyasal hastalıksız durum için yüksek doz RT'nin tüm düşük-orta derece ve yüksek riskli hastalarda istatistiksel faydası vardır. Doz eskale radyoterapi ya da konvansiyonel RT alan gruplarda, OS oranı ya da PCSS için (p=0,38 ve p=0,45) bir fark saptanmamıştır.

Böylece, RT için doz eskalasyonunun tüm risk gruplarında umut verici olduğu söylenebilir. Ancak, randomize doz eskalasyonu çalışmalarının hiçbirisi hastalığa özgü ya da toplam sağkalım faydasını göstermemiştir. Şu ana kadar, sadece konvansiyonel dozda verilen eksternal radyoterapi (EBRT) ile ADT kombinasyonunun toplam sağkalım ve PCSS oranlarını yükselttiği gösterilmiştir.

Yakın zamanda, orta dereceden yüksek derece riske sahip ve prognostik olarak iyi olmayan hastalarda aktif radyoterapötik girişimin faydalı yönü ile ilgili daha fazla tıbbi kanıt bulunmaktadır. MD Anderson Kanser Merkezi'nin (MD Anderson Cancer Center) yeni yayınladığı raporda, RT ile tedavi edilen düşük ve orta derecede riskli hastalarda PCa'dan ölümün olası olmadığı gösterilmiştir (Kim ve aerk 2012). Yüksek riskli hastalığa sahip olan erkekler ise radyoterapi sonrası PCa'dan ölüm için en yüksek riske sahiptir. ADT ile tedavi ise PCa mortalite riskini nerdeyse yarı yarıya indirmiştir.

RT'nin dozunu arttırmak da tümör hücrelerinin ciddi oranda ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Solberg ve arkadaşlarının yayınladığı yakın zamanlı bir raporda, SPCG çalışmasında da görüldüğü kadar, radyoterapi sonrası alınan prostat biyopsilerinin %22sinde rezidü kanser saptanmıştır (Solberg ve ark 2011). Rezidü kanser aynı zamanda PSA nüksü, lokal tümör progresyonu, klinik nüks ve kansere özgü ölümle de ilişkilidir. Benzer sonuçlar RTOG 94-8 verisinde de (ASCO-GU 2011 abstrakt #6) ortaya konmuştur.

Bu sonuçların ışığına, prostat kanserine özgü mortalite sonuçları ve yüksek riskli ve lokal ileri PCa hastalarındaki yayınlanmış radyasyon dozları, bugünün standartları ile karşılaştırıldığında, suboptimal kabul edilmelidir. Bununla birlikte, orta derece ve yüksek riskli erkeklerde ADT'nin süresi ve sırası konusunu işaret eden çeşitli sorular hala tartışma konusudur. Yakın zamanlı iki meta-analizde, prognostik olarak yüksek riskli PCa'da, 5 yılda, kısa dönem ADT'nin 3 yıllık süpresyona göre PCSS ve OS için daha düşük etkili olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark. 2012; Bria ve ark. 2009; Shelley ve ark. 2009).

3.1 Sonuca Bakarak Kombine ADT ve RT

EBRT ile tedavi edilen lokal ileri PCa'da, goserelin kullanarak, ADT'nin etkinliğini araştıran RTOG 85-31 randomize çalışması düzenlenmiştir (Pilepich ve ark 2005). Uygun hastalar, prostat bezinin dışına uzanan palpe edilebilir primer tümörü olanlar ya da bölgesel lenf nodu olan hastalardır. Ek olarak, prostatektomi sonrası pozitif sınırları ve/veya seminal vezikül etkilenmesi olan hastalar da eklenebilir. 1987'den 1991'e kadar toplam 977 hasta dahil edilmiştir. Tüm grup için ortanca takip süresi 7,6 yıldır ve 10 yıllık kesin sağkalım oranları kombine kolda %49 ve yalnız EBRT'de %39 olarak saptanmıştır (bakınız Tablo 1, p=0,002). Hastalığa özgü mortalite, ADT grubunun lehine %16'ya %22'dir.

RTOG 86-10, RT ile beraber ve öncesinde ADT'nin etkisini incelemiştir (Pilepich ve ark 2001). Bu çalışmada, 471 erkek random olarak ADT ile birlikte ya da olmaksızın EBRT artı flutamid grubuna 1987 ile 1991 arasında eklenmiştir. ADT, EBRT'den 2ay önce ve 2 ay da EBRT sırasında verilmiştir. Lenf nodu olan ya da olmayan tümörü olan ama M+ olmayan hastalar uygun kabul edilmiştir. 12,5 yıllık ortanca takip süresinde 456 hasta incelenmiştir. Ortanca takip süresi 7,7'den 8,7 yıla çıkmıştır. ADT anlamlı şekilde hastalığa özgü mortaliteyi düşürmüş (%35'e %47, p=0.006), hasta-

Tablo 1 Androjen supresyonu ile birlikte radyoterapi kombinasyonunu araştıran geniş randomize çalışmalar

Çalışma	Dahil edilenler	Kollar	DFS %	OS %
RTOG 85-31	T3 ya da T1-2, N+ ya da pT3	RT ye karşı RT + ADT	10 yıl 23'e 37 (P <0,0001)	10 yıl 39'a 49 (P = 0,002)
RTOG 86-10	T2b-4, N+	RT ye karşı RT + NHT	10 yıl 3'e 11 (P<0,001)	10 yıl 34'e 43 (P = 0.12)
RTOG 92-02	T2c-4, N+ sPSA <150 ng/mL	RT ?+NHT ye karşı RT + NHT + ADT	5 yıl 28,1'e 46.4 (P <0,001)	5-yıl 78,5'e 80 (P = 0,73)
RTOG 94-13	T2c-4, N+ risk >%15%	WP+NHT WP + ADT PO +NHT	4 yıl 59,6 48,9	4 yıl 84.7'ye 84,3 (P = 0.73)
T94-0110	T3	ADT +RT ye karşı ADT		7 yıl 74'e 66 p = 0.0033
EORTC 22,863	T3-4 ya da T1-2 WHO 3	RT ye karşı RT? + ADT	5 yıl 45'e 74 (P<0,001)	5 yıl 62'ye 78 (P = 0,002)
SPCG-7	T2-3, pN0 PSA <70 ng/mL	AA ya karşı RT + AA		10 yıl 29,6'ya 39,4

DFS disease-free survival (hastalıksız sağkalım), OS overall survival (toplam sağkalım), RTOG Radiation Oncology Group (Radyasyon Onkolojisi Grubu), ADT adjuvant androgen deprivation therapy (Adjuvan androjen deprivasyon tedavisi), AA antiandrogen hormone treatment (antiandrojen hormon tedavisi), EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Merkezi), WHO World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü), PSA prostate specific antigen (Prostat spesifik antijeni), WP whole pelvis (Tüm Pelvis), PO prostate only (Sadece prostat), SPCAG Scandinavian Prostate Cancer Group (İskandinav Prostat Kanser Grubu)

lıksız sağkalımı (%11'e %3) ve toplam sağkalımı arttırtmıştır (%43'e %34. Tablo 1).

Hala, sadece Gleason skoru 2-6 olan tümörlerde klinik fayda gözlenmekte, Gleason skoru 7-10 olanlarda ise gözlenmemektedir.

EORTC 22,863'de, Bolla ve arkadaşları, yüksek riskli hastalarda adjuvan ADT'nin rolünü incelediler (Bolla ve ark. 1997). Adjuvan ADT kolunda olan hastalar EBRT'nin ilk gününde androjen süpresyonu almaya başlamış ve 3 yıl devam etmiştir. Takip 66 aydır ve 484 hasta incelenmiştir. 5. yılda hastalıksız sağkalım ADT kolunda %74 ve ADT olmayan kolda %40 bulunmuştur. Toplam sağkalım kombine kolda %78, sadece EBRT'de %62 olarak saptanmıştır (p=0,001).

PSA sonrası dönemde, RTOG tarafından birkaç randomize çalışma yürütülmüştür. RTOG 92-02, neoadjuvan ve konkomitan ADT (toplam 4 ay) ve 2 yıllık adjuvan ADT'ye ek olarak aynı radyoterapinin etkisini araştırmıştır (Hanks ve ark. 2003). Ortanca takip süresi 5,8 yıldır. Uzun dönem ADT alan hastalar, kısa dönemle karşılaştırıldığında, tüm son noktalarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Genel olarak, Gleason skoru 8-10 gibi yüksek ve uzun dönem ADT'ye karşı kısa dönem alanlarda, %10 toplam sağkalım avantajı bildirilmiştir.

RTOG 94-13, ADT'nin iki farklı sıralı rejimini ve tüm pelvik EBRT'nin rolünü karşılaştırmıştır (Lawton ve ark.2007). Bu çalışma şunun için düzenlenmiştir: Tüm prostata uygulama sonrası tüm pelvise EBRT uygulanmasının, ADT ve sadece prostata EBRT'ye göre en azından %10 progresyonsuz bir sağkalıma yol açıp açmayacağını araştırmak. Umulmayan hormon/radyasyon ilişkisi nedeni ile karar henüz ortaya konulmamıştır.

EORTC 22961 çalışmasında, lokal ileri PCa bulunan 970 hasta, ya 6 aylık ADT ve 70 Gy ya da 3 yıllık ADT artı 70 Gy olarak incelenmiştir (Bolla ve ark. 2009). Uzun dönemli ADT kolunda, progresyonsuz sağkalımın daha iyi olmasına rağmen, şu ana kadar toplam sağkalımda fark saptanamamıştır.

SPCG-7 faz III çalışmasında, yalnız başına endokrin tedavi ile EBRT ile kombine (70-74 Gy aralığında) endokrin tedavi karşılaştırılmıştır (Widmark ve ark. 2009). 1996'dan 2002'ye kadar, lokal ileri PCa bulunan toplam 875 hasta (T3; %78) ya sadece endokrin tedavisine (3 aylık total androjen blokajı ardından flutamid ile devamlı endokrin tedavi) ya da EBRT ile birlikte endokrin tedavisine randomize edilmiştir. Primer son nokta PCSS'dir. Ortanca 7,6 yıllık takipte, bu çalışmada kombine kolu destekleyen net %12 mortalite farkı ortaya konmuştur (%23,9'a %11,9, güven aralığı 4,9-19,1, rölatif risk = 0,44). Prostat kanserine özgü ölümde ise 10 yılda mortalite yarıya inmiştir.

Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü- Klinik Deneme Grubu/ Güneybatı Onkoloji Grubu T94-0110 (The National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group/Southwest Oncology Group T94-0110) çalışmasında, 7 yıllık ortanca takip sonrasında, ADT'ye RT eklenen grupta mortalite riskinde azalma gözlenmiştir (ADT+EBRT'de toplam sağkalım %74

Tablo 2 Yüksek-doz-hızında-brekiterapi alan hastalarda 5 yıllık tahmini sonuçların karşılaştırılması

Kaynak	Risk grubu	Hasta sayısı	bNED(%)	DFS (%)	PCSS(%)	OS(%)	Süre (Ay)
Åstrøm ve ark.	Tüm Yüksek Orta derece Düşük	214 47 87 80	82 56 *87* *92*	91 80 93 94	97 86 100 100	89 74 92 94	48[a]
Galalae ve ark.	Tüm Yüksek Orta derece Düşük	588 354 188 46	*77* *69* *88* 96	67 61 75 83	96 95 99 100	85 85 86 88	60[b]
Martinez ve ark.	Tüm Yüksek Orta derece Düşük	207 35 75 97	74 50 75 85	68 41 72 77	98 97 97 100	92 91 93 92	58[b]
Lilleby ve ark.	Tüm Yüksek Orta derece	275 256 19	98,5 98,8 100	95,6 95,2 100	99,3 99,6 96	96,3 96,8 92	49[a]
Phan ve ark.	Tüm Yüksek Orta derece Düşük	309 67 109 133	86 78 90 98				59[a]
Viani ve ark.	Tüm Yüksek Orta derece	131 66 65	81 71 87				62.8[a]

Gözlem süresia ortanca ve ortalamab

bNED biochemical non-evidence of disease (biyokimyasal hastalık yokluğu), DFS disease-free survival, (hastalıksız sağkalım) PCSS Prostate cancer-specific survival (Prostat kanserine özgü sağkalım), OS overall survival (Toplam sağkalım)

iken, ADT'de %66, p=0,0033) (Warde ve ark. 2011). Bu çalışmada 1205 hasta bulunmaktadır ve lokal ileri PCa bulunan hastalarda hastalığın prostatta lokal kontrolünün sağkalımı iyileştirdiği konusunda inandırıcı kanıtlar sunmuştur. İlginç bir şekilde, tedaviye bağlı morbidite, sadece ADT alan kontrol grubundaki toksisiteden farklı bulunmamıştır.

Ayrıca, PCa'nın erken evrelerinde ADT'nin etkisi araştırılmıştır. D'Amico ve arkadaşları tarafından düzenlenen bir çalışmada, 70 Gy artı 6 aylık ADT ile sadece EBRT'nin, orta derece riski olan hastalardaki etkileri araştırılmıştır (D'Amico ve ark.2008). Yaklaşık 4,5 yılllık ortanca takip sonrasında, kombine grupta 5. yılda toplam sağkalım avantajı gösterilmiştir (%88'e %78, p=0,04).

Tablo 1'de yayınlanmış toplam yedi prospektif randomize çalışma gösterilmiştir.

3.2 HDR-Brakiterapi ve LDR Brakiterapi Sonucu

Orta derecede ve yüksek riskli hastalıklarda, sadece BT (Brakiterapi) uygulamasının periprostatik dokuları ve yakınlarındaki mikrometastazları yeterinde tedavi edemeyeceği konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle, brakiterapi, prognostik olarak yüksek riskli hastalarda, EBRT ve ADT ile birlikte kombine edilerek optimal bir şekilde kullanılabilir. Fraksiyon başına yüksek dozların verilmesinin biyolojik bir avantajının olma potansiyeli de bulunmaktadır. BT yüklemesi sonrasında, yüksek doz oranında RT'nin kombine edilmesi ile uygulanan doz eskalasyonu mantıklıdır. Bu girişim, radyasyon yoğunluğunun ayarlanmış olarak verilmesini sağlamaktadır (Morris ve ark. 2013; Kuban ve Dong 2004; Martinez ve ark. 2003). Hoskin grubu yakın zamanda kendi bulgularını yayınladılar. Hastalarının %76'sına neoadjuvan ADT ve hemen hemen tüm yüksek riskli hastalarına adjuvan ADT uyguladılar. HDR-BT/EBRT kolunda (EBRT 35.75 Gy+ HDTR-BT 8,5 Gy x2) anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi gösterdiler ve yaklaşık 7,1 yıllık ortanca takip süresi sonrasında sadece RT ile karşılaştırıldığında, nüks riskinin %31 oranında iyileştirme gösterdiğini ortaya koydular (Hoskin ve ark. 2012). ADT, RT ve brakiterapinin bir arada kullanıldığı trimodalite tedavisi, yeni bir yakın zamanlı popülasyonda uygulanmış ve sadece EBRT ± ADT kullanılan yayınlanmış benzer serilerdeki OS raporları ile karşılaştırıldığında, olumlu 5 yıllık OS tahminleri (%96) ortaya konmuştur (Lilleby ve ark. 2012). Lilleby ve arkadaşları, diğer serilerle karşılaştırıldığında, yaklaşık 44,2 aylık ortanca takip sonrası yüksek riskli bir grup hastada daha yüksek PCSS oranları bulmuşlardır (%99,3. Bkz Tablo 2) (Lilleby ve ark. 2012). Tedavi edilen hastaların çoğunda saptanan pN0 statüsünü doğrulayan titiz cerrahi evreleme prosedürleri de bu mükemmel sonuçları desteklemektedir. Hala, yüksek riskli hastalarda, uzun dönem ADT ile birlikte HDR-BT+ EBRT'nin ADT+EBRT'ye oranla daha faydalı rolünü ortaya koymak için prospektif olarak randomize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Konformal LDR- brakiterapinin kabul edilebilir geç yan etkilerinin ve özellikle klinik olarak ilişkili rektal hasar-

da düşük sıklığının olduğu gösterilmiştir (Martinez ve ark. 2003; Yoshioka 2009). Zelefsky ve arkadaşlarının yaptığı bir uzun dönem takip çalışmasında, IMRT kullanılan 729 hastada LDR-BT ile EBRT karşılaştırılmış ve Evre 2 yan etkilerin sırası ile %5,1 ve %1,4 oranında olduğu bildirilmiştir (Zelefsky ve ark. 2011). Tedavi ile ilişkili Evre 2 genitoüriner toksisite, LDR-BT grubunda EBRT'ye göre daha fazla gözlenmiştir (%15,6'ya %4,3; P<0,0001). Evre 3 gastrointestinal toksisite açısından her iki grupta fark gözlenmemiştir. Toplam yan etkiler hafif gözlenmiş ve inkontinans ve impotans gelişme riski düşük bulunmuştur (Hinnen ve ark. 2010).

Şu ana kadar, LDR-BT ile PRECT'i karşılaştıran sadece bir küçük randomize çalışma yapılmış (Giberti ve ark. 2009) ve diğerleri ise yetersiz katılım nedeni ile erken sonlandırılmıştır (Crook ve ark. 2011; Eccles ve ark. 2013). Ancak, çok merkezli çalışmalarda (Morris ve ark. 2013; Dickinson ve ark. 2013), PRECT ve EBRT'de karşılaştırılabilir biyokimyasal hastalıksız dönemler olduğu gösterilmiştir ve LDR-BT'nin düşük riskli prostat kanserinde etkili ve sürebilen bir tedavi seçeneği olduğu konusundaki gittikçe artan kanıtlara bir ekleme daha yapılmıştır. Bu modalite, aktif sürveyansa uymayan ya da aktif girişim bekleyen erkeklerde özellikle değerli olabilir.

4 Sonuç

PCa heterojen bir hastalıktır ve sessiz olduğu kadar agresif gidişatı da bulunmaktadır. Bu da küçük tümör hacimli PCa'da ciddi yan etkileri ile birlikte erken aşırı tedaviye (Stamey ve ark. 1999) ya da lokal ileri hastalıkta, progresif hastalık nedeni ile, yetersiz tedaviye bağlı morbidite ve ölüme neden olabilmektedir. Agresif gidişatı olan hastalar PCa'dan öldüğü için, doğru tedavi kararı, kendisini destekleyecek kanıt temelli gerçeklere ve objektif parametrelere gereksinim duymaktadır.

PCa'daki uzun yaşam süresi ile ilişkili olarak ortaya konan iyileştirilmiş sonuçlardan dolayı, her bir hasta için yan etkiler ve yaşam kalitesi tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Bu nedenle, büyük gruplardan küçük kazanımlar sağlamak için, randomizasyon metodolojisi tarafından önemsiz hale gelebilme riski mevcuttur. Bunun yerine, PCCS açısından; ilişkili sağlık bakımı buluşları, sadece, randomize çalışmalara yüksek riskli hastaların saptanıp katılması ile ortaya çıkmaktadır ki, bu hasta grubunda kabul edilebilir bir morbidite ile, klinik olarak tedaviyi iyileştirmek şarttır. Gelecekte, modern evreleme ve tanısal işaretleyicilerdeki iyileşmeler sayesinde, büyük ihtimalle, düşük riskli hastalar gereksiz girişimlerden korunarak tedaviye bağlı morbiditeden kurtulmaları sağlanacaktır.

Bu, sonun başlangıcı değildir. PCa'daki sıradaki çalışmalar; PCa'daki değişen bakış açılarını dikkate alarak, moleküler tanılardaki yeni gelişmeleri entegre etmek ve tedavinin majör köşe taşı olarak modern radyoterapi ile birlikte hastanın tercihlerini göz önüne almak zorundadır.

Kaynaklar

Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, Fine J (2005) Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. J Natl Cancer Inst 97(17):1248–1253

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA et al (2009) Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 360(13):1310–1319

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA et al (2012) Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 104(2):125–132

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J et al (2011) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 364(18):1708–1717

Bolla M, de Reijke TM, Van TG, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM et al (2009) Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 360(24):2516–2527

Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M (1997) Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 337(5):295–300

Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A (2010) Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. Eur J Cancer 46(17):3040–3052

Brenner DJ, Hall EJ, Curtis RE, Ron E (2005) Prostate radiotherapy is associated with second cancers in many organs, not just the colorectum. Gastroenterology 129(2):773–774

Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, Pinnaro P, Terzoli E, Cognetti F, Carlini P (2009) Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Meta-analysis of randomized trials. Cancer 115(15):3446–3456

Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 61(6):1079–1092

Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, Jewett M, Fleshner N (2011) Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. J Clin Oncol 29(4):362–368

Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, Freedland SJ, Klotz LH, Parker C, Soloway MS (2012) Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol 62(6):976–983

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 299(3):289–295

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8(6):475–487

Dickinson P, Malik J, Mandall P, Swindell R, Bottomley D, Hoskin P, Logue J, Wylie J (2013) Five year outcomes following I-125 seed brachytherapy for low risk prostate cancer at three United Kingdom cancer centres. BJU Int. doi: 10.1111/bju.12358

Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de KH (2009) Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst 101(6):374–383

Eccles BK, Cross W, Rosario DJ, Doble A, Parker C, Logue J, Little L, Stanton L, Bottomley D (2013) SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy—a Randomised Evaluation): feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low-intermediate risk clinically localised prostate cancer. BJU Int 112(3):330–337

Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW et al (2011) Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol 185(3):869–875

Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM (2012) Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. Eur Urol 61(5): 1019–1024

Fleming TR, DeMets DL (1996) Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med 125(7):605–613

Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E (2009) Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol 27(5):607–612

Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group protocol 92–02. J Clin Oncol 21(21):3972–3978

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N (2011) Schmid HP, van der KT, Wiegel T, Zattoni F. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. Actas Urol Esp 35(9):501–514

Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Jurgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, van VM (2010) Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(5):1433–1438

Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L (2012) Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. Radiother Oncol 103(2):217–222

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61(2):69–90

Kim MM, Hoffman KE, Levy LB, Frank SJ, Pugh TJ, Choi S, Nguyen QN, McGuire SE, Lee AK, Kuban DA (2012) Prostate cancer-specific mortality after definitive radiation therapy: who dies of disease? Eur J Cancer 48(11):1664–1671

Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, Bertermann H (2005) GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. Radiother Oncol 74(2):137–148

Kuban DA, Dong L (2004) High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Curr Urol Rep 5(3):197–202

Kvale R, Moller B, Angelsen A, Dahl O, Fossa SD, Halvorsen OJ, Hoem L, Solberg A, Wahlqvist R, Bray F (2010) Regional trends in prostate cancer incidence, treatment with curative intent and mortality in Norway 1980–2007. Cancer Epidemiol 34(4):359–367

Kyrdalen AE, Dahl AA, Hernes E, Hem E, Fossa SD (2010) Fatigue in prostate cancer survivors treated with definitive radiotherapy and LHRH analogs. Prostate 70(13):1480–1489

Lawton CA, DeSilvio M, Roach M III, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr (2007) An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94–13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(3):646–655

Lilleby W, Stensvold A, Dahl AA (2013) Intensity-modulated radiotherapy to the pelvis and androgen deprivation in men with locally advanced prostate cancer: a study of adverse effects and their relation to quality of life. Prostate 73(10):1038–1047

Lilleby W, Tafjord G, Raabe NK (2012) Implementation of high-dose-rate brachytherapy and androgen deprivation in patients with prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(3):933–939

Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D, Vicini FA (2003) Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. J Urol 169(3):974–979

Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, Kwan W, Liu M, McKenzie M, Pai H, Pickles T, Tyldesley S (2013) Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. Cancer 119(8):1537–1546

Parker C, Muston D, Melia J, Moss S, Dearnaley D (2006) A model of the natural history of screen-detected prostate cancer, and the effect of radical treatment on overall survival. Br J Cancer 94(10):1361–1368

Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24(13):1990–1996

Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D (2001) Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5): 1243–1252

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma–long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(5):1285–1290

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 281(17):1591–1597

Prentice RL (2009) Surrogate and mediating endpoints: current status and future directions. J Natl Cancer Inst 101(4):216–217

Ray ME, Bae K, Hussain MH, Hanks GE, Shipley WU, Sandler HM (2009) Potential surrogate endpoints for prostate cancer survival: analysis of a phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 101(4):228–236

Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E et al (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 358(12):1250–1261

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F et al (2012) Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 366(11):981–990

Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD (2009) Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Cancer Treat Rev 35(7):540–546

Solberg A, Haugen OA, Viset T, Bergh A, Tasdemir I, Ahlgren G, Widmark A, Angelsen A (2011) Residual prostate cancer in

patients treated with endocrine therapy with or without radical radiotherapy: a side study of the SPCG-7 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(1):55–61

Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM (1999) Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA 281(15):1395–1400

Steinsvik EA, Fossa SD, Axcrona K, Fransson P, Widmark A, Dahl AA (2010) Do perceptions of adverse events differ between patients and physicians? Findings from a randomized, controlled trial of radical treatment for prostate cancer. J Urol 184(2):525–531

Stensvold A, Dahl AA, Brennhovd B, Cvancarova M, Fossa SD, Lilleby W, Axcrona K, Smeland S (2012) Methods for prospective studies of adverse effects as applied to prostate cancer patients treated with surgery or radiotherapy without hormones. Prostate 72(6):668–676

Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, Cozzarini C, Moul JW, Roach M III, van Poppel H, Zietman A (2012) Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. Eur Urol 61(3):443–451

Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D (2000) Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the radiation therapy oncology group trials. J Clin Oncol 18(14):2740–2746

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL (2009) Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(5):1405–1418

Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J (2006) Impact of a multi-disciplinary patient education session on accrual to a difficult clinical trial: the Toronto experience with the surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. J Clin Oncol 24(25):4158–4162

Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A et al (2011) Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 378(9809):2104–2111

Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD (2009) Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 373(9660):301–308

Yoshioka Y (2009) Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer. Int J Clin Oncol 14(1):31–36

Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L, Zhang Z (2011) Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol 60(6):1133–1139

Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, Park J, Shippy A (2008) 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 71(4):1028–1033

Geç Toksisite ve Yaşam Kalitesi

Michael Geier ve Hans Geinitz

İçindekiler

1 Giriş 75

2 Geç Toksisite Skorlaması 76
2.1 RTOG/EORTC Geç Morbidite Sistemi 76
2.2 LENT-SOMA 76
2.3 CTCAE 76

3 Yaşam Kalitesi Ölçümleri 77
3.1 Genel Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi (Health-Related Quality of Life (HRQOL)) Enstrumanları 77
3.2 Kansere Özgü HRQOL Enstrumanları 77
3.3 Prostat Kanserine Özgü HRQOL Enstrumanları 77

4 Prostata Özgü Geç Toksisite 78
4.1 Genitoüriner Geç Toksisite 78
4.2 Gastrointestinal Geç Toksisite 78

5 Prostat Kanseri Hastalarının Yaşam Kalitesinde Radyoterapinin Rolü 81
5.1 Global HRQOL 81
5.2 Hastalığa özgü HRQOL 82
5.3 Risk Faktörleri 83
5.4 Sınırlamalar ve HRQOL Verilerini Karıştıran Konular 83

6 Özet 83

Kaynaklar 84

M. Geier (✉) _ H. Geinitz
Department of Radiation Oncology,
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz,
Seilerstätte 4, 4020 Linz, Austria
e-mail: Michael.Geier@bhs.at

Özet

Lokalize prostat kanserinde tedavi seçiminin hastaların toplam sağkalımı üzerinde algılanabilir bir etkisinin olması dolayısıyla, kişisel olarak hastaya uygun tedaviyi verebilmek için başka kriterler tartışılmalıdır. Prostat kanseri saptanan hastalarda; geç genitoüriner ve gastrointestinal toksisiteler gibi objektif ölçümlerle beraber yaşam kalitesi gibi öngörülmüş fonksiyonel sonuçlar da tedavi kararını vermekte önemli bileşenlerden birisi olmuştur. Bu nedenle, eldeki tedavi şekillerinin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) üzerine etkisi daha da artan önem kazanmaktadır. Bu bölümde, temel toksisite skorlama elemanları ve HRQOL ölçümleri üzerinde bir gözden geçirme yapılacaktır. Ayrıca, radyoterapi sonrası bildirilen geç toksisitelerin patofizyolojik mekanizmaları özetlenecek ve mümkün olabilen tedavileri hakkında kısa özet verilecektir. Prostat kanserli hastalarda yan etkiler ve HRQOL üzerine büyük oranda çalışma olduğu için, bu konu hakkında geniş bilgi vermek bu bölümün amaçları dışındadır. Bunun yerine, HRQOL verilerinin incelenmesi ve uygulanması ile ilgili zorluklar ve problemler gibi genel konular anlatılacaktır.

1 Giriş

Klinik olarak lokalize prostat kanseri hastaları, tedavi seçimini göze almaksızın, uzun süreli toplam ve kansere özgü sürviye sahiptir. Şu ana kadar, eksternal beam radyoterapi ile radikal prostatektomiyi, sağkalım sonuçlarındaki farklar açısından araştıran çok az bitirilmiş prospektif randomize çalışma bulunmaktadır (Alicikus ve ark. 2011; Birkhahn ve ark. 2011; D'amico ve ark. 1998). Toplam sağkalım üzerinde algılanabilir bir etki bulunmadığından, hastaya kişisel olarak uygun tedaviyi seçmek için diğer kriterler göz önüne alınmalıdır. Prostat kanserli hastaların tedavisi için karar verirken; geç genitoüriner ve gastrointestinal toksisite gibi objektif ölçüler yanında yaşam kalitesi gibi öngörülmüş fonksiyonel sonuçların da önem-

li olduğu konusunda artan bir farkındalık bulunmaktadır. Bu bağlamda, genellikle toksisite skalalarının çok çeşitliliği nedeni ile, yayınlanmış verilerde akut ve geç yan etkilerin karşılaştırılması kolay değildir (Hoeller ve ark. 2003). Az veya çok, kesin olarak ve objektif bir şekilde tedavi ile ilgili bu ölçülebilir konuların aksine, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin (HRQOL) incelenmesi daha da belirsizdir ve zordur. Özellikle HRQL ile ilgili güncel verilerin cerrahi ya da radyoterapi alan hastalarda ya da farklı radyoterapi alan hastalarda karşılaştırılmasında bu belirsizlikler daha da ortaya çıkmaktadır. HRQOL konularının yanında, multifaktöriyel ve kompleks yaşam kalitesi (QOL) konsepti ile de ilişkili olarak, ayrıca çalışma ile ilgili metodolojik ve istatistiksel belirsizlikler de HRQOL'den nasıl ve ne boyutta bir açık yorum yapılabileceği konusunu zorlaştırmaktadır.

Bu bölümde toksisite ve HRQOL skorlama enstrümanları hakıında bir gözden geçirme yapılacaktır. Ayrıca, prostat kanseri için kesin radyoterapi sonrası geç toksisite üzerinde yoğunlaşılacak ve bunun hastaların HRQOL'i üzerindeki etkisi incelenecektir. Prostat kanseri hastalarındaki yan etkiler ve HRQOL konusundaki geniş sayıdaki çalışma olması nedeni ile, kapsamlı bir derleme sunmak bu bölümün ilgi alanı dışında kalmaktadır. Bunun yerine, genel konular ile birlikte, bizim önemli konular olarak düşündüğümüz belirli problemlerin üzeri çizilecektir.

2 Geç Toksisite Skorlaması

2.1 RTOG/EORTC Geç Morbidite Sistemi

Geç etkilerin kantifiye edilmesi ve skorlanması gerekliliği, radyasyon onkologlarının her zaman ilgisini çekmiştir. Bu nedenle, Radyoterapi Onkoloji Grubu (the Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (the European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]) tarafından bir evreleme sistemi önerilmiştir. Bu sistem, Geç Etkiler Morbidite Skalası (Late Effectes Morbidity Scales) adı verilerek, geç 1970'lerde ortaya konmuştur. Akut Radyasyon Morbidite Skorlama Kriterleri (The Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria), 1985'de Geç Etkiler Skorlama Kriterleri'ne tamamlayıcı olarak geliştirilmiştir. RTOG/EORTC Geç Radyasyon Morbidite Skorlama Şeması (Late Radiation Morbidity Scoring Scheme), reaksiyonlarının şiddetini 0 dan 5'e kadar evrelemiştir. Kategoriler şu şekilde özetlenebilir: Sıfır, radyasyon etkilerini olmaması demektir. 1, 2, 3, ise sırasıyla hafif, orta derecede ve ciddi yan etkileri göstermektedir. Evre 4 için ise, toksisiteler, genellikle spesifik organ ya da dokuda lokal nekroz ya da fonksiyon kaybı şeklindedir. Evre 5 ise, ölüme yol açan etkiler anlamına gelmektedir. RTOG yayınlarının çoğunda, majör toksisiteler evre 3,4 ve 5 olarak bildirilmektedir. "Majör" toksisitelerin kümülatif olasılıkları, sıklıkla, örneğin 1 yıl ve 2 yıl gibi, belirli zaman aralıklarında risk tahminleri olarak ortaya konmaktadır. Bu olasılıklar ayrıca zamanla devam eden artış eğilimini göstermek için grafik olarak da gösterilmiştir (Cox ve ark. 1995).

2.2 LENT-SOMA

Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute (NCI))' nün uzlaşı konferansları, geç toksisite için SOMA sınıflamasının oluşmasına yol açmıştır: Subjektif, objektif ve analitik laboratuar ve görüntüleme uygulamaları ile birlikte tedavi kriterleri. Bu skalalar, her bir organa özgü olarak, daha sonraki hasarın ekspresyonunun anlaşılması için bir liman oluşturmaktadır. Çünkü, bunların içerikleri, normal dokudaki geç etkilerin (late effects in normal tissue-LENT) ana maddesidir (LENT-SOMA tables, Radiother Oncol. 1995; 35:17–60).

2.3 CTCAE

Trotti ve arkadaşlarının (Trotti ve ark. 2003) bildirdiği üzere, NCI Genel Toksisite Kriterleri Sistemi (NCI Common Toxicity Criteria System (CTC sürüm 1.0) ilk olarak 1983 yılında kemoterapinin yan etkilerinin tanınması ve evrelenmesi için oluşturulmuştur. Bu kriterler 1998'de (CTC sürüm 2.0) güncellenip genişletilmiş ama akut etkiler üzerinde odaklanmış olarak kalmıştır. Geç yan etkiler ve pediatrik kriterler ile birlikte tüm cerrahi yan etkileri içine alan tek bir evreleme platformu oluşturmak için, NCI, 2006'da CTC'nin ciddi bir revizyonunun yapılmasına kılavuz olmuştur (CTAE sürüm 3.0). Bununla birlikte, erken ve geç yan etkilerin açık bir şekilde ve kalıcı olarak ayırımını yapamamıştır. Üçüncü sürümden bu yana, CTC, Yan Etkiler İçin Genel Terminoloji Kriterleri sürüm 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0; CTAE sürüm 3) olarak yeniden adlandırılmış ve 2010' da tekrar güncellenmiştir (CTCAE v4.0).

Yukarıda bahsedilen skorlama sistemleri gibi, CTCAE, yan etkilerin şiddetini 5 evreye ayırmıştır. Evre 1 etkiler minimaldir ve genellikle asemptomatiktir ve fonksiyonel son noktaları etkilememektedir. Girişimler ve ilaç tedavisi, bu minör etkiler için genellikle gerekmemektedir. Evre 2 etkiler ise orta derece olarak kabul edilmekte ve genellikle asemptomatik olmaktadır. Ancak, lokal tedavi ya da ilaç tedavisi gibi girişimler gerekebilmektedir.

Spesifik fonksiyonları etkileyebilir ya da etkilemeyebilir. Ancak, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede değildir. Evre 3 etkiler, ciddi ve istenilmez olarak kabul edilmektedir. Genelde çoklu ve bozucu semptomlar vardır. Cerrahi ya da hospitalizasyon gibi daha ciddi girişimler gerekebilir. Evre 4 etkiler ise potansiyel olarak ölümcül, katastrofik, engelleyicidir ya da organ kaybı, organ fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Evre 5 olay, yan etki ile ilişkili ölüm olarak özelleştirilebilir.

3 Yaşam Kalitesi Ölçümleri

Doktor tarafından bildirilen toksisite verilerinin aksine, HRQOL incelemesi genellikle hasta tarafından bildirilmektedir. Bu bağlamda, Sommers ve Ramsey'in de (1999) bildirdiği üzere, prostat kanserinde HRQOL ölçümü yapan araştırma enstrümanı geçerli, güvenilir, yanıtlayıcı ve uygun olmalıdır. Bu şu anlama gelmektedir: İstenilen şeyi ölçmek için geçerli bir enstrüman. Güvenilirlilik; stabil bir hastalıkta, ayrı durumlarda aynı sonuçları verebilen geçerli bir enstrüman anlamına gelmektedir. Böylece, güvenilir bir enstrüman, gerçek "gruplar arası" farklılıklar ve istatistiksel gürültü arasında ayrımı yapabilmelidir. Yanıtlayıcı enstrüman, ayrıca, analiz edilen gruplar arasındaki küçük farklılıkları bulabilme yeteneğine sahip olmalıdır. Günümüzde, bu kriterleri az veya çok karşılayan, çok sayıda HRQOL anket formları bulunmaktadır ve bunların kullanımı değerlendirme amacına göre temel almalıdır.

Genel olarak, HRQOL değerlendirmesinde kullanılan enstrümanlar, genel ve spesifik ölçümler olarak ikiye ayrılmıştır. İlk bahsedilen; sosyal, duygusal ve fiziksel fonksiyon ile birlikte genel sağlık algısını gösteren toplam iyilik halini incelemektedir. Dahası, örneğin, prostat kanserindeki sağlık durumunu genel popülasyonla ve diğer durumlarla karşılaştırmaktadır. Spesifik ölçüler; belli bir hastalığa ya da tedaviye özgü konuları hedeflemektedir. Tek bir organ ya da hastalıktaki disfonksiyonun toplam HRQOL'i nasıl etkilediği üzerine odaklanmıştır. Prostat kanseri tedavisi sonrası üriner disfonksiyon ya da tümör nüksü sonrası anksiyete gibi spesifik bir hastalık bulunan ve kişide gelişmesi olası en uygun durumu inceleyerek, genel instrumanlara göre daha sık olarak HRQOL değişikliklerini saptayabilmektedir. Bununla birlikte, genel ve hastalığa özgü enstrümanlarda bir çakışma gözlenmektedir. Klinik pratikte ya da araştırma amaçlı HRQOL sonuçları düşünüldüğünde bu karşılıklı oyun göz önüne alınmalıdır (Fossa ve ark.1997). Aşağıdaki bölümde, prostat literatüründe en sık kullanılan enstrumanlar gözden geçirilmiştir.

3.1 Genel Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (HRQOL) Enstrümanları

RAND (Research and Development-Araştırma ve Gelişme) Organizasyonu Tıbbi Sonuçlar Çalışması 36- Başlıklı Sağlık Araştrması (SF-36) (The RAND- Organization Medical Outcomes Study 36-Item Health Survey [SF-36]) ve bunun daha kısa karşılığı olan (SF-12), prostat kanseri bulunan erkeklerde en sıkı uygulanan genel enstrümandır (Ware ve Sherbourne 1992). 36-başlıklı anket formunun doldurulması yaklaşık 10 dk sürmektedir ve toplam sekiz sağlık alanı bulunmaktadır: Fiziksel fonksiyon, fiziksel problemlere bağlı rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık algısı, sosyal fonksiyon, duygusal iyilik hali, duygusal problemlerden ortaya çıkan rol kısıtlaması, yorgunluk ve enerji. SF-36 ise HRQOL' yi iki domain altında özetlemektedir: Fiziksel ve mental, ki bunlar klinisyenler tarafından kolaylıkla ulaşılabilirlerdir. SF-12 ise, sadece iki özet domain içermektedir, ancak, klinik ve araştırma açısından SF-36'ya benzerdir (Gandhi ve ark. 2001; Jenkinson ve ark. 2001; Lim ve Fisher 1999; Resnick ve Nahm 2001; Salyers ve ark. 2000). Her ikisinin de bağırsak, cinsel ve üriner fonksiyonlar üzerine özellikle eğilmemesi nedeni ile, bu konularda ciddi fonksiyon kaybı olan prostat kanserli hastalar, prostat kanseri olmayan yaş uyumlu erkeklerle karşılaştırılabilir skorlara sahip olabilir (Litwin ve ark. 1995; Schlenk ve ark. 1998).

3.2 Kansere Özgü HRQOL Enstrümanları

Genel kansere özgü enstrumanlar, genel ölçümlerle karşılaştırıldığında, prostat kanserli hastalarda bir miktar daha fazla nüanslı bir görüş sağlamaktadır.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi (EORTC QLQ-C30) (The European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), 1988 tarihinde geliştirilmiş bir genel çekirdek anketidir ve QLQ-C30'un 3.0 güncel sürümü bulunmaktadır. Toplam beş fonksiyonel alan (fiziksel, rol, bilişsel, emosyonel ve sosyal fonksiyon), bir küresel sağlık durumu skalası, üç semptom skalası (yorgunluk, bulantı/kusma, ağrı) ve altı tekli konu (dispne, insomnia, iştah kaybı, kabızlık, ishal ve hastalık ya da tedaviye bağlı finansal güçlükler) kansere özgü HRQOL'nin daha geniş özelliklerini ölçmektedir (Aaronson ve ark. 1993; Holzner ve ark. 2006). Kansere özgü modüller arasında prostat kanseri (Vachalec ve ark.2002), meme kanseri (Sprangers ve ark. 1996), akciğer kanseri (Bergman ve ark.1994), baş ve boyun kanseri (Bjordal ve ark. 1994) bulunmaktadır. Bu modüller ayrı olarak ya da çekirdek enstrümanla birlikte kullanılabilir.

Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi (The Functional Assessment of Cancer Therapy -(FACT)) enstrumanı FACT-G içermektedir. Bu, kendi kendine yönetilen, 28 konulu bir araştırmadır ve fiziksel, sosyal/aile, emosyonel "iyilik hali" ve doktorla ilişki olmak üzere 5 alan/skaladan oluşmaktadır (Holzner ve ark. 2006). Değişik tümör bölgelerine özgü konularla da birleştirilebilir.

3.3 Prostat Kanserine Özgü HRQOL Enstrümanları

Prostat kanserine özgü bulunabilecek birkaç tane enstruman bulunmaktadır ve bunlar kendi başlarına ya da genel HRQOL elemanları ile birlikte, prostat kanserli hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılabilirler.

Yukarıda bahsedildiği gibi; EORTC QLQ-CQ 30 çekirdek anketini, 25 bölümlü EORTC QLQ-PR 25 ek modülü ile birleştirerek prostat kanserine özgü HRQOL konularını değerlendirmek mümkündür (van Andel ve ark.2008). EORTC

QLQ-PR25, toplam dört domain içermektedir: Son 1 ve 4 haftadaki cinsel aktivite ve fonksiyon, üriner semptomlar, barsak semptomları ve tedavi ile ilgili semptomlar.

FACT-G enstrümanı, hastalığa özgü FACT-prostat (FACT-P) modifiyesi ile iyileştirilebilir (Esper ve ark. 1997). Bu enstrüman, prostat kanseri alt skalasında, ağrı, erektil ve üriner alışkanlıklar ve "erkeklik" duygusuna odaklanan 12 başlık içermektedir.

20 başlıklı UCLA-PCI, bir, "tek başına" hastalığa özgü HRQOL enstrümanıdır. Cinsel, üriner ve bağırsak fonksiyonlarının yanında ayrıca sıkıntıyı (disfonskiyona bağlı oluşan distres) incelemektedir. Sıkıntı, HRQOL için önemli bir konudur. Çünkü, semptomların kişinin yaşamını etkileme derecesini yansıtmaktadır. UCLA-PCI, prostat kanseri bulunan ya da bulunmayan erkeklerde, birkaç etnisite ve ülkede valide edilmiştir ve Çinceye, Hollanda diline, Fransızcaya, Almancaya, İzlanda diline, Italyancaya, Japoncaya, Portekizceye ve İspanyolcaya çevrilmiştir.

50 başlıklı EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite- Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeks Bileşiği) kapsamlı bir enstrumandır (Wei ve ark. 2000). Prostat kanseri tedavisi sonrasında fonksiyon ve sıkıntıyı incelemek için tasarlanmıştır. UCLA-PCI'nin bölümleri kullanılarak geliştirilmiş ve radyoterapi ile ilişkili işeme ve depolama semptomları, hematüri ve hormonoal semptomlar eklenerek iyileştirilmiştir. EPIC'in birkaç sürümü valide edilmiştir. Bunlar içinde bir kısa form ve hormonal alanları içeren bir enstrüman da bulunmaktadır (Szymanski ve ark. 2010).

4 Prostata Özgü Geç Toksisite

4.1 Genitoüriner Geç Toksisite

Genel olarak, radyoterapi ile tedavi edilen prostat kanserli hastalarda, ana akut genitoüriner semptomlar arasında algüri ve idrar sıklığında artma, özellikle noktüri, ani sıkışma hissi, obstrüksiyon, hematüri ve daha seyrek olarak idrar inkontinansı bulunmaktadır. Bu semptomlar genellikle tedavinin son üçte bir kısmında ya da yarısında ortaya çıkmakta ve tedavi sonrasındaki üç ay içinde spontan düzelmektedir. Fistüller ya da obstrüksiyon gibi şiddetli yan etkiler seyrek görülmektedir ve normal olarak, radyoterapiden çok, tümör infiltrasyonu ile ilişkilidir.

Geç mesane hasarının gelişmesi büyük olasılıkla primer olarak mesane duvarı fibrozisi ve sonucunda ortaya çıkan mesane duvarı kompliyansının ve konrtaksiyonunun kaybı ile ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin altında yatan patofizyolojinin, vasküler endotyelyal hücrelerde radyasyon nedeni ile oluşan hasar ve sonucunda ortaya çıkan vasküler hiperplazi, perivasküler fibrozis ve en sonunda oluşan vasküler tıkanıklığın olduğu düşünülmektedir. Bu durum, radyasyona maruz kalındıktan aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan vasküler iskemi fibrozise ve mesane duvarının bozulmasına yol açmaktadır ve bu da sonuçta klinik mesane disfonksiyonunu oluşturmaktadır (Antonakopoulos ve ark. 1984; Stewart 1985,1986). Stewart, dahada ileri giderek, akut epitelyum hasarının geç mesane disfonksiyonu ile ilişkili olmadığını göstermiş ve ortaya çıkan mesane duvarı inflamasyonu ile birlikte, akut ürogenital yan etkilerin, olası bir patofizyolojik mekanizma olabileceğini göstermiştir.

Radyasyona bağlı gelişen hasarın mekanizmasının, akut ile geç toksisitede değişmesine rağmen, ikincisi benzer senmptomlar göstermektedir. (Sıklıkla ilişkili noktüri ve ani sıkışma). İdrar inkontinansı, hematüri ve üretral stenoza bağlı azalmış üroflov da gözlenmekle beraber seyrektir.

Genitoüriner akut ve geç yan etkilerin, genel olarak; mesanenin kendisinde radyasyona bağlı değişikliklerden mi yoksa prostatik üretrayı da içeren mesane boynu değişikliklerinden mi ortaya çıktığı konusu günümüze kadar açıkça anlaşılamamıştır. Çünkü, klinik çalışmalarda, gentitoüriner semptomların kaynakları ile ilgili bir ayırım mümkün değildir. Çok benzer iritatif doğası vardır. Ancak, anlamlı olarak daha az GÜ toksisitenin gözlendiği ve primer radyoterapiye göre daha az doz aralığı bulunan radyoterapinin karşılaştırıldığı post-prostatektomi çalışmalarından elde edilen verilerde indirekt kanıtlar bulunmaktadır (Evre 2: %2-5'ye karşı %15-30) (Wiegel ve ark. 2009, Zelefsky ve ark.1997). Sonuçta şu hipotez işleri sürülebilir: Klinik olarak anlamlı GÜ toksisite, mesanedeki değişikliklerden çok, en azından bir açıdan prostattaki ya da prostatik üretradaki enflamatuar süreçten ortaya çıkmaktadır. Büyük olasılıkla, geç ürogenital toksisitelerin gerçek topografik ya da fonksiyonel orijinlerinin belirsizliğine bağlı olarak, şu ana kadar doz dağılımı ve yan etkiler arasında açık bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak, örneğin, mesane boynuna, prostatik üretrayı da içine alan, daha yüksek doz verilmesinin daha güçlü işeme semptomları ile ilişkili olduğu hakkında düşünceler bulunmaktadır.

En azından, en sık gözlenen ve güncel iki radyoterapi modalitesinde (EBRT ile brakiterapi) yakınmaların karakteristiği saptanabilir ve hastaya özgü tedavi öncesi semptomlarını içeren kişisel tedavi önerilerine bağlanabilir. Örneğin, böylece, düşük hızlı brakiterapi, olası daha yüksek obstrüktif ve irritatif GÜ yan etkiler nedeni ile, tedavi öncesi yüksek IPSS saptanan hastalarda önerilmemektedir.

4.2 Gastrointestinal Geç Toksisite

4.2.1 Semptomlar/Son Noktalalar

Radyoterapi ile tedavi edilen prostat kanseri hastalarında, geç gastrointestinal toksisite, genel olarak radyasyona bağlı rektal hasar ile oluşmaktadır. Kronik proktit sıklıkla radyoterapi sonrası 8-13. aylarda ortaya çıkmaktadır (Tagkalidis ve Tkandra 2001). Ancak, geç yan etkilerin ortaya çıkması 3

yılı bulabilir (Fiorino ve ark. 2009). Bildirilen ana semptom rektal kanamadır. Değerlendirilmesi kolaydır ve tedavi öncesi düşük insidansı nedeni ile de radyasyona bağlı yan etki olarak saptanması kolaydır. Kronik rektal toksisitenin daha başka semptomları arasında artan defekasyon sıklığı, ishal ve ani defekasyon isteği, mukus akıntısı ve ağrıdır. Seyrek gözlenen geç komplikayonlar arasında ise derin ülserler ve fistüller bulunmaktadır. Bunlar genellikle, prostat brakiterapisi sonrası ortaya çıkan rektal kanama sonrası, ön rektum duvarında yapılan gereksiz biyopsilere bağlıdır (Gelblum ve Potters 2000; Theodorescu ve ark.2000; Tran ve ark.2005). Prostat radyoterapisi sonrasında geç gelişen fekal inkontinans da seyrek olarak gözlenmekte ve hastanın fekal inkontinansı bildirmekteki utangaçlığı nedeni ile rapor edilmemektedir. Ayrıca çoğu prospektif çalışmada özel bir klinik son nokta olarak incelenmemektedir (Putta ve Andreyev 2005). Bununla birlikte, seyrek olarak bildirilse de, fekal inkontinans hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir. Diğer yandan, düşük ya da orta derecede rektal kanama hastanın günlük aktivitelerini etkilememektedir. Dahası, gastrointestinal geç toksisiteyi göz önüne alarak, pek çok semptom ve özellikle geç rektal kanama 4-5 yıllık bir ileri takip sonrası geçebilmektedir. Bu da Goldner ve ark ve diğerleri tarafından gösterilmiştir (Goldner ve ark. 2011). Böylece, radyasyona bağlı gelişen geç gastrointestinal toksisiteyi inceleyen çalışmalarda yeterli takip ile birlikte yan etkilerin insidansı ve prevalansları göz önüne alınmalıdır.

4.2.2 Patofizyolojik Değişiklikler

Rektal kanama. Rektal kanama ile ilişkili olarak, hücresel düzeyde radyasyona bağlı gelişen kronik rektal hasarın özelliği; ilerleyen vaskülit ile birlikte ortaya çıkan, küçük arterler ve arteriyollerin trombozudur. Bu da, sonuçta, değişen şiddetlerde bağırsak duvarının iskemisine yol açmaktadır. Ciddi iskemi, sonuçta, nekroz ve arkasından gelen derin ülsereasyon ve fistül oluşumuna yol açmaktadır. Küçük kollateral damarların oluşması nedeni ile, daha uzun dönemli değişiklikler arasında, telenjiektazilerin oluşumu ve neovaskülarizasyon bulunmaktadır. Bu yüzeyel küçük damarlar kırılgandır ve böylece travmaya ve sonuçta oluşacak mukoza kanamalarına yatkındır (Donner 1998). Dahası, lamina propria fibrotik bir hale gelebilir ve süperfisyel epitelyum altında kollajen depolanabilir. Bu da tekrardan ülserasyon, mukozal soyulma ve fistülizasyon riski oluşturmaktadır (Buchi ve Dixon. 1987). Ek olarak, rektal mukoza, azalmış rejenerasyon yeteneği nedeni ile daha da etkilenebilmektedir ve bu da tipik endotel hücrelerinden oluşan ince bir mukoza oluşmasına yol açmaktadır. Rektal duvarın histopatolojik incelemesinde, derin kriptlerde, küçük apseler görülebilir ve intimanın altında büyük foam hücreleri saptanabilir ki bunlar radyasyona bağlı damarsal hasarın kanıtıdır. Kalınlaşmış ve fibrotik submukozada, sıklıkla, geniş aktiniform fibroblastların infiltrasyonu görülmektedir ve muskülaris propria ayrıca fokal fibrozis bölgeleri ya da penetran ülserler göstermektedir. Serozada ise, diffüz hyalin modifikasyonlarla birlikte fibroblast göçü ve büyük damarlarda telenjiektazi ve iskemik değişiklikler gözlenmektedir. Bu iskemi, rektal duvarı saran opak ve kalınlaşmış bir doku oluşmasına yol açmaktadır (Zimmermann ve Feldmann 1998).

Fekal İnkontinans. Rektal kanamanın aksine, radyasyona bağlı fekal inkontinansın patofizyolojisi günümüze kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Birkaç hastada klinik olarak ölçülebilir inkontinans olduğundan, anal sfinkter kompleksinde –kalınlıkla ilişkili vs- bağlantılı morfolojik değişiklikler saptanamamıştır (Petersen ve ark. 2007; Yeoh ve ark. 1998). İnkontinansla klinik olarak ilişkili bir grup diğer faktörler hipotez edilmiştir. Azalmış sfinkter tonusu şeklindeki çekirdek faktörün yanında, birkaç klinik bulgu da radyasyona bağlı inkontinansla ilişkili olarak düşünülmektedir. Örneğin, azalmış rektal kompliyans ve sıkma basıncı gibi (Berndtsson ve ark. 2002; Petersen ve ark.2007; Yeoh ve ark. 1998). Bu konuda, rektumun bağ dokusu remodelingi (yeniden şekillenmesi), düz kas hücre hipertorfisi ve continnecerelated kasları kontrol eden myenterik pleksusdaki hasara bağlı azalmış sinirsel fonksiyon; radyoterapi sonrası fekal inkontinans gelişmesinde çok önemli gibi gözükmektedir. Bu iki sürecin, pelvik radyasyon sonrasında, hissel eşikteki maksimum rektal hacimde azalma yaparak, maksimum rektal toleransı azaltarak ve kompliyansı azaltarak bu durumda pay sahibi oldukları düşünülmektedir (Varma ve Smith 1986; Varma ve ark. 1985, 1986). Dahası, radyoterapi sonrası gelişen lumbosakral pleksopatinin fekal inkontinansı etkilediği düşünülmektedir (Georgiou ve ark. 1993; Iglicki ve ark. 1996). Ana neden olarak, bu tahmin edilebilir sinir hasarı, birkaç çalışma ile desteklenmiştir. Örneğin, Silva ve arkadaşları, radyoterapi sonrası 6-12 ay sonra internal anal sfinkterdeki sinir yoğunluğunda anlamlı bir azalma olduğunu göstermişler ve bunu miyenterik pleksus hasarı olarak değerlendirmişlerdir (Dasilva ve ark. 2003). Ek olarak, pelvik radyoterapi sonrasında, rektum duvarında belirgin bir elektrosensitivite azalması saptanmıştır (Kushwaha ve ark. 2003). Hepsi bir arada düşünüldüğünde, pelvik radyoterapi sonrası gelişen anorektal disfonkisyon, fekal inkontinansdan sorumlu farklı morfolojik ve fonksiyonel yapılardaki çok çeşitli patofizyolojik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkıyor gibi görülmektedir.

4.2.3 Geç Toksisite Göstergeleri

Risk faktörleri. Radyasyona bağlı proktitin daha yüksek insidansı için risk faktörleri arasında genç yaş, daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü, hipertansiyon, vaskülopati, diyabet ve hemoroid, inflamatuvar bağırsak hastalığı, bağ dokusu hastalığı ve ataksi-telanjiektazi geninde mutasyon bulunmaktadır (Garg ve ark. 2006; Gilinsky ve ark. 1983; Lanciano ve ark. 1992; Potish ve ark. 1979;Tagkalidis ve Tjandra 2001).

Doz -hacim histogram (Dose volume histogram-DVH) parametreleri. Prostat radyoterapisinde, geç rektal komplikasyonların, doz eskalasyonunu sınırlayan temel bulgu olması nedeni ile ve bunların kalıcı olarak DVH parametreleri ile ilişkili olmasından dolayı, radyasyon onkologları için bu konunun büyük bir ilgi odağı olması ortadadır. Radyasyonla oluşan akut ve geç rektal toksisite ile DVH parametrelerinin korelasyonu ile ilgili literatürde çok sayıda yayınlanmış veri bulunmaktadır.

Prostat kanseri için EBRT kullanan çok sayıda çalışmada, son nokta olarak rektal kanama alınarak, çeşitli doz-hacim parametrelerinde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Ne yazık ki, çalışmalar arasında, son noktalar ve takip farklılıklar göstermektedir. Dahası, belirli doz –hacim parametreleri için eşik değerleri tek hasta popülasyonundan alınmıştır ve ikinci bir popülasyonda prospektif olarak desteklenmemiştir. Ayrıca, farklı doz-hacim parametreleri nadiren birleştirilmiş ve incelenmiştir. Böylece, sadece tek bir parametre incelendiğinde, doz-hacim histogram bilgisinin büyük bir bölümü boşa gitmiştir. Bununla beraber, QUANTEC (Qantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic- Klinikte Normal Doku Etkilerinin Kantitatif Analizi) ve diğer girişimler, prostat için EBRT kullanımında klinik olarak güvenli bir eşik değeri tanımlamak için çaba sarfetmektedir. Aşağıda seçilmiş çalışmaların verileri ve QUANTEC önerileri listelenmiştir.

Hastaların 70 ve 78 Gy dozlarda tedavi edildiği ve İtalyan gruplararası yapılan bir analizde, Fiorino ve ark. (2002,2003), RTOG Evre 2 geç rektal kanama için aşağıdaki rektal doz önerilerini sunmuşlardır: Fraksiyonel rektum hacmininin aldığı doz ≥50Gy (V50) <60, V60 <45 ve V70 <%2. Son bahsedilen eşik değeri, örneğin V70<%25, aynı RTOG son noktasını kullanan başka bir çalışmada da desteklenmiştir. Bu çalışma William Beaumont Hastanesi' nde tedavi edilen hastalarda ve adaptif görüntü kılavuzluğunda 3D-CRT ile yapılmış ve toplam dozlar 70,2 ile 79,2 Gy arasında değişmiştir (Vargas ve ark. 2005). V70 önerisi ayrıca Fiorino ve ark. tarafından da, daha sonra yapılan ve hastaların 70-80 Gy ile tedavi edildiği çok merkezli bir çalışmada desteklenmiştir. Evre 2 ya da daha fazla geç rektal kanama, LENT-SOMA skalasına göre incelenmiş ve DVH eşik değerlerine ek olarak V70 önerisi de yukarıda belirtilen sınırlamalarla uyumlu bulunmuştur. Örneğin, V75<5, V60<40 ve V50< %55 (Fellin ve ark. 2009; Fiorino ve ark. 2008).

Tek bir klinik son nokta olarak rektal kanama yerine tüm geç toksisiteyi düşünen önerilmiş rektal kısıtlamalar zaten bahsedilmiş olanlarla çok benzerdir. Huang ve arkadaşları, mesela, MD Anderson Merkezi'ndeki verileri yayınlamışlardır. Radyoterapiden 6 yıl sonra geç Gİ tokisisitelerinin insidansını toplam 163 hastada araştırmışlardır (toplam doz 74-78 Gy). RTOG evre 2 veya daha üzeri geç toksisite, toplam 61 toksisitenin %25 ini oluşturmuştur. Rektal DVH verilerini geç toksisite insidansı ile korole ederek; belirli bir doz alan rektum yüzdesinin, geç rektal yan etkilerin öngörüsünde, mutlak hacimden daha iyi olduğunu bulmuşlar ve rektal V60'ın %5'%40'dan, V70'in %25'den, V75.6'nın %15'den ve V78'in %5'den daha düşük tutulmasını önermişlerdir (Huang ve ark.2002). Öte yandan, Cahlon ve arkadaşları, IMRT ile toplam doz olarak 86,4 Gy ile tedavi edilen toplam 478 hastada, evre 2 ya da daha yüksek geç rektal toksisiteyi (CTCAE) V75.6 <%30 ve V47 <%53'de bile %4 oranında bulmuşlardır (Cahlon ve ark. 2008).

DVH verisi ve fekal inkontinans. %1'den daha düşük riskle birlikte, fekat inkontinans, hafta başına multipl ped kullanma ihtiyacı ile karakterizedir. Radyasyonun seyrek görülen bir yan etkisidir. Bu durumun ortaya çıkması çok faktörlü bir süreç olmasına rağmen, bazı çalışmalarda fekal inkontinans insidansı ile rektal DVH parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir (Fiorino ve ark.2008; Peeters ve ark. 2006). Daha yüksek doz alan bölgelerin daha öngörülebilir olduğu rektal kanamanın aksine, geç fekal inkontinans daha çok rektumun daha büyük hacmi ve orta derece dozlar ile ilişkilidir. İki büyük çalışmada, rektuma %65'in altında V40 verilmesinin, %1-2 oranında düşük inkontinans riski için bir öngörü değerinin olduğu gösterilmiştir (Fiorino ve ark. 2008; Peeters ve ark. 2006).

RTOG, 2010'da, belli başlı yayınları göz önüne alarak, her organ bölgesi için genel bir doz kısıtlamaları önerisi geliştirmek amacı ile QUANTEC verisini yayınlamıştır. Rektal toksisite göz önüne alındığında, veriler Michalski ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir (2010). Hastaların fraksiyon başına 1.8-2 Gy kullanılarak toplam 80Gy doz almaları durumunda; Evre≥2 geç rektal toksisiteyi %15'in altında sınırlamak ve evre ≥3 rektal toksisite olasılığını %10'un altında tutabilmek için, aşağıda verilen rektal doz kısıtlamalarını önermişlerdir: V50 < %50, V60 <%35, V65 <%25, V70 <%20, ve V75 <%15.

Ancak, bu önerilere bakarak, bazı kısıtlamalar ve birkaç bazı konu göz önüne alınmalıdır. İlk bahsedilmesi gereken, BT planlamasının tüm tedavi süresi boyunca anatomik durumu yansıtmasının gerekli olmamasıdır. Dahası, önerilen doz sınırlamaları kullanıldığında, konturlamadaki belirsizlikler (örneğin inter ve intra gözlemci değişkenliği) olası değişkenler olarak değerlendirilmelidir.

Plain DVH verilerinin ötesinde, ayrıca, uzaysal doz dağılımı da, örneğin radyasyon dozunun anatomik lokalizasyonu gibi, rektal yan etkilerin öngörülmesiyle ilişkili gibi görülmektedir. Bazı yazarlar, distal rektumun daha büyük hacimlerine verilen dozların, geç fekal inkontinans ve rektal kanama açısından daha fazla riskle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (Al-Abany ve ark. 2004; Heemsbergen ve ark. 2005; Vordermark ve ark. 2003). Dahası, posterior rektum duvarına ve rektumun üst kısımlarına daha yüksek doz verilmesinin, daha yüksek geç toksisite için öngörü değerinin olduğu gösterilmiştir (Fiorino ve ark. 2002; Heemsbergen ve ark. 2005; Munbodh ve ark. 2008; Peeters ve ark. 2006; Skwarchuk ve ark. 2000). Bu verilerin aksine, prostatın brakiterapisinde, çok küçük rektum hacimlerinin çok yüksek radyasyon dozlarını tolere edebildiği konusunda iyi kanıtlar bulunmaktadır. Albert ve arkadaşla-

rı (2008), örneğin, UCSF'de LDR seed brakiterapideki DVH kısıtlamalarını bildirmişlerdir. 100 Gy alan net rektum hacminin, argon lazer gerektirecek bir geç proktit yan etkisi yaratması için öngörü değerinin olduğunu bildirmişleridir. 8 ccm'den daha fazla V100 olan hastalarda yukarıda bahsedilen toksisite için %20 insidans saptanmıştır. Bununla birlikte, 8 ccm altında V100'deki hastaların hiçbirinde toksisite gözlenmemiştir. Waterman ve Dicker, RTOG≥2 rektal kanama için rektuma verilen maksimum nokta dozunun da öngörü değerinin olduğunu bulmuşlardır. Kendi hasta örneklerinde rektal kanamayı 150 Gy doz için %0,4, 200 Gy için %1,2 ve 300 Gy için %4,7 oranında saptamışlarıdır (Waterman ve Dicker 2003).

4.2.4 Yeni Radyoterapi Teknikleri

IMRT ve IGRT tekniklerinin ortaya konmasıyla, rektal yan etkilerde anlamlı artış gözlenmeden, doz eskalasyonu yapılabilmesi için bir alanın açıldığı düşünülmüştür. IGRT uygulamasında güvenlik sınırlarının yeterince azaltılması ve IMRT'de prostata daha yüksek dozun verilebilmesi nedeni ile, rektal dozlar düşürülebilmektedir. Bu da sonuçta, PTV'de eşit ya da daha yüksek dozlarda, daha az rektal yan etkilere neden olacaktır. Gerçekte, birkaç çalışmada- randomize olmamakla beraber- bu pozitif etki gözlenebilmiştir (Cahlon ve ark. 2008; Zelefsky ve ark. 2002) ve QUANTEC derlemesi ile birleştirilebilmiştir (Michalski ve ark. 2010). Zelefsky ve arkadaşları (2008), IMRT ve 3D-CRT sonrası, uzun dönem geç rektal toksisiteyi karşılaştırmışlar ve yüksek doz IMRT kolunda, düşük doz 3D-CRT koluna göre, evre 2 ya da daha büyük geç rektal toksisite insidansını anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır (%5'e %13). Ancak, akut toksisite, birşekilde IMRT kolunda daha belirgin saptanmıştır.

Dahası; birkaç çalışmada, endorektal balon kullanılarak, IMRT ya da 3D-CRT sonrası geç rektal mukoza değişikliklerinin azaldığı gösterilmiştir (D'amico ve ark. 2006; Teh ve ark. 2005; van Lin ve ark.2007). Çünkü, 40 Gy'den daha fazla dozlarda bu şekilde rektum duvar hacmi azaltılabilmektedir (van Lin ve ark. 2007) (ayrıca bakınız Bölüm "İnternal Mobilizasyon-rektal balondan hyalüronik aside").

4.2.5 Radyasyona Bağlı Proktitin Tedavisi

Belkide tedavi gerektiren geç rektal yan etkilerin düşük insidansı nedeni ile, prospektif çalışmalarda, sadece birkaç etkikli tedavi seçenekleri denenmiştir. Clarke ve arkadaşları tarafından yapılan bir randomize çift kör çalışmada; 2.0 atmosfer basıncında 30 seanslık hiperbarik oksijen tedavisinde, 1.1 atmosfer basınçta verilen tedaviye göre, %32 mutlak risk azalması ile daha iyi bir iyileşmenin olduğu saptanmıştır (Clarke ve ark.. 2008). Küçük retrospektif çalışmalarda, radyasyona bağlı gelişen proktitin tedavisinde, rektal ya da oral verilen sukralfatın faydası gösterilmiştir (Kochhar ve ark. 1999; Sasai ve ark. 1998). Kennedy ve arkadaşları (2001), prostat kanseri ya da jinekolojik tümörler için verilen radyoterapi sonrası semptomların geliştiği 20 hastayı inceledikleri çalışmalarında, E vitamini ile C vitamininin kombinasyonunun; kanama, ishal ve ani sıkışıklık hissi için semptom indekslerini düşürmekte etkili olduğunu göstermişlerdir. Proktitten muzdarip hastalarda rektal kanamanın en etkili semptomatik tedavisi için günümüzde argon lazer tedavisi uygulanmaktadır (Kaassis ve ark. 2000; Taieb ve ark. 2001; Taylor ve ark. 2000; Viggiano ve ark. 1993).

5 Prostat Kanseri Hastalarının Yaşam Kalitesinde Radyoterapinin Rolü

Birkaç nedenden dolayı; özellikle sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) üzerinde, eldeki tedavi modalitelerinin etkisini değerlendirmek, lokalize prostat kanseri hastaları için giderek artan bir önem kazanmaktadır: İlk olarak; PSA döneminde, hastaların çoğu, artan PSA düzeyleri ile erken tanı konulmasına bağlı olarak asemptomatiktir. Böylece, hastaları yan etkiler ile "yaralamak", semptomların iyileştirilmesi ile dengelenememektedir. Dahası, tedavi yapılmaksızın bile, prostat kanserli hastaların çoğunun sağkalımı iyidir ve erken evrelerde aktif tedavi edilenlerden farklı değildir. Aktif sürveylans stratejileri, günümüzde hastalar ve doktorlar tarafından popülarite kazanmaktadır. Bu nedenle, tedavi ile ilgili yan etkileri (hemen) almamak şeklindeki QOL etkisi, sonuçta oluşacak semptomatik hastalık ilerlemesinin etkileri ve tümörü tedavisiz bırakmak gibi konulara karşı iyi tartılmalıdır. Birkaç eşit etkili olduğu düşünülen tedavi yönteminin bulunması nedeni ile, yan etkilerin süreci ile ilgili veriler kadar, HRQOL de, hastaların ve klinisyenlerin tedavi kararı vermesinde önemli bir etkendir.

Son on yıl içinde, HRQOL değerlendirmesinde; HRQOL'i hiçbir şekilde göz önüne almamaktan, retrospektif anlamda sıklıkla çoklu enstitüsyonel ve valide olmamış anket formlarını kullanarak aşırı miktarda "HRQOL verisi" kullanılmasına doğru değişen bir evrim yaşanmıştır. Son yıllarda, HRQOL çalışmaları, prospektif çalışmalarda artan sıklıkla yayınlanmış ve valide edilmiş ve birkaç vakada da randomize edilererk çalışılmış anket formlarının kullanılması ile daha da konformal bir hale gelmiştir (Al-Mamgani ve ark. 2011; Hoskin ve ark. 2013). Bununla birlikte, son noktalar, çalışma dizaynı, tedavi detayları kadar; kullanılan ölçümler ve toksisite skorları da göz önüne alındığında, literatürde yayınlanan çalışmaların geniş varyasyonu nedeni ile, bu konu hakkında ayrıntılı bilgi vermek, bu yazının ilgi alanı dışındadır. Bunun yerine, bazı önemli konular üzerine odaklanılacak ve seçilmiş çalışmalar tartışılacaktır.

5.1 Global HRQOL

Lilleby ve arkadaşları, zaten 1999' da, lokalize prostat kanseri nedeni ile radyoterapi ya da radikal prostatektomi uygulanan hastaların çoğunda, yaş uyumlu normal kişilerle kar-

şılaştırıldığında anlamlı bir fark saptamadan, malignite ve/veya tedaviye bağlı morbiditenin yerine global HRQOL'in hastaların çoğunda etkilenmediğini ya da çok az etkilendiğini belirtmişlerdir. Bu kesitsel çalışmada, Norwegian Radium Hastanesi'nde, 1987-1995 tarihleri arasında radyoterapi alan 154 ve radikal prostatektomi uygulanan 108 hastada morbidite, yan etkiler ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. HRQOL değerlendirmesi için EORTC-C30 çekirdek anket formu ve IPSS gibi hastalığa özgü birkaç semptom skoru kullanılarak, kendi görüşlerine göre, genel HRQOL içerikleri (fiziksel fonksiyon, emosyonel fonksiyon, yorgunluk) seksüalite ve alt üriner sisitem semptomlarına göre daha büyük öneme sahiptir (Lilleby ve ark.1999)

Kullanılan genel skordan bağımsız olarak; başlangıç HRQOL skalalarını takipteki değişikliklerle karşılaştırarak, global HRQOL'in çoğunlukla radyoterapi yan etkilerinden anlamlı şekilde etkilenmediği bulgusu; aynı zamanda, 3D-CRT, IMRT ya da brakiterapiyi tek başına veya EBRT ile birlikte kullanan yeni yayınlanmış prospektif ve/veya longitudional çalışmalarda (Geinitz ve ark. 2010; Goineau ve ark. 2013; Huang ve ark. 2010; Lips ve ark. 2009; Pardo ve ark. 2010; Roeloffzen ve ark. 2010; Schaake ve ark. 2013), ve hatta doz eskalasyonunda bile (Goineau ve ark. 2013; Lips ve ark. 2009; Marchand ve ark. 2010) bildirilmiştir. Bazı çalışmalar kısa takip nedeni ile sınırlanmış olsa da, artan sayıda uzun dönemli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, Hoskin ve arkadaşları, hipofraksiyone 3D-CRT ve HDR brakiterapisinin kombine edildiği randomize çalışmalarında (Hoskin ve ark. 2013), 10.5 yıllık takip sonrasında anlamlı ve klinik ilişkili global HRQOL bozulmaları göstermemişlerdir. Başka bir yayınlanmış randomize çalışmada, hastalar toplam 68Gy ile 78Gy dozlarda normofraksiyone 3D-CRT ile tedavi edilmiş ve sadece yüksek doz alanlarda klinik olarak anlamlı HRQOL ve fiziksel fonksiyon bozulması saptanmıştır. Ancak, düşük doz kolunda denk gelen skalalar karşılaştırıldığında anlamlı ve klinik önemli bozulma saptanmamıştır (Al-Mamgani ve ark. 2011). Ancak, bu çalışmadaki 36 aylık takip hala çok kısa kalmaktadır. Yukarıda bahsedilen çalışmaların bazılarında, kendi hasta örneklerindeki HRQOL kursu yaş uyumlu normal kohort ile karşılaştırılmıştır (Schaake ve ark. 2013). Başlangıçdaki ve normal kişilerdeki HRQOL ile karşılaştırıldığında, bazı anlamlı bozulmalar saptanmasına karşın, bütün değişikliklerde ya hiçbir klinik ilişki bulunamamış ya da sadece sınırda ilişki saptamıştır. Fossa ve arkadaşları, geç RTOG/EORTC genitoüriner ya da gastrointestinal toksisite ile küresel sağlık durumu arasında anlamlı bir ilişki saptamış (Jereczek –Fossa ve ark. 2013) ve Hoskin ve arkadaşları ise (2013) bunu genitoüriner geç etki olarak bildirmiş ama gastrointestinal etkileri araştırmamışlardır.

2014 yılına kadar, HRQOL üzerinde, spesifik tedavi ile ilgili yan etkilerin klinik olarak anlamlı etkisini gösterebilecek hiçbir prospektif veri yayınlanmamıştır. Ancak. 2014' de, Schaake ve arkadaşları ilk çalışmayı yayınlamıştır. Eksternal beam radyoterapi alan ve prospektif olarak incelenen 227 hastalı bir kohortta, üriner inkontinans ve rektal rahatsızlık gibi iki spesifik tedavi ile ilişkili yan etkinin klinik olarak anlamlı etkisi gösterilmiştir (Schaake ve ark.2014). Yazarlara göre, bu ilişkinin daha önce gösterilememiş olduğu gerçeğinin bir açıklaması, QOL değişikliklerinin klinik ilişkisinin değerlendirilmesinde Cocks ve arkadaşlarının yeni yayınladıkları kriterlerin kullanılmasıdır (2011,2012). Aksine, yukarıda bahsedilen daha önce yapılmış çalışmalarda klinik ilişkiyi tanımlamak için Osoba ve arkadaşlarının kriterleri kullanılmıştır (1998) Cocks kriterlerinin avantajı, her bir tekli fonksiyon ya da semptom skalası için özel bir derecelendirme kategorisinin oluşturulmasıdır. Osoba ve arkadaşlarına göre, tüm skalalardaki değişiklikler aynı dereceleme şeması kullanılarak sınıflandırılmıştır ve değişiklikler, skalalar 10 net puan artıp eksildiğinde ya da toplam skala oranının %10' u olduğunda klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Cocks kriterleri ek olarak cross-sectional ve longitudional değişiklikleri de ayrıd edebilmektedir.

5.2 Hastalığa Özgü HRQOL

Prostat kanseri nedeni ile primer radyoterapi alan hastalarda, global sağlıkla ilişkili QOL'da ciddi bozulmalar seyrek görüldüğü için; hastalığa özgü yaşam kalitesi olaylarının, sonuçların primer belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (Hoskin ve ark. 2013). Son on yılda, hastalığa özgü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, ayrıca, bazıları daha önceden bahsedilmiş olan çok çeşitli çalışmalarda yoğunlukla incelenmiştir. Çalışma dizaynı, tedavi parametreleri, tedavi yöntemleri ve takip ile ilgili geniş varyasyonların bulunması nedeni ile, basılmış olan yayınların sonuçlarını karşılaştırmak çok güçtür. Ancak, radyoterapi sonrası HRQOL ' in zaman kursunu göze alan, bazı genel modeller yayınlanmış verilerden alınabilir.

Genel olarak, HRQOL değerlendirmesinde hastalığa özgü ölçümler kullanılsa bile, HRQOL'de hastalıkla ilişkili ciddi geç bozulmaların insidansı düşüktür. EBRT göz önüne alındığında, hastalığa özgü HRQOL bozulmaları çoğunlukla orta derece ya da hafif olarak bildirilmektedir. Üriner semptom ve rahatsızlık skalaları alındığında, en çok ortaya çıkan bozulma, sabit olarak, tedavi sonrası ilk ayda bildirilmekte ve tedavi sonrası 1-2 yılda spesifik HRQOL skalasında düzelme gözlenmektedir (Geinitz ve ark. 2010; Gore ve ark.2009; Huang ve ark. 2010). Bu sürenin üzerinde bir zaman, bazı çalışmalarda, 5 yıl civarında gelişen ikinci bir az miktarda ve aşamalı bozulma olarak bildirilmiştir (Pardo ve ark. 2010). Buna zıt olarak, diğerleri, daha fazla bozulma göstermemişlerdir (Goineau ve ark.2013; Huang ve ark. 2010). Bir çalışmada, ERBT ve BT tedavisi sonrası 10,5 yıllık takip yapılmıştır (Hoskin ve ark. 2013). Bağırsak semptomları ve rahatsızlığı göz önüne alındığında, benzer süreçte ve zamanda

bir miktar daha belirgin bozulmalar bildirilmiştir. Bu bağlamda, bağırsak rahatsızlığında tedavi sonrası 36 aya kadar takipte tam bir iyileşme bildirilmiştir (Pardo ve ark . 2010). Ancak, IMRT kullanılan bazı çalışmalarda, tedavi sonrası ilk aylarda ya da tüm takip boyunca bile (54 aya kadar süren takipler) spesifik HRQOL skalalarında anlamlı bir bozulma gözlenmemiştir (Geinitz ve ark. 2010; Goineau ve ark. 2013; Lips ve ark. 2007; Marchand ve ark. 2010). IMRT göz önüne alındığında, bu konu hakkında büyüyen bir enformasyon bulunmaktadır ve doz-eskale edilen radyoterapinin, tedavi ile ilişkili spesifik HRQOL' de daha fazla bozulma yapmadan verilebileceği görülmektedir (Goineau ve ark. 2013; Jereczek-Fossa ve ark. 2013;Lips ve ark. 2007; Marchand ve ark. 2010; Shinohara ve ark. 2013).

Düşük doz hızındaki brakiterapi için; üriner rahatsızlık skalasında başlangıçta gözlenen belirgin bozulma sonrasında, EBRT kolu ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası 1 yıla kadar ya başlangıç düzeyine ulaşmayan hafif iyileşmeler (Huang ve ark. 2010) ya da başlangıç seviyelerine gelen komplet iyileşme gözlenmektedir (Gore ve ark. 2009). Bağırsak fonksiyonu ve rahatsızlığı skorları ya da gastrointestinal HRQOL göz önüne alındığında, çoğu çalışmalarda, brakiterapi sonrası çok az bozulma bildirilmiş ya da hiç bozulma olmamıştır.

5.3 Risk Faktörleri

Literatür gözden geçirildiğinde, çalışmaların hiçbirinde HRQOL değişiklikleri ile korole bir risk faktörü bulamadık. Bununla birlikte; hormonal tedavi (Huang ve ark. 2010; Marchand ve ark. 2010; Sanda ve ark. 2008) , geç toksisite (Hoskin ve ark. 2013; Jereczek-Fossa ve ark. 2013; Schaake ve ark. 2014), komorbidite (Schaake ve ark. 2013) ve yaş (Huang ve ark. 2010; Schaake ve ark. 2014). gibi bazı tedavi faktörleri ve hasta ile ilgili faktörler en azından HRQOL bozulması için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.

5.4 Sınırlamalar ve HRQOL Verilerini Karıştıran Konular

Genel olarak, HRQOL verilerini yorumlarken, birkaç metodolojik, istatistiksel konu ve belirsizlikler göz önüne alınmalıdır. Bunların bazıları aşağıda sıralanmıştır.

QOL değerlendirmesinin doğal subjektif doğası, genel bir metodolojik konu olarak değerlendirilmelidir. Çünkü, bu durum; QOL çalışmalarında, hastalarda klinik sonuç ve toksisiteyi incelemek için anlamlı ve karşılaştırılabilir veri toplanmasını güçleştirmektedir. Örneğin, şu ana kadar, tedavi sonrası HRQOL kursunda, kişisel kapasitenin, kaynakların ve kişilik özelliklerinin ve yanıt kaymasının etkisini tahmin etmek neredeyse imkansızdır. Yanıt kayması, hastanın QOL'nin iç standartlarına, değerlerine ve kavramlaştırılmasına adapte olma yeteneğini tanımlamaktadır. Bu durum, kalıcı ya da artan yan etkilerin bulunmasına rağmen, HRQOL de iyileşme görülmesine yol açabilir (Schwartz ve ark. 2006). Ek olarak, şu ana kadar anlaşılamayan, pek çok hasta ile ilgili faktör bulunmaktadır. Hasta ile ilişkili özelliklerin yanında, seçim önyargısına bağlı kaçırılan veriler sonucunda oluşan düşük yanıt oranları durumu da QOL değerlendirilmesinde bir metodolojik konu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu önyargı potansiyelini kantifiye etmek çok zordur. Çünkü, hastaların sağlık problemleri nedeni ile ya da random olarak anket formuna dönmediklerini saptamak mümkün değildir. Başka bir konu ise, daha çok prostat kanserine özgüdür. Çünkü hastaların çoğu yaşlıdır ve bu popülasyonda kanser tedavisi almasa bile komorbiditeler nedeni ile azalamış QOL seyrek değildir (Goineau ve ark. 2013). Dahası, düzgün bir şekilde değerlendirilmiş verilerin yorumlanması da ayrıca bir takım belirsizlikler içermektedir. Çünkü, verilerin yorumlanması için kullanılan uygun enstrümanların gelişimi hala devam eden bir süreçtir. Yukarıda da tartışıldığı gibi, klinik olarak ilişkili QOL değişiklikleri; HRQOL'de, EBRT ile ilişkili yan etkiler için daha önce uygun bulunmayan interferansların tanımlanmasına yol açmıştır (Schaake ve ark. 2014). Daha istatistiksel konular, lokalize prostat kanseri olan hastalarda definitif radyoterapinin ciddi yan etkilerinin düşük insidans ve prevalansı nedeni ile, bir etki içermektedir. Çalışmalar, çoğunlukla HRQOL'de geç etkilerin anlamlı etkisini göstermekte istatistiksel bir güce sahip olmayabilir. Bu durum, Schaake ve arkadaşlarının çalışmasında (2014) belirtilmiştir. Çalışmalarındaki fekal inkontinansın düşük insidansından dolayı, hastanın günlük aktivitelerini etkileyen bu semptom HRQOL ile korele olmamıştır.

6 Özet

Cerrahinin, yeni radyoterapi tekniklerinin (IGRT/IMRT/konformal brakiterapi), aktif sürveyansın toksisite üzerinde etkilerini karşılaştıran, yeterli takip yapılmış prospektif randomize çalışmaların eksikliği ve özellikle HRQOL, yanıtlanmamış pek çok soru bırakmaktadır. Tedavi sonrası ortanca yaşam beklentisinin 13,8 yıl olması (Walz ve ark. 2007) nedeni ile, HRQOL ve semptomların geçerli ve prospektif olarak 10 yıllık bir takiple incelenmesinin, prostat kanseri tanısı ile yaşayan erkelerin deneyimlerini anlamak için gerekli gibi görülmektedir. Bununla birlikte, olası komplikasyon riskleri ve HRQOL bozulmaları, hastanın beklenen yaşam süresindeki nüks riskine karşı dikkatlice tartılmalıdır. Yüksek doz radyoterapi için, IMRT teknikleri kullanılabilinir. Çünkü, IMRT' de; doz eskalasyonu ile, geç etkilerde ciddi bir artış olmaksızın ve hastanın HRQOL'i bozulmaksızın tedavinin

sürdürülebileceği gösterilmiştir. Yaşam kalitesi araştırmaları göz önüne alındığında; hasta ile ilişkili özelliklerin ve davranışların anlaşılabilmesi ve bunun tedavi sonrası HRQOL üzerindeki etkisi ve HRQOL ölçümü yapan yeni enstrümanların algılanması, üzerinde çalışmaya değer konulardır.

Kaynaklar

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85:365–376

Al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK et al (2004) Dose to the anal sphincter region and risk of fecal leakage. Acta Oncol 43:117–118

Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ et al (2011) Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results of the Dutch randomized dose-escalation trial (CKTO 96-10 trial). Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1004–1012

Albert M, Song JS, Schultz D et al (2008) Defining the rectal dose constraint for permanent radioactive seed implantation of the prostate. Urol oncol 26:147–152

Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z et al (2011) Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 117:1429–1437

Antonakopoulos GN, Hicks RM, Berry RJ (1984) The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. J Pathol 143:103–116

Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S et al (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC study group on quality of life. Eur J Cancer 30A:635–642

Berndtsson I, Lennernas B, Hulten L (2002) Anorectal function after modern conformal radiation therapy for prostate cancer: a pilot study. Tech coloproctol 6:101–104

Birkhahn M, Penson DF, Cai J et al (2011) Long-term outcome in patients with a Gleason score ≤6 prostate cancer treated by radical prostatectomy. BJU Int 108:660–664

Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tollesson E et al (1994) Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC quality of life study group. Acta Oncol 33:879–885

Buchi KN, Dixon JA (1987) Argon laser treatment of hemorrhagic radiation proctitis. Gastrointest endosc 33:27–30

Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A et al (2008) Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:330–337

Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR et al (2008) Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72:134–143

Cocks K, King MT, Velikova G et al (2012) Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire core 30. Eur J Cancer 48:1713–1721

Cocks K, King MT, Velikova G et al (2011) Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European organisation for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30. J Clin Oncol 29:89–96

Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:1341–1346

D'amico AV, Manola J, Mcmahon E et al (2006) A prospective evaluation of rectal bleeding after dose-escalated three-dimensional conformal radiation therapy using an intrarectal balloon for prostate gland localization and immobilization. Urology 67:780–784

D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280:969–974

Dasilva AF, Tuch DS, Wiegell MR et al (2003) A primer on diffusion tensor imaging of anatomical substructures. Neurosurg Focus 15:E4

Donner CS (1998) Pathophysiology and therapy of chronic radiation-induced injury to the colon. Dig Dis 16:253–261

Esper P, Mo F, Chodak G et al (1997) Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology 50:920–928

Fellin G, Fiorino C, Rancati T et al (2009) Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. Radiother Oncol 93:197–202

Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V et al (2002) Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. Radiother Oncol 64:1–12

Fiorino C, Fellin G, Rancati T et al (2008) Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:1130–1137

Fiorino C, Rancati T, Valdagni R (2009) Predictive models of toxicity in external radiotherapy: dosimetric issues. Cancer 115:3135–3140

Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C et al (2003) Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:953–962

Fossa SD, Woehre H, Kurth KH et al (1997) Influence of urological morbidity on quality of life in patients with prostate cancer. Eur Urol 31(Suppl 3):3–8

Gandhi SK, Salmon JW, Zhao SZ et al (2001) Psychometric evaluation of the 12-item short-form health survey (SF-12) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis clinical trials. Clin Ther 23:1080–1098

Garg AK, Mai WY, Mcgary JE et al (2006) Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:1294–1305

Geinitz H, Thamm R, Scholz C et al (2010) Longitudinal analysis of quality of life in patients receiving conformal radiation therapy for prostate cancer. Strahlenther Onkol 186:46–52

Gelblum DY, Potters L (2000) Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:119–124

Georgiou A, Grigsby PW, Perez CA (1993) Radiation induced lumbosacral plexopathy in gynecologic tumors: clinical findings and dosimetric analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:479–482

Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO et al (1983) The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients. Q J Med 52:40–53

Goineau A, Marchand V, Rigaud J et al (2013) Prospective evaluation of quality of life 54 months after high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Radiat Oncol 8:53

Goldner G, Potter R, Kranz A et al (2011) Healing of late endoscopic changes in the rectum between 12 and 65 months after external beam radiotherapy. Strahlenther Onkol 187:202–205

Gore JL, Kwan L, Lee SP et al (2009) Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. J Natl Cancer Inst 101:888–892

Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Hart GA et al (2005) Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1011–1018

Hoeller U, Tribius S, Kuhlmey A et al (2003) Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55:1013–1018

Holzner B, Bode RK, Hahn EA et al (2006) Equating EORTC QLQ-C30 and FACT-G scores and its use in oncological research. Eur J Cancer 42:3169–3177

Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ et al (2013) Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomised trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 25: 321–327

Huang EH, Pollack A, Levy L et al (2002) Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54:1314–1321

Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF (2010) Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. J Urol 183:2206–2212

Iglicki F, Coffin B, Ille O et al (1996) Fecal incontinence after pelvic radiotherapy: evidences for a lumbosacral plexopathy. Report of a case. Dis Colon Rectum 39:465–467

Jenkinson C, Chandola T, Coulter A et al (2001) An assessment of the construct validity of the SF-12 summary scores across ethnic groups. J Publ Health Med 23:187–194

Jereczek-Fossa BA, Santoro L, Zerini D et al (2013) Image guided hypofractionated radiotherapy and quality of life for localized prostate cancer: prospective longitudinal study in 337 patients. J Urol 189:2099–2103

Kaassis M, Oberti E, Burtin P et al (2000) Argon plasma coagulation for the treatment of hemorrhagic radiation proctitis. Endoscopy 32:673–676

Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA et al (2001) Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. Am J Gastroenterol 96:1080–1084

Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC et al (1999) Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. Dig Dis Sci 44:973–978

Kushwaha RS, Hayne D, Vaizey CJ et al (2003) Physiologic changes of the anorectum after pelvic radiotherapy for the treatment of prostate and bladder cancer. Dis Colon Rectum 46:1182–1188

Lanciano RM, Martz K, Montana GS et al (1992) Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A Patterns Care Study Cancer 69:2124–2130

Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR et al (1999) Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:735–743

Lim LL, Fisher JD (1999) Use of the 12-item short-form (SF-12) health survey in an Australian heart and stroke population. Qual Life Res Int J Qual Life Aspects of Treat, Care Rehabil 8:1–8

Lips I, Dehnad H, Kruger AB et al (2007) Health-related quality of life in patients with locally advanced prostate cancer after 76 Gy intensity-modulated radiotherapy versus 70 Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:656–661

Lips IM, van Gils CH, van der Heide UA et al (2009) Health-related quality of life 3 years after high-dose intensity-modulated radiotherapy with gold fiducial marker-based position verification. BJU Int 103:762–767

Litwin MS, Hays RD, Fink A et al (1995) Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. JAMA 273:129–135

Marchand V, Bourdin S, Charbonnel C et al (2010) No impairment of quality of life 18 months after high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77:1053–1059

Michalski JM, Gay H, Jackson A et al (2010) Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:S123–S129

Munbodh R, Jackson A, Bauer J et al (2008) Dosimetric and anatomic indicators of late rectal toxicity after high-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Med Phys 35:2137–2150

Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al (1998) Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 16:139–144

Pardo Y, Guedea F, Aguilo F et al (2010) Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. J Clin Oncol 28:4687–4696

Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al (2006a) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24:1990–1996

Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD et al (2006b) Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modeling. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:11–19

Petersen S, Jongen J, Petersen C et al (2007) Radiation-induced sequelae affecting the continence organ: incidence, pathogenesis, and treatment. Dis Colon Rectum 50:1466–1474

Potish RA, Jones TK Jr, Levitt SH (1979) Factors predisposing to radiation-related small-bowel damage. Radiology 132:479–482

Putta S, Andreyev HJ (2005) Faecal incontinence: a late side-effect of pelvic radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 17:469–477

Resnick B, Nahm ES (2001) Reliability and validity testing of the revised 12-item short-form health survey in older adults. J Nurs Meas 9:151–161

Roeloffzen EM, Lips IM, van Gellekom MP et al (2010) Health-related quality of life up to six years after (125) I brachytherapy for early-stage prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:1054–1060

Salyers MP, Bosworth HB, Swanson JW et al (2000) Reliability and validity of the SF-12 health survey among people with severe mental illness. Med Care 38:1141–1150

Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 358:1250–1261

Sasai T, Hiraishi H, Suzuki Y et al (1998) Treatment of chronic post-radiation proctitis with oral administration of sucralfate. Am J Gastroenterol 93:1593–1595

Schaake W, De Groot M, Krijnen WP et al (2013) Quality of life among prostate cancer patients: a prospective longitudinal population-based study. Radiother Oncol 108:299–305

Schaake W, Wiegman EM, De Groot M et al (2014) The impact of gastrointestinal and genitourinary toxicity on health related quality of life among irradiated prostate cancer patients. Radiother Oncol 110:284–290

Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J et al (1998) Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. Qual Life Res Int J Qual Life Aspects Treat, Care Rehabil 7:57–65

Schwartz CE, Bode R, Repucci N et al (2006) The clinical significance of adaptation to changing health: a meta-analysis of response shift. Qual Life Res Int J Qual Life Aspects Treat, Care Rehabil 15:1533–1550

Shinohara N, Maruyama S, Shimizu S et al (2013) Longitudinal comparison of quality of life after real-time tumor-tracking

intensity-modulated radiation therapy and radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. J Radiat Res 54:1095–1101
Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ et al (2000) Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:103–113
Sommers SD, Ramsey SD (1999) A review of quality-of-life evaluations in prostate cancer. Pharmaco Econ 16:127–140
Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI et al (1996) The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol 14:2756–2768
Stewart FA (1986) Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. Br J Cancer Suppl 7:280–291
Stewart FA (1985) The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. Radiother Oncol 4:353–362
Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL et al (2010) Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology 76:1245–1250
Tagkalidis PP, Tjandra JJ (2001) Chronic radiation proctitis. ANZ J Surg 71:230–237
Taieb S, Rolachon A, Cenni JC et al (2001) Effective use of argon plasma coagulation in the treatment of severe radiation proctitis. Dis Colon Rectum 44:1766–1771
Taylor JG, Disario JA, Bjorkman DJ (2000) KTP laser therapy for bleeding from chronic radiation proctopathy. Gastrointest Endosc 52:353–357
Teh BS, Dong L, Mcgary JE et al (2005) Rectal wall sparing by dosimetric effect of rectal balloon used during intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. Med Dosim 30:25–30
Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG (2000) Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. Cancer 89:2085–2091
Tran A, Wallner K, Merrick G et al (2005) Rectal fistulas after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:150–154
Trotti A, Colevas AD, Setser A et al (2003) CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 13:176–181
Vachalec S, Bottomley A, Aaronson N et al (2002) Confusion about European Organisation for research and treatment of cancer quality of life prostate module (EORTC QLQ-PR25): a response. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2:6
van Andel G, Bottomley A, Fossa SD et al (2008) An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. Eur J Cancer 44:2418–2424
van Lin EN, Kristinsson J, Philippens ME et al (2007) Reduced late rectal mucosal changes after prostate three-dimensional conformal radiotherapy with endorectal balloon as observed in repeated endoscopy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:799–811
Vargas C, Martinez A, Kestin LL et al (2005) Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:1297–1308
Varma JS, Smith AN (1986) Anorectal function following colo-anal sleeve anastomosis for chronic radiation injury to the rectum. Br J Surg 73:285–289
Varma JS, Smith AN, Busuttil A (1985) Correlation of clinical and manometric abnormalities of rectal function following chronic radiation injury. Br J Surg 72:875–878
Varma JS, Smith AN, Busuttil A (1986) Function of the anal sphincters after chronic radiation injury. Gut 27:528–533
Viggiano TR, Zighelboim J, Ahlquist DA et al (1993) Endoscopic Nd: YAG laser coagulation of bleeding from radiation proctopathy. Gastrointest Endosc 39:513–517
Vordermark D, Schwab M, Ness-Dourdoumas R et al (2003) Association of anorectal dose-volume histograms and impaired fecal continence after 3D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate. Radiother Oncol 69:209–214
Walz J, Gallina A, Saad F et al (2007) A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol 25:3576–3581
Ware JE Jr, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. Med Care 30:473–483
Waterman FM, Dicker AP (2003) Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 342–353
Wei JT, Dunn RL, Litwin MS et al (2000) Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology 56:899–905
Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 27:2924–2930
Yeoh EK, Russo A, Botten R et al (1998) Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. Gut 43:123–127
Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S et al (1997) Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:327–333
Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al (2002) High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1111–1116
Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M et al (2008) Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:1124–1129
Zimmermann FB, Feldmann HJ (1998) Radiation proctitis. Clinical and pathological manifestations, therapy and prophylaxis of acute and late injurious effects of radiation on the rectal mucosa. Strahlenther Onkol 174(3):85–89

Bölüm III

Doz Eskalasyonu ve Yeni Radyoterapi Teknikleri

Doz Eskalasyonu: Randomize Klinik Çalışmalar Üzerine Bir Güncelleme

Wilfried Budach ve Irina Sackerer

İçindekiler

1 Giriş 89
2 Randomize Doz Eskalasyonu Çalışmaları 90
3 Radyoterapi Dozunun Progresyonsuz Sağkalım Üzerindeki Etkisi 90
4 Radyoterapi Dozunun Gastrointestinal ve Genitoüriner eç Toksisite Üzerindeki Etkisi 92
5 Radyoterapi Dozunun Toplam Sağkalım Üzerindeki Etkisi 92
Kaynaklar 93

Özet

Pek çok çalışmada, klinik ve biyokimyasal hastalıksız sağkalım göz önüne alınarak, doz ve tedavi sonucu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Toplam sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım gibi diğer son noktalar ile ilişki ise hala belirsizdir ve farklı çalışmalarda farklı doz ilişkileri saptanmıştır. Günümüzde, uzun dönem sonuçları yüksek kanıt düzeyi sağlayan, birkaç randomize faz III çalışması yakın yıllarda yayınlanmıştır.

1 Giriş

Son on yıl içinde prostat kanseri insidansı tüm endrüstrileşmiş ülkelerde artmıştır. Eksternal beam radyoterapi küratif tedavi seçeneklerinden birisi olarak kabul edilmiştir. Son on yılda yayınlanan birkaç tek merkezli ve kohort çalışmalarında, klinik ve biyokimyasal hastalıksız sağkalım ve aynı zamanda tedavi ile ilişkili gastrointestinal ve genitoüriner toksitede bir doz-yanıt ilişkisinin olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise, ayrıca, toplam sağkalım ile ilişkili de bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir.

3D konformal tekniklerini, yoğunlukla modüle radyoterapiyi ve görüntü kılavuzluğunu kullanan konformal radyoterapideki modern teknolojinin hızlı gelişimi; daha etkin ve yeterli yaklaşımların gelişimini sağlamıştır. Bu da, kabul edilebilir yan etkilerle birlikte, daha fazla radyasyon dozunun verilebilmesine ve tedavinin daha iyi kontrol edilebilmesine olanak tanımıştır.

Ancak, prostata verilen radyoterapi dozlarının artırılarak güvenle 74 Gy üzerine verilebilmesini sağlayan, modern tekniklerle tedavi edilen hastalarda daha iyi sonuçların alındığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, çoğu çalışmada klinik ve biyokimyasal hastalıksız sağkalım göz önüne alınarak doz ile tedavi sonuçları arasındaki iliş-

Çıkar çatışması: yok.

W. Budach
Medical Faculty, Department of Radiation Oncology, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany

I. Sackerer (✉)
Department of Radiation Oncology, Medical Faculty, Technical University of Munich, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str 22, 81675 Munich, Germany
e-mail: irina.sackerer@mri.tum.de

Tablo 1 Eksternal beam perkütan radyoterapiyi kullanan yayınlanmış randomize doz eskalasyon çalışmaları

Çalışma/güncelleme	*n*	Risk	Gruplar (%)	Doz	Tedavi yöntemi	Son nokta	Hormonal tedavi
Boston Zietman ve ark. (2010)	393	Düşük Orta derece Yüksek	58 37 5	70.2 Gy karşılık 79.2 Gy	3D 50.4 Gy/1.8 Gy + proton boost	FFF 10 y BF ASTRO Phoenix	yok
MD Anderson Kuban ve ark. (2008)	301	Düşük Orta derece Yüksek	20 46 34	70 Gy karşılık 78 Gy	3D 46 Gy/2.0 Gy + Boost	FFF 8 y. BF ASTRO	yok
Dutch Al-Mamgani ve ark. (2011)	669	Düşük Orta derece Yüksek	18 27 55	68 Gy karşılık 78 Gy	3D 50/Gy2.0 Gy + Boost	FFF 7 y. BF ASTRO Phoenix	6 ay-3 yıl
MRC Dearnaley ve ark. (2007)	843	Düşük Orta derece Yüksek	24 32 44	64 Gy karşılık 74 Gy	3 D 64 Gy/2.0 Gy + Boost	FFF 5y. BF nadir + 2 ng/ml	~6 ay
RMH Dearnaley ve ark. (2005)	126	Düşük Orta derece Yüksek	18 72 10	64 Gy karşılık 74 Gy	3D 64 Gy/2.0 Gy + Boost	FFF 5y. BF nadir + 2 ng/	~6 ay

FFF freedom from biochemical or clinical failure (Biyokimyasal ya da klinik başarısızlıktan bağımsızlık), BF biochemical failure (Biyokimyasal başarısızlık); ASTRO (American Society for Radiation Oncology tanımının baş harfleri) prostat kanserinde radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks tanımlaması (serum PSA düzeyinde 3 ardışık artış); Phoenix: RTOG-ASTRO Phoenix Uzlaşı Konferansına göre başarısızlık (Nadirin 2 ng/ml üzerinde PSA artışı)

ki araştırılsa da, toplam sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım gibi diğer son noktalar ile ilgili ilişki hala belirsizdir ve farklı çalışmalarda farklı doz ilişkileri bildirilmiştir. Günümüzde, uzun dönem sonuçları yüksek kanıt düzeyi sağlayan, birkaç randomize faz III çalışması yakın yıllarda yayınlanmıştır.

2 Randomize Doz Eskalasyonu Çalışmaları

Uzun dönem sonuçları yüksek derecede kanıt sağlayan ve toplam 2332 hastayı içeren, beş randomize ve doz-eskale edilmiş faz III çalışması 2005 ve 2010 yılları arasında yayınlanmıştır (Tablo 1).

3 Radyoterapi Dozunun Progresyonsuz Sağkalım Üzerindeki Etkisi

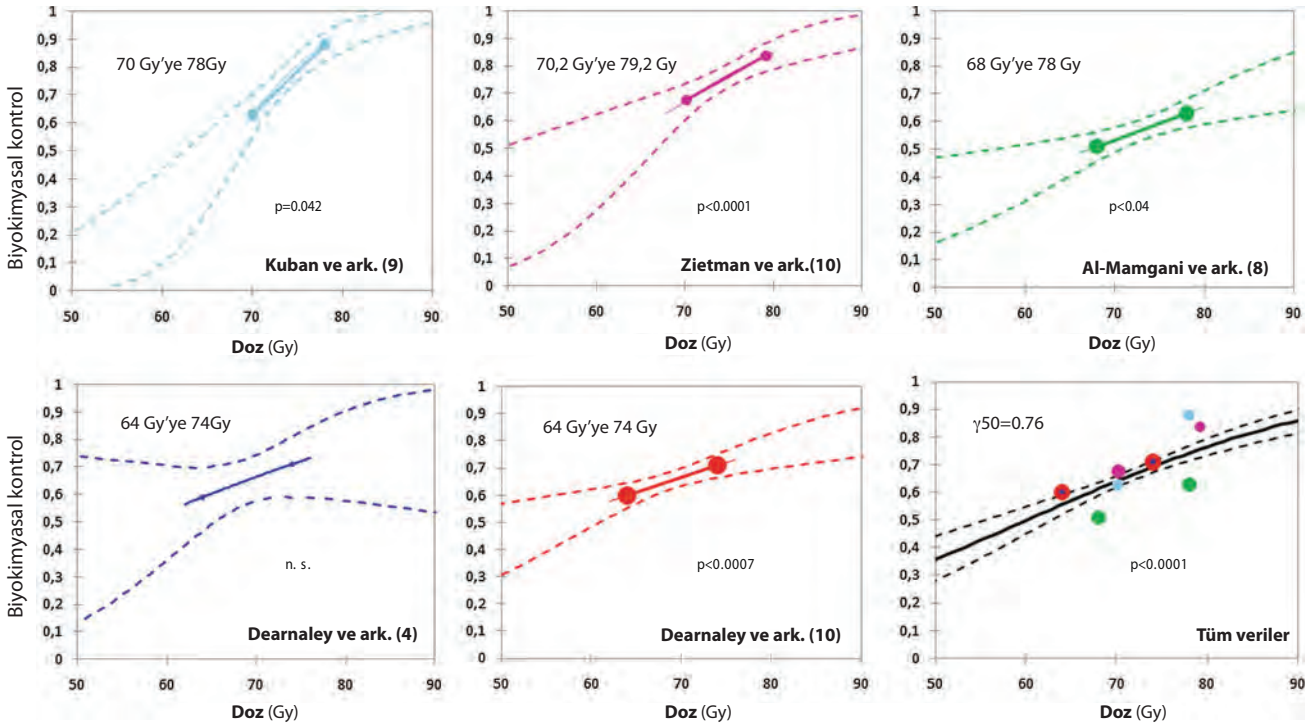
2005 ile 2010 yılları arasında yayınlanan beş randomize çalışmanın uzun dönemli verilerinde, lokalize prostat adenokarsinomu bulunan hastaların tedavisinde yüksek doz radyoterapinin avantajı ortaya konulmıuştur (Şekil 1)[1]

Dearnaley ve arkadaşları (2005), Royal Marsden NHD Trust and Institute of Cancer Research'ün faz III doz eskalasyonu pilot çalışmasının sonuçlarını yayınlamışlardır. Lokalize prostat kanseri bulunan (T1-T3b) toplam 126 erkek, 1995-1997 yılları arasında, başlangıçta verilen 3-6 aylık androjen supresyonu tedavisinden sonra 64 Gy tedaviye 10 Gy bir boost eklenen ve eklenmeyen olarak (64 ve 74 Gy kolları) randomize edilmişlerdir. Sonuçlar, 74 Gy kolunda, 64 Gy kolu ile karşılaştırıldığında, Psa başarısızlığından bağımsızlığın daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak, 71 Gy kolunda %71 ve 64 Gy kolunda %59 olan 5 yıllık aktüeryal kontrol oranları konvansiyonel istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmamıştır (p=0,10). Randomize gruplar arasında hormon tedavisine tekrar başlama zamanında bir farklılık gözlenmemiştir (her bir grupta 5 yıllık aktüeryal oran %15-16).

Lokalize prostat kanseri bulunan (T1-T3a, PSA <50 nag/mL) 843 erkeğin incelendiği takibeden Medical Research Counsil (MRC) RT01 çalışmasında, hastalar random olarak eskale edilmiş doz (74 Gy, n=422) ve standart doz (64 Gy, n=421) konformal radyoterapi gruplarına eklenmişler ve sonuçlar Dearnaley ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (2007). Ortanca 63 aylık bir takip sonrasında, 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (bPFS- biochemical progression free survival) eskale grupta %71 ve standart grupta %60 olarak bulunmuştur (p=0,0007). Altgrup analizinde, risk gruplarına göre biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda etkinin heterojenitesi saptanamamıştır. Bu analizlerin hiçbirisi bu risk gruplarının hiçbirinde eskale doz tedavisinin az ya da çok faydasını göstermemiştir. Beş yılın sonunda standart ve eskale edilmiş gruplarda biyokimyasal progresyonsuz sağkalım; sırasıyla düşük risk gruplarında %79 ve %85, orta risk grubunda %70 ve %79 , yüksek risk grubunda %43 ve %57 olarak saptanmıştır. Klinik progresyonsuz sağkalım (p=0,064), lokal kontrol (p=0,16)'i kurtarma androjen supresyonundan bağımsızlık (p=0,12) ve metastazsız sağkalım (p=0,21) için anlamlı bir etki tespit edilmemiştir.

Al-Mamgani ve arkadaşları (2008), 1997 ile 2003 arasında, prostat kanseri için Dutch doz eskalasyon çalışmasının ana-

[1]W.Budach'ın meta analizi. Her bir çalışmada XLmTAT® dan "Doz Etkisi Analiz Modülü" ("Dose Effect Analysis Module") kullanılarak %95 güven aralığı hesaplanmıştır.



Şekil 1 Prostat kanserinde yapılan randomize çalışmalarda doz-yanıt eğrileri; kırık hatlar %95 güven aralığıdır (hasta sayıları ve dozlar yayınlardan alınmıştır, sansürlenmiş vakalar için bir düzeltme yapılabilir. Böylece, güven aralıkları biraz daha dar düşünülebilir)

lizini yayınladılar. Lokalize prostat kanseri bulunan (T1-T4, PSA<60 ng/mL) toplam 669 hasta, randomize bir şekilde 68 ya da 78 Gy tedavi alacak şekilde iki gruba ayrıldılar. Medyan 70 aylık bir takip sonrasında, ASTRO tanımlamaları kullanılarak, biyokimyasal ya da klinik başarısızlıktan bağımsızlık (FFF)78 Gy kolunda 68Gy koluna göre anlamlı olarak daha iyi olarak bulunmuştur (7 yıllık FFF oranı, sırasıyla %54 ve %47, p=0,04). Phoenix tanımlamasının kullanıldığı FFF de de, 78Gy kolunda, 68Gy koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (7 yıllık FFF oranı, sırasıyla %56 ve %45, p=0,003). Ancak, klinik başarısızlıktan bağımsızlıkta ise yüksek ve düşük doz kollarında bir fark saptanamamıştır (7 yılda %70' %68, p=0,68).

1993 ve 1998 yılları arasında, M.D. Anderson Kanser Merkezi (M.D. Anderson Cancer Centre [MDA]), lokalize prostat kanseri olan (T1-T3) 301 hastanın katıldığı bir faz III doz eskalasyon çalışmasında 70 Gy ve 78 Gy kullanmışlardır (Pollack ve ark. 2002, 2004; Kubvan ve ark. 2003). Ortanca 8,7 yıllık bir takip süresi sonrasında, uzun dönem sonuçları 2008'de Kuban ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve tüm hastalarda zamanla artan oranda 78Gy kolunda (%78)ASTRO tanımlaması kullanılarak 70 Gy (%59) koluna göre daha iyi FFF olduğu gösterilmiştir (p=0,004). Bir alt grup analizinde, başlangıç PSA düzeyi >10 ng/mL olanlarda (8 yılda %78' e % 39, p=0,001) daha büyük fayda gözlenmiştir. Doz eskale edilen kolda klinik başarısızlık oranı anlamlı düzeyde azalmıştır (%7'ye %15, p=0,014).

Zietman ve arkadaşları (2010), PROG95-09 randomize çalışmasından bir güncelleme yayınlamışlardır. Bu çalışmaya erken evre prostat kanseri (T1-T2b, PSA ≤15 ng/mL) bulunan ve toplam 70,2 Gy ya da 79,2 Gy doz verilip 1996 ile 1999 arasında proton ve foton beam ile tedavi edilen toplam 393 erkek dahil edilmiştir (Peeters ve ark.2006; Zietman ve ark. 2005). Ortanca takip süresi 8,9 yıldır. 10 yıllık ASTRO biyokimyasal başarısızlık (biochemical failure)BF) oranları konvansiyonel doz için %32,4 ve yüksek doz radyoterapi için %16,7 olarak saptanmıştır (p=0,0001). Yüksek doz radyoterapi alan erkeklerde lokal başarısızlık oranı anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur (p<0,0001). Bu fark, sadece düşük risk hastalık (n=227, toplam popülasyonun %58'i) ASTRO BF için incelendiğinde ortaya çıkmıştır: konvansiyonel için %28,2 ve yüksek doz için %7,1 (p=0,0001). Orta derecede riskli hastalar için de aynı yönde kuvvetli bir eğilim bulunmaktadır (n=111; toplam kohortun %37'si; %42,1'e %30.4). Hastaların yüzde on birinde sonunda androjen deprivasyonu gerekmiştir. Çünkü, yüksek dozla karşılaştırıldığında, konvansiyonel dozda nüks %6 dır (p=0,047).

Özet olarak, doz eskalasyonu; hormonal tedavinin varlığında bile, biyokimyasal ve klinik başarısızlıktan bağımsızlıkta anlamlı olarak iyileşme sağlamaktadır. Alt grup analizinde, tüm risk grupları doz eskalasyonundan benzer fayda görmüşlerdir.

Tablo 2 Doz eskalasyonu çalışmalarında Gastrointestinal (GI) ve genitoüriner (GU) geç toksisite (RTOG evre ≥ 2)

Çalışma	*Doz (Gy)*	*n*	Analiz zamanı	Ortanca takip (yıl)	GI Yüksek doza düşük doz	GU Yüksek doza düşük doz
M.D. Anderson	70'e 78	301	Kümülatif 10. yılda	8,7	%26'ya %13 P=0,013	%13'e %8 (ns)
Boston PROG 95-09	70,2'ye 79.2	393	Kümülatif 10. yılda	8,9	%24'e %13 P=0,09	%29'a %25 (ns)
Dutch NKI	68' e 78	669	Kümülatif 7.yılda	5,8	%35' e %25 P=0.04	%41'e %40 (ns)
MRC RT01	64' e 74	843	Kümülatif 5. yılda	5,3	%33' e %24 P=0.005	%11'e %8 (ns)
RMH pilot	64'e 74	126	Kümülatif 2. yılda	6,2	%18 e %11 P=0,02	%13'e %8 (ns)

4 Radyoterapi Dozunun Gastrointestinal ve Genitoüriner Geç Toksisite Üzerindeki Etkisi

Tüm randomize doz eskalasyonu çalışmalarında, RTOG Grad ≥2 bağırsak toksisitesinin ve özellikle rektal kanamanın, 5 yıllık bir takip sonucunda daha yüksek doz kollarında artmış riskinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin, MDA çalışmasında, evre 2 ya da daha yüksek gastrointestinal (Gİ) toksisite, doz eskalasyonu yapılan grupta iki kat daha fazla gözlenmiştir. Ancak, evre 2 ya da daha yüksek genitorüriner (GU) toksisite ortanı daha az ve istatistiksle olarak farksız olarak saptanmıştır (Kuban ve ark. 2008).

Boston çalışmasında, çalışmanın yüksek doz kolunda, evre ≥2 geç rektal morbiditede hafif bir artış gözlenirken; evre ≥3 toksisite oranlarında bir fark saptanamamıştır. MDA sonuçlarına benzer bir şeklide, evre ≥2 GU geç toksisitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Zietman ve ark. 2010).

Dutch çalışmasında, konvensiyonel ve doz eskalasyon gruplarında, evre 2 ya da daha yüksek geç genitoüriner toksisitede bir fark gözlenmemiştir (Al-Mamgani ve ark. 2008,2011). Ancak, evre 2 ya da daha yüksek geç gastrointestinal toksisitenin kümülatif insidansı 78 Gy kolunda, 68 Gy ile karşılaştırıldığında, artmıştır.

MRC RT01 çalışmasında (Dearnaley ve ark. 2007), tedavinin başlangıcının 5. yılında, doz eskale edilen grupta RTOG evre ≥2 bağırsak toksisitesinde anlamlı bir artış gösterilmiştir. Bu çalışmada, RTOG evre ≥2 toksisitede artış ile birlikte geç mesane toksisitesinde de hafif bir artış bildirilmiştir.

Royal Marsden pilot çalışmasında, randomizasyondan 2 yıl sonra, 74 Gy alan grupta geç bağırsak yan etkileri (RTPG ≥2) daha sık gözlenmiştir (Dearnaley ve ark. 2005). Geç mesane yan etkilerinde, RTOG skorlama sistemi kullanılarak, randomize gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Açıkça; biyolojik ve klinik progresyonsuz sağkalım göz önüne alındığında, yüksek doz radyasyon, klinik olarak kayda değer görülmektedir. Ancak, uzun dönem yan etkilerin insidansında bir artışa mal olmaktadır. 3D-tedavi planlaması kullanılarak yapılan doz eskalasyonu, gastrointestinal ve genitoüriner toksisitede anlamlı ama orta derecede artışla sonuçlanmaktadır (Tablo 2).

5 Radyoterapi Dozunun Toplam Sağkalım Üzerindeki Etkisi

Günümüze kadar, daha yüksek dozların faydası, esas olarak biyokimyasal progresyon oranları için gösterilmiştir. Prostat kanserinin çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülmesi ve diğer ölüm nedenleri ile yarışması ve hastaların çoğunun agresif hastalığa sahip olmaması nedeni ile, randomize çalışmalarda bile toplam sağkalım avantajını kanıtlamak çok güçtür.

Henüz, randomize çalışmaların tamamında, doz eskalasyonu ile tedavi edilen hastalarda toplam sağkalım üzerine bir fayda gözlenmemiştir. RMH pilot çalışmasında (Deamaley ve ark., 2005), 64 Gy alan grupta her dokuz erkekten yedisi prostat kanserinden ölmüştür. MRC RT01 çalışmasında (Deamaley ve ark. 2007) her iki tedavi kolunda 7 yıllık toplam sağkalım oranları %75 olarak bulunmuştur (p=0,45). Ancak, her iki çalışma da bu son nokta için düşük güçtedir. Dahası, tedavi kolları arasında toplam sağkalım konusunda bir fark, ne Dutch (Al-Mamgani ve ark. 2010) çalışmasında (7 yılda %75'e %75, p=0.45) ne de Boston (Zietman ve ark. 2010) çalışmasında (10 yılda %78,4' e %83,4, p=0,41) gözlenmiştir.

MDA çalışmasında, 8 yıllık takip sonrasında, doz eskale edilen kolda, tüm tedavi kolunda ya da herhangi bir alt kolda sağkalım avantajı gösterilememiştir. Kuban ve arkadaşları (2011), yakın zamanda, aktüel bir sağkalım güncellemesi yayınlamışlardır. Doz eskale edilen grupta, 78 Gy alanlarda 10 yıllık sağkalımın biraz daha yüksek olduğunu göstermişler, ancak,

bu durum anlamlı bulunmamıştır. Tedavi sırasında 70 yaşın altında olan hastalar, 70 Gy verildiğinde, diğer sebeplere göre üç kat daha sıklıkla prostat kanserinden ölmüşlerdir. Ancak, 78 Gy alanlar daha sık olarak diğer sebeplerden ölmüşlerdir. 70 yaşında ya da daha yüksek yaşta olan ve 70 Gy verilen hastalar diğer nedenler kadar eşit sıklıkta prostat kanserinden ölmüşlerdir ve 78 Gy alanlar ise toplam 10 yıllık takipte asla prostat kanserinden ölmemişlerdir. Prostat kanserinden ölümü öngörebilen faktörler; tedavi öncesi >10,5 ng/mL PSA değeri, Gleason skorunun 9 ve 10 olması, radyoterapinin 2,6 yılı içinde nüks ve nüks sırasında ikileme zamanının <3,6 ay olması bulunmaktadır.

Bu çalışmada; doz eskalasyonu, prostat kanserinden ölümde biraz daha azalma yapsa da toplam sağkalıma faydası gösterilememiştir.

Prostat kanserine özgü mortalitede, radyoterapinin etkisini desteklemek için, uzatılmış takipli daha prospektif çalışmalara ve dahası, hastalığa özgü sağkalım için bir son nokta saptanmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD et al (2008) Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostata cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72:980–988

Al-Mamgani A, van Putten WLJ, van der Wielen GJ et al (2011) Dose escalation and quality of life in patients with localized prostata cancer treated with radiotherapy: long term results of the Dutch dose-escalation trial (CKTO 96-10 trial). Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1004–1012

Dearnaley DP, Hall E, Lowrence D et al (2005) Phase II pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. Br J Cancer 92:488–498

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: First results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8:475–487

Kuban DA, Thames HD, Levy LB et al (2003) Long-term multi-institutional analysis of stage T1–T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:915–927

Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al (2008) Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:67–75

Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al (2011) Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1310–1317

Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24:1990–1999

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson Phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1097–1116

Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM et al (2004) Prostate cancer radiotherapy dose response: an update of the Fox Chase experience. J Urol 171:1132–1145

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD et al (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 294:1233–1240

Zietman AL, Bae K, Slater JD et al (2010) 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 28:1106–1111

Klinik Olarak Lokalize Prostat Kanserinde Yoğunluk-Ayarlı Radyoterapi

Marisa A. Kollmeier ve Michael J. Zelefsky

İçindekiler

1 Giriş 95
2 Hasta Seçimi 96
3 Doz Arttırımı 96
4 IMRT Tedavi Planlama ve Uygulama Teknikleri 97
4.1 IMRT Tedavi Planlaması 98
4.2 IMRT Tedavi Uygulaması 98
4.3 IMRT'nin Dezavantajları 100
5 IMRT Sekeli: Akut ve Geç Toksisite 100
5.1 Üriner Sekel 100
5.2 Gastrointestinal Sekel 101
5.3 Erektil Sekel 101
6 Sonuç 101
Kaynaklar 101

M. A. Kollmeier (✉) _ M. J. Zelefsky
Department of Radiation Oncology,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
1275 York Ave, Box 22 New York,
NY 10021, USA
e-mail: kollmeiM@mskcc.org

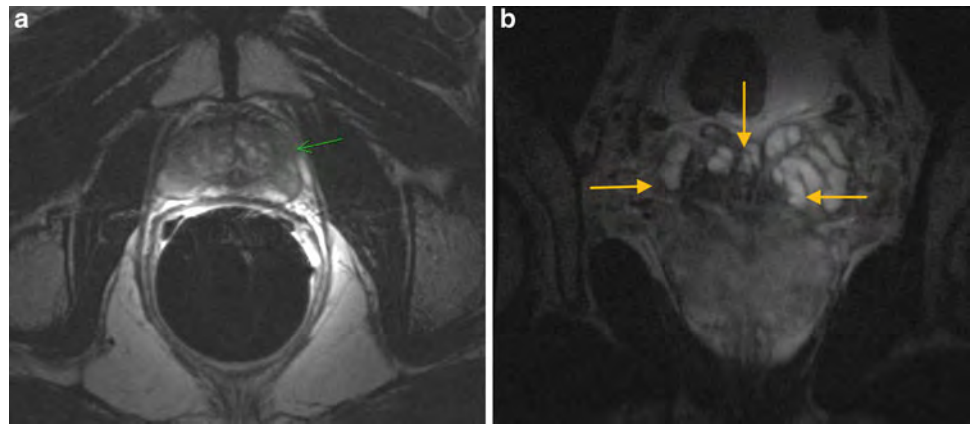
Özet

Bu bölümün hedefi, klinik olarak lokalize prostat kanserinin tedavisinde yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity-modulated radiation therapy-IMRT) rolünü tartışmaktır. Bu tedavi yöntemi için hasta seçiminin önemli yönlerini gözden geçirip, doz arttımı ile ilgili yayınları tartıştık. Ek olarak, tedavi teknikleri ve uygulanması ile ilgili kapsamlı bir derleme sunulmuştur. Son olarak da, IMRT ile ilişkili potansiyel akut ve geç toksisiteler tartışılmıştır.

1 Giriş

Prostat kanseri insidansı, dünya çapında çoğu gelişmiş ülkede artmaktadır ve günümüzde ikinci en sık rastlanan ve altıncı en sık ölüme neden olan kanser tipidir (Center ve ark. 2012). Sevindirici olan ise, bu ülkelerin çoğunda, PSA taraması ile hastalığın erken saptanmasına bağlı olarak prostat kanserine bağlı mortalite azalmakta ya da stabil kalmaktadır. Günümüzde, klinik olarak lokalize hastalığı bulunan prostat kanserli hastalara, radikal prostatektomi, interstisyel brakiterapi ve eksternal radyoterapi gibi çok çeşitli tedavi seçenekleri sunulabilmektedir. Bu yöntemler içinde de ayrıca artan seçenekler mevcuttur. Günümüzde, bir stratejinin diğerinden üstünlüğünü gösteren randomize veri bulunmamaktadır. Böylece, hastalar, yaşam kalitesi sonuçlarındaki farklılıklara göre tedavileri seçmek durumunda kalmaktadırlar. Eksternal radyoterapi (EBRT), en yaygın olarak kullanılan tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) klinik kullanıma 1990'ların ortalarında sunulmuştur ve günümüzde ABD' de prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan radyoterapi tekniği olmuştur (Nguyen ve ark. 2011). IMRT'nin yaygın bir şekilde kullanılmasının nedeni, 3 boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT, 3D conformal radiation therapy) gibi daha konvansiyonel tekniklerle karşılaştırıldığında, çevre normal dokuları koruyup prostata daha yüksek tedavi dozlarının verilebilmesini sağlamasıdır. Daha yük-



Şekil 1 Aksiyel görüntüde kapsül dışına yayılımı (yeşil ok) (a) ve koronal görüntüde seminal vezikül invazyonunu (b) gösteren manyetik rezonans görüntüleme (portakal rengi oklar) (MRI).

sek radyasyon dozlarının optimal tedavi sonuçlarını sağladığı çok iyi bir şekilde ortaya konulduğu için, bu kritik önemi olan bir konudur (Beckendorf ve ark. 2011; Cesaretti ve ark. 2007; Kuban ve ark. 2008; Peeters ve ark. 2006; Zietman ve ark. 2010). IMRT'nin kullanımı, ≥80Gy dozlarda, normal doku dozlarının azaltılması, özellikle de radyasyon proktiti riskinin en aza indirilmesi için özellikle önemlidir (Zelefsky ve ark. 2000). Görüntü kılavuzluğu altında uygulanan teknikler, tedavi duyarlılığın geliştirilmesine ve IMRT'nin etkinliğine katkıda bulunmuşlardır. Bu konu bir sonraki bölümde anlatılacaktır.

Bu bölümde, IMRT tedavi planlaması ve uygulama metodları gözden geçirilecektir. Ayrıca, IMRT ile ilişkili uzun dönem tedavi sonuçları ve olası akut ve uzun dönem toksisiteler de tanımlanacaktır. Son olarak da, yeniliklerden bahsedilecektir.

2 Hasta Seçimi

IMRT kullanılarak uygulanan eksternal radyoterapi için uygun adayları seçmek, hasta sonuçlarını optimize etmek için önemlidir. Tedavi öncesinde; lokal hastalığın uzanımını (kapsül dışına uzanım, seminal vezikül invazyonu ya da lenf nodu yayılımı) görmek için, mümkünse 3 Tesla cihaz kullanılarak ya da endorektal koil ile, prostatın manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) yapılmaktadır (Şekil 1). Bu bilgi, tedavi planlanırken hedef hacimlerin tanımlanması için yararlıdır. Ek olarak, prostat hacmi gibi önemli bir bilgi de değerlendirilebilir. Çok büyük prostat hacmi olan hastalar için, özellikle küçük mesane hacmi de varsa, tedavi planlamasında mesane için dozimetrik kısıtlamalar aşılabilir. Bu gibi durumlarda, prostat hacmini küçültmek ve hedef ve normal dokulardaki doz dağılımını optimize etmek için neoadjuvan sitoredüktif hormon tedavisi yararlı olabilir. Kapsül dışına yayılım ya da seminal vezikül invazyonu durumlarında planlama hedef hacim (Planning target volume-PTV) genişletilebilir, uygun olduğunda pelvik lenf nodları da dahil edilebilir.

Bazı hastalar EBRT için optimal aday olmayabilirler ve başka tedavi yöntemleri daha uygun olabilir. Bu hastalara bir örnek bilateral kalça protezi olup, protezin yarattığı artefakt nedeniyle teknik olarak BT temelli tedavi planlamasının sorunlu olduğu hastalardır. Bu durumlarda, daha az artefaktla daha iyi bir hedef belirlenebilmesi için, MRI temelli simülasyon ya da BT-MRI füzyon teknikleri kullanılabilir. Alternatif olarak, prostatın daha net görüntülenebildiği ultrason kılavuzluğunda brakiterapi seçilebilir. EBRT planlamasında, prostata yeterli tedavi dozunun verilebilmesi ve bağırsak ve mesaneye verilen dozun minimalize edilmesi kritik bir durumdur. Prostat hedef hacmine aşırı yakın ince barsağı bulunan hastalar ya da rektal kanser ve ya testis seminomu gibi prostat kanseri dışında bir nedenle daha önce pelvik bölgeye radyoterapi alanlar, eksternal radyoterapi ile güvenli bir şekilde tümör öldürücü dozu alamayabilirler ve brakiterapi gibi alternatif yöntemlerden daha fazla fayda görebilirler.

3 Doz Arttırımı

Prostat kanserinde EBRT kullanılması 1980'lerin ortalarından beri dramatik bir şekilde gelişmiştir. Geleneksel olarak, alan sınırları, pelvik lenf nodları, prostat ve seminal vezikülleri içerecek şekilde kemikler ile belirlenmekteydi (aynı zamanda 4-alan "kutu" tekniği adı verilmektedir- 4-field "box" technique). Bu alanlar kullanıldığında, büyük miktarlarda normal doku da radyasyona maruz kalmaktaydı. Bu da, prostata güvenli bir şekilde uygulanabilecek dozu 64 ila 70 Gy arasında sınırlamaktaydı ve bunun üzerindeki dozlarda özellikle bağırsak ve rektumda ciddi morbidite riski bulunmaktaydı (Smit ve ark. 1990). Üç boyutlu tedavi planlama ve uygulamasını kullanan 3D CRT ve IMRT gibi daha yeni teknikler, EBRT'yi ciddi oranda geliştirmiştir. Daha etkin ve etkili tedavi uygulanmasını sağlamış ve tümör kontrolünü ve morbidite sonuçlarını iyileştirmiştir.

Günümüze kadar, biyokimyasal kontrol açısından doz eskalasyonu ile EBRT'nin açık avantajını gösteren beş randomize çalışma bildirilmiştir. Bunlar da ileri bölümlerde tartışılacaktır. Hangi hastaların doz artışından en iyi şekilde faydalanacağı konusu hala tartışmalıdır, ancak orta ve yüksek riskli gruptaki hastaların en iyi faydayı sağlayacakları görülmektedir (Kim ve ark. 2012; Pollack ve ark. 2002).

3D-CRT ile doz artışı sonucu elde edilen iyileştirmelere karşın, artan radyasyon dozunun bir maliyeti bulunmaktadır. ≥70 Gy doz alan hastaların yaklaşık %15-35' inde grade 2 ve daha üzeri rektal toksisite gelişmektedir (Dearnaley ve ark. 2007; Kuban ve ark. 2008; Zietman ve ark. 2010). 70Gy ile 78Gy'i karşılaştıran M.D. Anderson çalışmasında, Grade 2 ve daha üzeri gastrointestinal toksisite oranları sırasıyla hastaların %13 ve %23'ünde görülmüştür (Pollack ve ark. 2002). Peeters ve arkadaşları, 68Gy alanlar ile karşılaştırıldığında, 78Gy alanlarda; lazerle müdahale ya da kan transfüzyonu gerektiren rektal kanama oranlarının arttığını göstermişlerdir(p=0.07) (Peeters ve ark. 2006). Benzer sonuçlar veren bazı çalışmalarda üriner morbiditenin doz arttırımı ile daha az değiştiği gösterilmiştir (Michalski ve ark. 2010) ama bazılarında ise doz arttırımı ile daha kötü sonuçlar olduğu bildirilmiştir (Dearnaley ve ark.2007).

Doz artışının faydalarını araştırmak için Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Memorial Sloan –Kettering Kanser Merkezi) 1988'de preskribe edilen dozun 64,8 Gy'den, her seferinde 5,4 Gy yükseltilerek, 86,4 Gy'ye kadar arttırıldığı bir faz I/II protokolü başlatmıştır (Leibel ve ark. 1994; Zelefsky ve ark. 1998). 1996' da, 3D-CRT kullanılarak doz artışı yapıldığında ≥75,6 Gy dozlarında ortaya çıkan artmış rektal toksisitenin üstesinden gelebilmek için, IMRT, bir tedavi aracı olarak ortaya çıkmıştır. IMRT'nin 3D konformal yaklaşımlara göre potansiyel faydalarını gösteren ilk yayın Zelefsky ve arkadaşları tarafından 2000'de yayınlanmıştır (Zelefsky ve ark. 2000). Bu çalışmada, toplam 61 hasta 81 Gy dozu 3D-CRT ile ve 171 hasta aynı dozu IMRT ile almıştır. Rastgele seçilen yirmi hastada, hem IMRT, hem de 3D-CRT ile plan yapılmıştır. Bu iki tekniği karşılaştıran toksisite ve dozimetre analizlerinde, IMRT, preskripsiyon dozunda 3D-CRT' den daha iyi CTV kapsaması sağlamıştır (p<0,01) ve 75 Gy'e maruz kalan rektum ve mesane duvarı hacimleri azalmıştır (p<0,01). Bu durumu klinik olarak, IMRT'de, Grade 2 ve 3 geç rektal kanama hızında azalmaya denk gelmiştir (%2'ye %10, p<0,001). 2002'de, Zelefsky ve arkadaşları, daha geniş kohortlu 772 hastalık çalışmada IMRT ile prostata 81 Gy doz verilmesinin güvenilirliğini bildirmişlerdir (Zelefsky ve ark.2002). Bu serilerde, 3 yıllık Grade ≥2 geç genitoüriner ve gastrointestinal toksisite gelişmesi olasılığı sırasıyla %15 ve %4 olarak bulunmuştur. Takip süresi sınırlı olsa da, IMRT, IMRT dışı yaklaşımlara göre en azından eşit biyokimyasal kontrol oranları göstermiştir ve IMRT'nin sınırlı doz dağılımı nedeniyle hedefe daha az doz verdiği şeklindeki düşünceleri bastırmıştır. Bu verilerin yakın zamanlı bir güncellemesinde, ortanca 7 yıllık bir takipte, evre >2 geç genitoüriner ve gastrointestinal toksisite gelişmesinin 8 yıllık olasılığı %15 ve <%2 olarak saptanmış ve bu da bu tedavinin uzun dönemli güvenlirliğini göstermiştir (Cahlon ve ark. 2008). Ek olarak, iyi, orta ve kötü risk gruplarındaki hastalarda 8 yıllık aktüeryal PSA relapssız sağkalım oranlarının sırası ile %89, %78 ve %67 şeklinde mükemmel olduğu biyokimyasal kontrol oranları ortaya konulmuştur (p=0,0004).

Diğerleri de doz arttırımı yapılan IMRT' de benzer faydalar göstermişlerdir. Vora ve arkadaşları, 272 hastalık serilerinde, doz eskalasyonu yapılan IMRT ile (75,6 Gy) konvansiyonel dozları (68,4 Gy) karşılaştırarak biyokimyasal sonuçları ve toksisite sonuçlarını bildirmişler ve yüksek doz alan grupta 5 yıllık biyokimyasal kontrolde %14'lük bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (Vora ve ark. 2007). Daha yüksek dozlu IMRT, diğer dozlara göre aynı şekilde iyi tolere edilmiştir, iki grup arasında toksisite açısından bir fark saptanmamıştır. IMRT ile 74-76 Gy doz uygulanarak tedavi edilen 133 hastalık bir seride, De Meerleer ve arkadaşları, Grad 2 geç GI ve GU toksisite oranlarını sırası ile %17 ve %19 gibi düşük düzeyde olduğunu göstermişlerdir (De Meerleer ve ark. 2007). Ek olarak, 3 yıllık biyokimyasal kontrol oranları; düşük, orta ve yüksek riskli hastalar için sırasıyla %100, %94 ve %74 olarak mükemmel bulunmuştur.

MSKCC'in doz eskalasyonu ile ilgili deneyiminin en güncel analizi yakın zamanda yayınlanmıştır. Bu çalışmada 1000'den fazla hasta IMRT ile 86,4 Gy doz ile tedavi edilmiştir (Spratt ve ark. 2013). Ortanca takip süresi 5,5 yıl olacak şekilde, 7 yıllık biyokimyasal relapssız sağkalım oranları düşük, orta ve yüksek riskli hastalar için sırasıyla %98,8, %85,6 ve %67,9 olarak saptanmıştır. Grad 2 ya da daha yüksek geç dönem GI ve GU toksisite sırasıyla hastaların <%1 ve %2,2'sinde saptanmıştır.

4 IMRT Tedavi Planlama ve Uygulama Teknikleri

Üç boyutlu tedavi planlama tekniklerinin geliştirilmesi EBRT'nin doğruluğunu anlamlı oranda arttırmıştır. Radyasyon onkolojisi simülasyon ünitelerindeki tedavi planlama BT ve MRI cihazları, tedavi planlama yazılımlarına doğrudan verilebilecek komplet volümetrik anatomik bilginin elde edilmesini sağlamaktadır. Radyoterapi planı, risk altındaki organı daha iyi koruyacak şekilde kişisel olarak şekillendirilmiş ışınlarla hedef organın ve normal dokunun dikkatli bir şekilde tanımlamasından sonra oluşturulmaktadır. Daha sonra; doz dağılımları, ya grafik olarak doz-hacim histogramları ile (DVH) ya da aksiyel, sagittal ve/veya koronal BT görüntüleri ile analiz edilmektedir. Volümetrik parameterler kullanılarak daha dikkatli ve komp-

let hedef doku ve normal doku doz dağılımı analizi yapılabilmektedir.

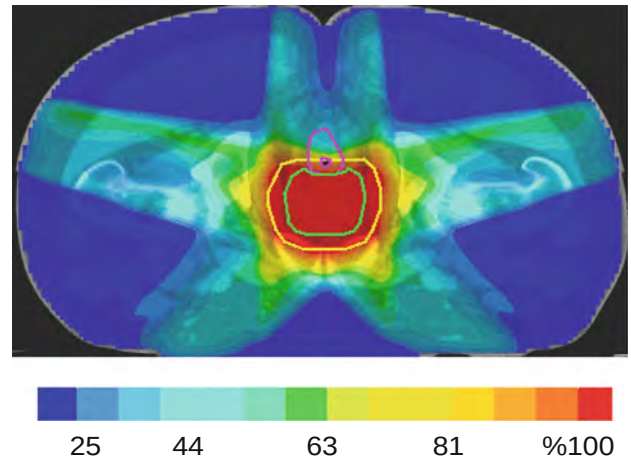
4.1 IMRT Tedavi Planlaması

Üç boyutlu (3D) konformal radyoterapi, dozimetristin ışının özelliklerini seçtiği (yönü, ağırlığı, şekli ve modifiye ediciler) ve buna bağlı olarak hesaplamaların yapıldığı bir ileri (forward) tedavi planlama prosesidir. Bu spesifikasyonlardan, deneme ve hata-bazlı bir yaklaşımla en iyi doz dağılımı seçilmektedir. IMRT ile, ters planlama (inverse planning) adı verilen bir matematiksel yaklaşım kullanılmaktadır. Bu proseste, hedef doz ve kapsama dozu seçilmekte ve sonra normal doku dozu ve hacim sınırlamaları bilgisayar programına yüklenmektedir. Bu optimizasyon algoritması, tekrarlı bir şekilde ve istenilen doz dağılımına ulaşılana kadar, her bir radyasyon ışınının yoğunluk profilini ve her tedavi alanının ya da açıklığının spesifik şeklini modifiye etmektedir. Işınlar uniform değildir. Yani, ışının yoğunluğu tedavi alanına göre değişmektedir. Her ışının yoğunluğu ayarlanarak; PTV ile rektum ve mesane arasında dik bir doz gradyantı oluşturulmaktadır. Bu da, tipik olarak PTV'nin en az %85-90'ının preskripsiyon dozunu almasını ve rektum ile mesane dozlarının belirtilen toleranslar içinde kalmasını sağlamaktadır. Mesane ve rektum gibi PTV ile çakışan organlara verilen dozlar sıklıkla preskrispsiyon dozunun <%100'ünü alacak şekilde sınırlanmıştır. Doz gradiyentinin hızlı düşüşü ile, hedefin hatasız olarak belirlenmesi IMRT planı uygulamasında, artan bir şekilde önem kazanmaktadır. Tedavi planlama çalışmalarında, 3D konformal tedavi planlaması ile karşılaştırıldığında, PTV etrafındaki doz dağılımlarının konformalitesinin iyileştirildiği gösterilmiştir (De Meerleer ve ark. 2000; Ling ve ark. 1996).

Son 10-15 yıl zarfında, IMRT tedavisi için pek çok teknik ortaya konulmuştur (örneğin, "step and shoot", sliding window, helikal fan beam, volümetrik ark tedavisi (VMAT)). Bununla birlikte, hepsinin ortak hedefi, eşit ya da neredeyse eşit boşluklar bırakarak düzenlenmiş çoklu koplanar alanları kullanarak hastada konkav bir doz dağılımı ortaya çıkarmaktır. MSKCC'de, PTV'yi 81 Gy ya da daha yüksek dozlarda kapsayabilmek için, 5-7 alan kullanılmaktadır (Şekil 2). Diğer teknikler arasında benzer ama bir miktar farklı doz dağılımları oluşturan ark-temelli tedaviler ya da özelleştirilmiş tomoterapi üniteleri bulunmaktadır (Şekil 3).

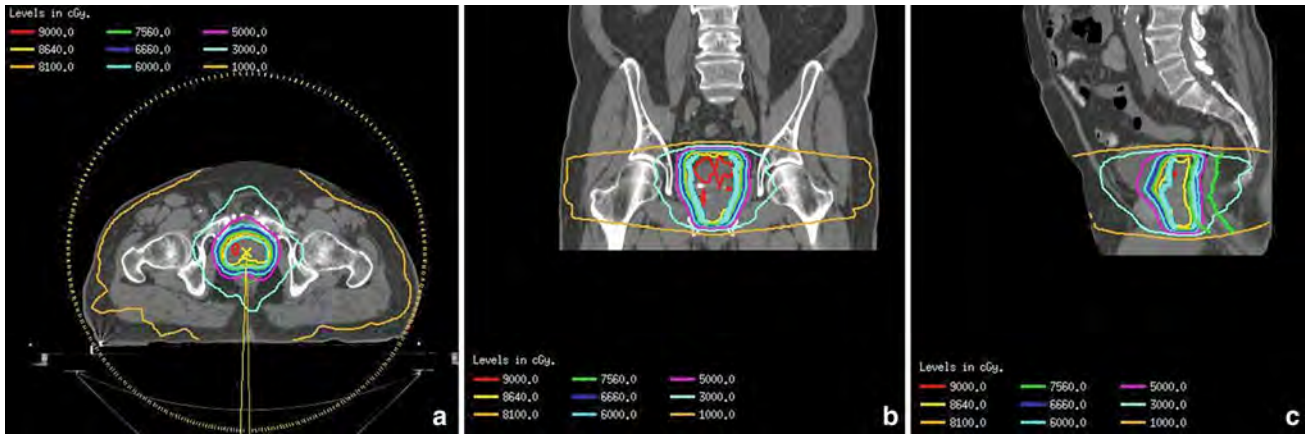
4.2 IMRT Tedavi Uygulaması

3D konformal radyoterapi ve/veya IMRT'yi optimize etmek için; set-up hatası ve organ hareketi gibi geometrik belirsizliklerin tanınması ve düzeltilmesi amacı ile geliştirilmiş yöntemler, tedavi uygulamasına entegre edilebilmelidir. Radyoterapi sırasında gözlenen organ hareketleri nedeniyle, prostatın pozisyonunun (interfraksiyon hareket) günden güne ve 15-20 dakikalık tedavi sırasında (intrafraksiyon hareket) değişmesi potansiyelini taşımaktadır. Görüntü kılavuzluğundaki yaklaşımlar, radyoterapi sırasındaki hedefin hareketinin üstesinden gelinmesini sağlamaktadır ve diğer bölümlerde anlatılacaktır. Açıkça, güncel klinik kullanımda, birçok görüntü kılavuzluğunda eksternal radyoterapi metodu kullanılmaktadır. En basit tekniklerden biri, günlük tedavi başlamadan hemen önce alınan iki boyutlu X-ışını imajlarında görüntülenen ve böylece pozisyon düzeltmelerinin yapılabildiği, implante edilmiş altın işaretleyicileridir. Diğer metotlar arasında ise doğru prostat, mesane ve rektum pozisyonunu saptayabilmek için bir ultrason temelli sistem bulunmaktadır. Burada B-modu ve hedeflemesi kullanılmaktadır (BAT; Nomos Corp., Sewickley, PA). En yeni ve en kompleks yaklaşım ise; tedavi planlanlama BT leri ile register edilerek uygulanılabilen, BT kapasiteli lineer hızlandırıcıların kullanımıdır.

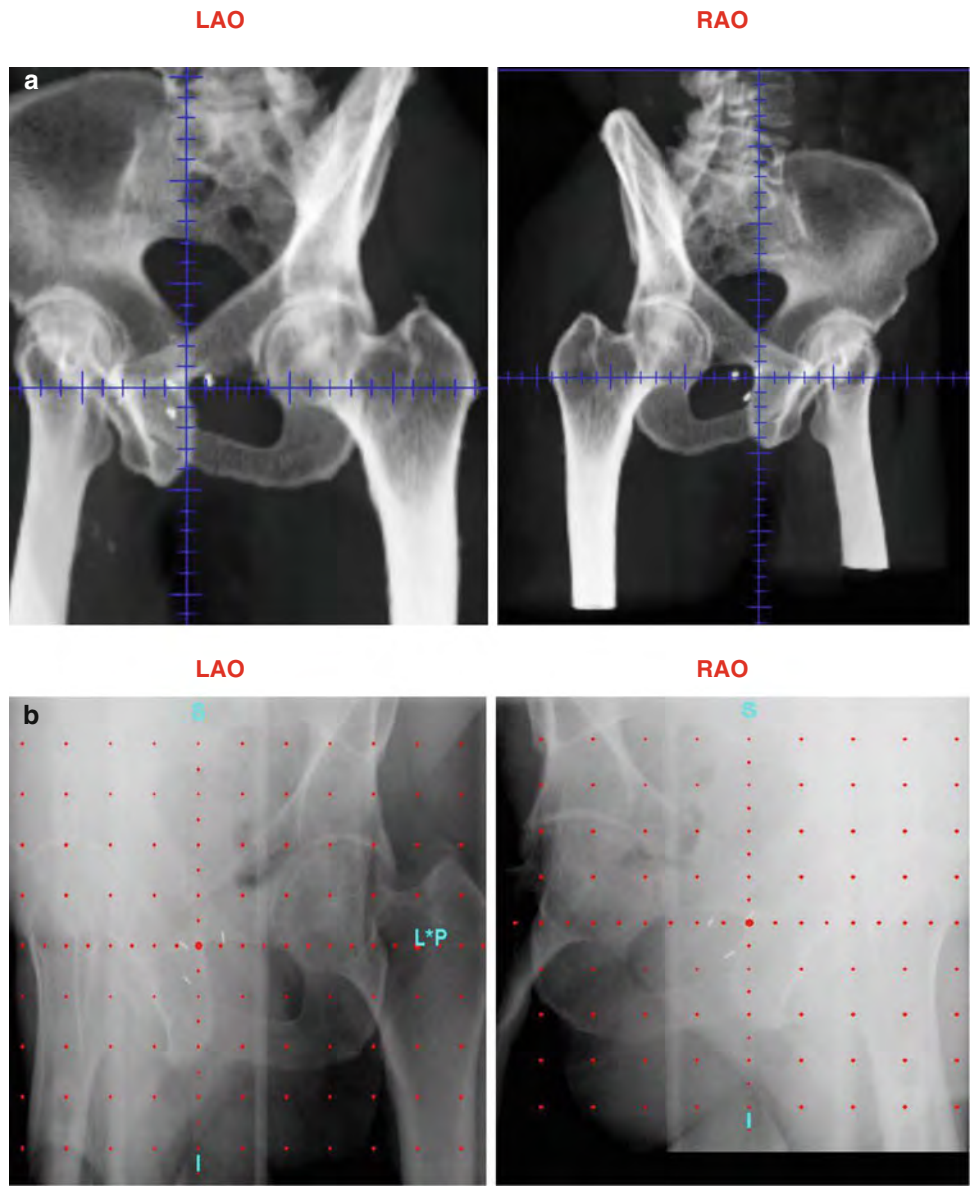


Şekil 2 5 –alanlı IMRT planında doz dağılımı (% preskripsiyon dozu)

Biz, Memorial Sloan- Kettering Cancer Center' da, rutin olarak, IMRT tedavisine kılavuz olması için intraprostatik işaretleyici yerleştirmeyi kullanıyoruz. Üç radyoopak (tipik olarak altın) işaretleyicinin prostata transrektal ultrason eşliğinde yerleşimi, radyoterapi sırasında prostat hareketlerinin yakalanabilmesi için basit bir yoldur. İşaretleyiciler simulasyondan önce yerleştirilmekte ve işaretleyicilerin açıkça görülebildiği dijital olarak rekonstrükte edilen radyografiler (DRR görüntüleri) oluşturulmaktadır (Şekil 4). Elektronik portal görüntüleme cihazı kullanılarak yapılan günlük görüntüleme, tedavi öncesinde prostat pozisyonunun saptanması, verifikasyonu ve düzeltilmesini sağlamaktadır. Birkaç çalışmada gösterilmiştir ki; bu teknik, özel eğitim gerektiren ultrason temelli metodlara göre daha az kullanıcı değiş-



Şekil 3 VMAT (volümetrik modüle ark tedavisi)'daki doz dağılımı planı a. Aksiyel görüntü b koronal görüntü c sagital görüntü



Şekil 4 Prostata yerleştirilen işaretleyicilerin sol anterior oblik ve sağ anterior oblik bölgede gözlenen dijital olarak yeniden yapılandırılmış radyografisi (**a**) ve portal görüntüsü (**b**)

kenliğine sahiptir (Langen ve ark. 2003). İşaretleyicinin yerleştirilmesi genelde iyi tolere edilmektedir ve işaretleyicilerin migrasyonu oldukça seyrektir (Tricher ve Ennis 2003). Yakın zamanda, lokalize prostat kanseri bulunan ve görüntü kılavuzluğunda yüksek doz radyoterapi (IGRT) uygulanan 186 hastalık bir çalışmanın toksisite profillerini ve biyokimyasal sonuçlarını bildirdik ve tedavinin görüntü kılavuzluğunda verilmediği (nIGRT)190 hastalık benzer bir kohortla karşılaştırdık (Zelefsky ve ark. 2012). IGRT kohortu için, grad 2 ya da daha yüksek üriner toksisite anlamlı oranda daha düşüktü (%10,4'e %20; p=0,02) ama rektal toksisite ve biyokimyasal sonuçlar konusunda bir fark saptayamadık.

Tedavi uygulaması sırasında prostat hareketini monitorize eden yeni bir sistem geliştirilmiştir (Calypso Medical Technologies Inc, Seattle, WA). Bu sistemde ayrıca transrektal olarak yerleştirilen ve uyarıldığında elektromanyetik sinyal yayan transponderlar da kullanılmaktadır. Bu sinyalin alternatif akım manyetik dizisi ile saptanması transponderları gerçek zamanlı lokalize etmektedir. Hedef radyasyon alanından çıktığında ya da daha önce tanımlanan hareket kısıtlamasında, radyasyon akımı kapatılabilir. Aksi halde göz önüne alınmayacak olan öngörülemeyen intrafraksiyon hareket kaymaları bu sistemle saptanıp düzeltilebilmektedir. Bu şekilde, tedavi uygulamasının doğruluğunu arttırarak daha küçük PTV marginları kullanmak mümkündür ve toksisite profilini iyileştirmektedir ama bu durum henüz klinik olarak ortaya konmamıştır.

4.3 IMRT'nin Dezavantajları

IMRT'nin doz arttırımı ve normal dokunun korunması gibi belirgin faydalarına rağmen, bazı dezavantajları bulunmaktadır. İlk olarak, IMRT tedavisi dikkatli ve kesin bir planlama ve zaman alıcı ve karmaşık olabilecek kalite kontrol prosedürleri gerektirmektedir. Bu çok zahmetli olabilir ve departmanın kaynaklarına etkisi olabilir. Ancak, bu etkinlik konusunu ortadan kaldırabilecek ticari sistemler de bulunabilmektedir. İkinci olarak, multipl gantry açılarının kullanımı ve diferansiyel ışın yoğunluğu, tedavi uygulama süresini uzatmakta ve tekrarlanabilirliği (patient reproducibility) ve artmış intrafraksiyon organ hareketini etkileyebilmektedir. Hedefin doğruluğu konusundaki artmış belirsizlikler belki de implante edilmiş izlenebilir işaretleyiciler ya da daha hızlı tedavi uygulamaları ile çözümlenebilir (örneğin VMAT). IMRT'nin kullanımı ile ilgili başka bir endişe ettirici konu da, IMRT uygulamasının daha yüksek monitör unitlere (MU) ihtiyaç duymasına bağlı olarak hedef olmayan dokuların maruz kaldığı düşük doz radyasyonda bir artışa neden olmasıdır (örneğin integral doz). Ayrıca artmış sayıda ışın radyasyona bağlı sekonder gelişebilecek kanser riskini de arttırmaktadır. Zelefsky ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları ve toplam 2658 hastada IMRT, radikal prostatektomi ve brakiterapiyi karşılaştıran ortanca takip süresi >7,5 yıl olan çalışmada; diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında IMRT'de artmış sekonder malignite gelişme riskini gösterememişlerdir (Zelefsky ve ark. 2012). IMRT hastalarının uzun dönem takipleri ve bu konuda başka çalışmaların yapılması bu verilerin doğrulanması için önemlidir.

5 IMRT Sekeli: Akut ve Geç Toksisite

Radyoterapiye bağlı akut ve uzun dönem yan etkilerin ortaya çıkmasında normal dokulara verilen radyasyon dozunun önemli bir rolü vardır. Ancak, doz ve etki arasındaki ilişki karmaşıktır. Genel olarak, bu ilişki sigmoidaldir, yani, küçük dozlarda çok küçük etki varken daha büyük dozlarda artan miktarda ve öngörülebilir şekildedir. Ek olarak, hastaya özgü değişkenler (örneğin diyabet, sigara, kollajen vasküler hastalığı, geçirilmiş cerrahi) de bu ilişkiyi anlamlı şekilde etkileyebilir. Bilinen ve bilinmeyen genetik faktörler (örneğin, ataxia telangiectasia mutasyonları [ATM]) de ayrıca bazı hastaların etkilenmesini sağlamakta ve beklenenden daha ciddi yan etkiler gözlenebilmektedir (Cesaretti ve ark. 2007)

5.1 Üriner Sekel

Prostat kanseri için uygulanan eksternal radyoterapinin en sık gözlenen akut toksisitesi üriner semptomlardır. Tipik akut üriner semptomlar hem irritatif (örneğin sık idrara gitme, ani sıkışma, dizüri) ve hem de obstrüktif (örneğin, düşük akım, tam boşaltamama) semptomlardır. Hasarın mekanizması üretranın ve mesane boynunun irritasyonu ve inflamasyonudur. Bu semptomlar tipik olarak aşamalı başlar ve sıklıkla alfa bloker ve anti-inflamatuar tedaviye yanıt verir. Çok ciddi ani sıkışma hissi olan hastalarda antikolinerjik tedavi yardımcı olabilir. Ancak, obstrüksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Radyoterapi alan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu gelişme riski olabilir. Bu durum, şiddetli dizüri olan hastalarda, idrar tahlili ve idrar kültürü ile ekarte edilmelidir. Radyasyonla ilişkili disüri için asidik besinler ve sıvılar gibi mesane irritanlarından yoksun beslenme sıklıkla faydalı olmaktadır. Fenazopiridin gibi idrar analjezikleri faydalı olabilir. Hastaların çoğunun semptomları hafiftir. Ancak, bildirilen >evre 3 akut toksisite oranları %0 ila %15 arasında değişmektedir (Al-Mamgani ve ark. 2009; Pollack ve ark. 2006; Zelefsky ve ark. 2000).

Tedavi sonrası, radyasyonla ilişkili akut üriner semptomlar, tipik olarak 6-12 ay içinde geçmektedir. Geç toksisite ise tedavi sonrası >90 gün sonra oluşan semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Konformal radyoterapi alan hastaların %10-20'sinde evre 2 geç üriner toksisite oluşmaktadır. Semptomlar akut semptomlarla benzerdir. Hasarın mekanizması için de mesane boynu ve üretrada fibrozis ve darlığa yol açan mikrovasküler değişiklikler suçlanmaktadır. IMRT'de üretra

darlığı gelişme riski <%2 olarak bildirilmiştir. Üriner inkontinans gelişme riski düşüktür ve bildirilen oranlar TURP öyküsü olanlarda %0,5 ila 2 arasındadır, ancak bu hastalar >81 Gy doz eskalasyonuna uygun olmayabilir. Hematüri tipik olarak ağrısız ve sıktır. Ancak, mesane boynu ya da üretradaki vasküler değişikliklerle ilişkili olarak seyrek olarak ciddi yan etkiler oluşabilir ve sistoskopi gerektirebilir.

5.2 Gastrointestinal Sekel

Prostat kanseri için radyoterapi alan hastalarda rektum ve/veya bağırsakta gastrointestinal yan etkiler gelişebilir. Akut gastrointestinal semptomlar arasında şişkinlik, gaz, rektal sıkışma hissi, tenesmus, artmış bağırsak hareketleri ya da ishal bulunmaktadır. Sıklıkla beslenmedeki düzenlemeler ve özellikle lif suplementasyonu ve/veya medikasyonlar etkilidir ve tek gerekli olan şey bu semptomları tedavi sırasında düzeltmektir. Bazı hastalarda anti-diare ilaçları gerekebilir. Aktif inflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda daha ciddi gastrointestinal semptomlar görülebilir ve radyoterapi yerine alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Radyasyon proktiti en sık gözlenen geç rektal toksisitedir ve hastaların %10-20'sinde gözlenmektedir. IMRT ve IGRT gibi yukarıda bahsedilen modern tekniklerle birlikte evre 2 proktit insidansı %5'in altına inmiştir. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %1-2'sinde, ağrı ile ilişkili inatçı kanama ya da ülser gelişimi gibi (evre 3 toksisite) ciddi rektal toksisite görülebilmektedir. Tipik endoskopik değişiklikler arasında hiperemi ve neovaskülarizasyon bulunmaktadır. Semptomatik olarak, hastalarda, tedavi sonrası 1-2 yıl ya da daha uzun sürede gelişen ve özellikle ıkınma ve kabızlık ile birlikte, aralıklı rektal kanama gözlenebilmektedir. Gayta yumuşatıcılar ve steroid suppozatuarlar gibi konservatif tedaviler sıklıkla gerekmektedir. Kalıcı ve ciddi rektal kanama bulunan seyrek hasta popülasyonunda ise endoskopik argon plazma koagülasyonu ile telenjiektazik damarlar dikkatli bir şekilde tedavi edilebilir. Hiperbarik oksijenin (HO) anjiogenezi indüklediği gösterilmiştir ve refrakter semptomlar için yararlı olabilir. Refrakter radyasyon proktitinin tedavisinde HO ve sham tedavisini karşılaştıran bir randomize çalışmada HO ile semptomların iyileştiği gösterilmiştir (Oliai ve ark. 2012).

5.3 Erektil Sekel

Erektil disfonksiyon, konformal radyoterapinin sık gözlenen bir geç etkisidir ve daha önce potensi normal olan hastaların %30-40'ında gözlenmektedir (Pinkawa ve ark. 2009). Daha genç hastalar ve EBRT öncesi potensi normal olanların radyoterapi sonrası potenslerinin devam etmesi daha olasıdır. Sigara hikayesi ve/veya vasküler hastalıklar, hastaları tedavi sonrası daha ciddi erektil disfonksiyon ile baş başa bırakabilir. Erektil dokularda görülen radyasyon hasarının mekanizması belirsizdir (Akbal ve ark. 2008). Damarların hasarı penil arteryal ve venöz yetersizlikle birlikte sinir hasarına yol açmaktadır. Sildenafil sitrat gibi fosfodiestaraz-5 (PDE-5) inhibitörleri, radyoterapi sonrası gelişen erektil disfonksiyonda hastaların yaklaşık %60-70'inde etkilidir ve radyasyona bağlı hasarın gelişmesini engellemede bir rolü olabilir (Kedia ve ark. 1999; Mulhall ve ark. 2005). PDE-5 inhibitörlere yanıtsızlığın prediktörleri: İleri yaş, RT sonrası uzun zaman geçmesi, androjen deprivasyonunun süresi (>4 ay) ve daha yüksek RT dozudur (Teloken ve ark. 2009).

6 Sonuç

Son dekadlardaki, teknolojik gelişmeler, prostat kanserinin radyasyon ile tedavisinde daha etkin ve etkili bir yol açılmasına neden olmuştur. IMRT, doz eskalasyonuna olanak sağlarken, radyasyona bağlı gelişen geç morbiditeyi azaltıp tümörün lokal kontrolünü arttırmıştır. Lokal tümörün daha iyi kontrolü, özellikle orta ve yüksek riskli hastalık için uzak metastazsız sağ kalıma katkıda bulunmuştur ve sonuç olarak da daha iyi bir sağ kalım sağlayabilecektir. Bu tekniklerdeki, ileri gelişmelerle tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi hedeflenirken, düşük riskli hastalarda, tedavi ile ilişkili toksisitenin azaltılmasına yönelik stratejilerden fayda sağlayabilirler.

Kaynaklar

Akbal C, Tinay I, Simşek F et al (2008) Erectile dysfunction following radiotherapy and brachytherapy for prostate cancer: pathophysiology, prevention and treatment. Int Urol Nephrol 40:355–363

Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST et al (2009) Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:685–691

Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E et al (2011) 70 gy versus 80 gy in localized prostate cancer: 5-year results of getug 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80:1056–1063

Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A et al (2008) Ultra-high dose (86.4 gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:330–337

Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J et al (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 61:1079–1092

Cesaretti JA, Stock RG, Atencio DP et al (2007) A genetically determined dose-volume histogram predicts for rectal bleeding among patients treated with prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:1410–1416

De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L et al (2007) Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. Radiother Oncol 82:160–166

De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gersem WR et al (2000) Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:639–648

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8:475–487

Kedia S, Zippe CD, Agarwal A et al (1999) Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (viagra) after radiation therapy for prostate cancer. Urology 54:308–312

Kim MM, Hoffman KE, Levy LB et al (2012) Prostate cancer-specific mortality after definitive radiation therapy: who dies of disease? Eur J Cancer 48:1664–1671

Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:67–74

Langen KM, Pouliot J, Anezinos C et al (2003) Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:635–644

Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ et al (1994) Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: Interim report of a phase 1 dose-escalation study. J Urol 152: 1792–1798

Ling CC, Burman C, Chui CS et al (1996) Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35:721–730

Michalski JM, Bae K, Roach M et al (2010) Long-term toxicity following 3d conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:14–22

Mulhall J, Ahmed A, Parker M et al (2005) The hemodynamics of erectile dysfunction following external beam radiation for prostate cancer. J Sex Med 2:432–437

Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR et al (2011) Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. J Clin Oncol 29:1517–1524

Oliai C, Fisher B, Jani A et al (2012) Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced cystitis and proctitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:733–740

Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al (2006a) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 gy of radiotherapy with 78 gy. J Clin Oncol 24:1990–1996

Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PC et al (2006b) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 gy of radiotherapy with 78 gy. J Clin Oncol 24:1990–1996

Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD et al (2009) Erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. Eur Urol 55:227–234

Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM et al (2006) Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:518–526

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1097–1105

Smit WG, Helle PA, van Putten WL et al (1990) Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:23–29

Spratt DE, Pei X, Yamada J et al (2013) 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 85:686–692

Teloken PE, Parker M, Mohideen N et al (2009) Predictors of response to sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer. J Sex Med 6:1135–1140

Trichter F, Ennis RD (2003) Prostate localization using transabdominal ultrasound imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 1225–1233

Vora SA, Wong WW, Schild SE et al (2007) Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:1053–1058

Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L et al (2000) Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother Oncol 55:241–249

Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al (2002) High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1111–1116

Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al (2012a) 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 84:125–129

Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al (1998) Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41:491–500

Zelefsky MJ, Pei X, Teslova T et al (2012b) Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. BJU Int 110:1696–1701

Zietman AL, Bae K, Slater JD et al (2010) 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 28:1106–1111

IGRT: Nasıl ve Ne Zaman?

Marciana Nona Duma ve Patrick Kupelian

İçindekiler

1 Teknikler 104
1.1 Megavoltaj Kaynakları Kullanan Portal Görüntüleme: Portal Filmler ve Elektronik Portal Görüntüleme Cihazları 104
1.2 Kilovoltaj Radyografileri: In-room ve Gantry bazlı Sistemler 104
1.3 Transabdominal Ultrasonografi 104
1.4 In-Room BT 105
2 Klinik Çıkarımlar 105
3 Sonuç 106
Kaynaklar 106

Özet

Bu bölümde, prostat kanseri için uygulanan IGRT teknikleri hakkında bir gözden geçirme yapılacaktır. Tanımlanan teknikler arasında Megavoltaj kaynaklarını kullanan portal görüntüleme (portal filmler ve elektronik portal görüntüleme cihazları), Kilovoltaj radyografiler (oda temelli ya da gantry temelli sistemler, transabdominal ultrason ve oda içi BT'ler bulunmaktadır. İdeal bir IGRT sistemi, günlük prostat görüntülemesine, görüntü alımının kendisine bağlı olası hatalar olmaksızın izin verebilmelidir. Bunu da mantıklı bir süre içinde ve implante edilmiş radyoopak işaretleyicilere ihtiyaç duymadan ve tercihan hastayı radyasyona maruz bırakmadan yapabilmelidir. Bu özelliklerin hepsini bir araya getiren bir çözüm şu ana kadar mümkün bulunamamıştır. Halen IGRT teknikleri için, IGRT dışı yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, azalmış bir akut ya da kronik toksisite olup olmadığı ya da iyileştirilmiş bir lokal kontrol sağlayıp sağlamadıkları konusunda bir veri yoktur. Bununla birlikte, daha fazla doz verilip daha küçük tedavi sınırları elde edilmesi ve hipofraksiyone radyoterapi ile birleştirme eğilimleri nedeni ile; prostat kanseri için günlük IGRT uygulaması, PTV ve OAR ler için kesin ve yeterli bir uygulama yöntemi olarak bir gereklilik haline gelmiştir. İnterfraksiyonel prostat hareketi problemi ve kurulum hatası olasılığı mevcuttur.

IMRT gibi teknikler doz dağılımı için daha yüksek konformalite sağlamaktadır (IMRT ile ilgili bölüme bakınız). Lokalize prostat kanseri hastalarının tedavisinde daha sıkı sınırlar kullanılarak yapılan doz eskalasyonunun kullanımı ile birlikte, hedef alanların ve risk altındaki organların düzgün bir lokalizasyonu bir zorunluluk haline gelmiştir. Böylece, görüntü kılavuzluğunda radyasyon tedavisi (image-guided radiation therapy –IGRT) prostat kanseri radyoterapisinin bir parçası haline gelmiştir. Tümör ile birlikte çevresindeki organların da tanımlamasını yapabilen teknikler, lokal ve bölgesel kontroldeki olası kayıpları önlemek için, günlük pratik-

M. N. Duma (&)
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, Klinikum rechts der Isar, TU München, Ismaninger Str. 22, 81675 München, Germany
e-mail: Marciana.Duma@mri.tum.de
P. Kupelian
Department of Radiation Oncology, UCLA, 200 UCLA Medical Plaza, Str. B265, Los Angeles, CA 90095-6951, USA

te, daha da fazla ortaya konulmaktadır (Hammoud ve ark. 2008). Bu bölümde, prostat kanseri için uygulanan IGRT tekniklerinin bir gözden geçirilmesi yapılacaktır.

1 Teknikler

Prostat kanserinde hedef lokalizasyonu için birkaç yöntem bulunmaktadır: Megavoltaj kaynağı kullanan portal görüntüleme cihazları (MV) ya da kilovoltaj (kV) X-ışını kullanan görüntüleme, transabdominal ultrason ve oda içi BT taraması. Prostat radyoterapisinde elektromanyetik kılavuzluk gibi diğer metodlar da bulunmakla beraber; bu bölüm, sadece yukarıda bahsedilen aktüel görüntü temelli metotlar ile sınırlandırılmıştır.

1.1 Megavoltaj Kaynakları Kullanan Portal Görüntüleme: Portal Filmler ve Elektronik Portal Görüntüleme Cihazları

Geniş oranda kullanılan bu teknik, bir megavoltaj tedavi kaynağından üretilen X-ışını görüntülemesi esasına dayanmaktadır. Portal film adı verilen özel filmler üzerinde uygulanan konvansiyonel X-ışını görüntüleme tekniği, günümüzde elektronik portal görüntüleme cihazları ile son on yılda yer değiştirmiştir (electronic portal imaging devices- EPID). Yarı iletken tarama sistemlerinin gelişimi (amorf silikon düzpanel tarayıcı) ile birlikte, daha önceki film temelli sistemlere göre çok daha iyi bir görüntü kalitesi ortaya konulmuştur.

1.1.1 Kemikle Eşleşen EPID

Simülatörün ürettiği ve megavoltaj tedavi kaynağının oluşturduğu görüntülerde, pelvisteki kemik yapıların karşılaştırılması rutin olarak yapılmaktadır. Kemik eşleştirmeli EPID' in en önemli kusuru bellidir: Prostatın gerçek pozisyonu ile ilgili doğrudan bir korelasyon yoktur. Bu durumun üstesinden gelmek için, hedef hacmin vizüalizasyonu amacı ile, prostata radyoopak işaretleyiciler implante edilmektedir.

1.1.2 İmplante Edilmiş İşaretleyiciler ile EPID

Prostatın içine, genellikle üç adet altın işaretleyici, brakiterapi iğneleri ile yerleştirilmektedir: Tabanın her iki tarafına birer tane ve apekse bir tane. Bunlar EPID' de kolaylıkla görülebilmektedir ve bunların zaman içinde prostat içinde pozisyonlarındaki değişiklik çok azdır. İşaretleyiciler arasındaki mesafenin, bu implante edilmiş işaretleyicilerin bir çeşit stabilite ölçüsü, tedavi süresince 1mm içinde kalması gerektiği dokümente edilmiştir (Kupelian ve ark. 2005).

EPID ile yerleştirilmiş olan işaretleyiciler cilt ya da kemik hizalaması ile karşılaştırıldığında, Beltram ve arkadaşları, yerleştirilmiş işaretleyicilerin güvenlik sınırlarında bir azalmaya izin verdiklerini bulmuşlardır (Beltran ve ark. 2008). Yerleştirilmiş olan işaretleyicilere dayanan günlük lokalizasyonun soldan sağa 4,8 mm (LR), yukarıdan aşağıya (IS) 5,4 mm ve ön-arka (AP) 5,2 mm olması durumunda, klinik hedef hacimden (clinical target volume CTV) planlanan hedef hacme (planning target volume PTV) doğru bir güvenlik sınırına ihtiyaç vardır (Beltran ve ark. 2008).

1.2 Kilovoltaj Radyografileri: In-room ve Gantry bazlı Sistemler

Prostat kanserinde kılavuzluk için iki farklı tip kV görüntüleme cihazı bulunmaktadır: Lineer akselatörün gantry'sinde bulunan tekli ya da dual kV X-ışını tüpleri (on board imaging system- kızakta görüntüleme sistemi OBI) (Jaffray ve ark. 1995; Takai ve ark. 2004; Huntzinger ve ark. 2006) ve in-room kV görüntüleme sistemleri (Shirato ve ark. 1999).

Her iki yaklaşım da, daha önce EPID'de de anlatıldığı gibi, kemik yapıları ya da işaretleyicileri lokalize etmek üzere dizayn edilmişlerdir. MV portal görüntülemeye göre daha iyi kalitede görüntüleme sunmaktadır, ancak, yumuşak doku ve iç organlardaki değişikliklerle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

1.3 Transabdominal Ultrasonografi

Transabdominal ultrasonografi (US), tedavi odasında günlük yumuşak doku/prostat lokalizasyonu için geniş oranda kullanılan ilk tekniktir. Birkaç tip cihaz bulunmaktadır (Serago ve ark.2002; Langen ve ark. 2003). Ancak, günlük transabdominal US ve yerleştirilmiş işaretleyici kaydı arasındaki uyum çok düşüktür. Fraksiyonların %51' den azı ±3 mm içinde uzlaşmaktadır ve ortalama uzaklık tutarsızlığı 8,8 mm'dir (Johnston ve ark. 2008; Scarbrough ve ark. 2006).

Dahası, günlük transabdominal ultrasonografi geniş bir uygulayıcıya bağlı değişkenliğe sahiptir. Langen ve arkadaşlarının bir çalışmasında, kontur hizası değişkenliğine bağlı ortalama kızak kayması oranları; ön-arkada (AP) , üst-alt ve lateral doğrultuda sırası ile 7,7 ve 5 mm olarak saptanmıştır (Langen ve ark. 2003).

Günlük ultrason kılavuzluğunda hizalamanın, günlük kemik hizalamasının çevrim-dışı düzeltme protokolü artı sistemik internal prostat yer değiştirme düzeltme faktörüne karşı etkinliği, O'Daniel ve arkadaşlarının bir çalışmasında test edilmiştir (O'Daniel ve ark. 2008). Günlük US hizalaması ile karşılaştırıldığında, günlük kemik hizalaması artı sistemik internal prostat yer değiştirme faktörü daha iyi hizalama ve eşit doz içeriği sağlamıştır (O'Daniel ve ark. 2008).

1.4 In-Room BT

1.4.1 Kilovoltaj BT

1.4.1.1 *Rayda BT(CT-On-Rail)*

Bu oldukça seyrek konfigürasyon, lineer hızlandırıcının izomerkezinin geometrik ilişkisinin çok ayrıntılı bilinmesine ihtiyaç duymaktadır ki, tedavi odasındaki konvansiyonel BT tarayıcı IGRT'ye olanak tanısın. Uematsu ve arkadaşları, bu yaklaşımı, birkaç yıldan beri, bir rayda BT kullanarak geliştirmişlerdir (Siemens Primatom; Siemens Medical Solutions, Concord, CA). Hastalar, Linac masasında, üçgen şeklinde cilt işaretleri kullanılarak opak BB (branch-and-bound) ile kurulmuşlardır. Daha sonra masa 180 derece döndürülerek BT raylarının tedavi masası üzerinden geçmesi sağlanmaktadır. Prostat bezinin gerçek pozisyonu, tedavi gününde, BT görüntüleri ile saptanmakta ve simülasyon BT taramalarında görünenle karşılaştırılmaktadır. Prostat bezinin anterior, posterior, süperior, sol ve sağ uç noktaları manuel olarak çizilmekte ya da görüntü füzyonu yazılımı kullanılarak kaydedilmektedir. Bu noktalardan, prostatın günlük hareketleri kaydedilmektedir. Hasta, yeni oluşturulan izomerkez ile tedavi edilmektedir (Wong ve ark. 2005, 2008; Fung ve ark. 2005; Cheng ve ark. 2003).

1.4.1.2 *Cone-Beam BT*

Yakın zamanda geniş alanlı düz panel tarayıcı teknolojisinin geliştirilmesi ile birlikte, volümetrik görüntüler, kaynaktan çıkan ışın konisi kullanılarak gantrynin tek bir devriyle elde edilebilmektedir. Cone-beam BT (CBCT) cihazı, bir lineer hızlandırıcı kızağa bağlanmıştır. CBCT görüntüsü ile kV BT planlama görüntüsü otomatik olarak eşleştirilmektedir.

1.4.2 Megavoltaj BT

Görüntü kılavuzluğunda radyasyon terapisi amaçlı Megavoltaj BT taraması (MVCT) oluşturmak için, tek-dilim, cone beam MVCT ve tomoterapi helikal MVCT gibi farklı teknikler bulunmaktadır.

1.4.2.1 *Tek Dilim (Single Slice) Tekniği*

Tek dilim tekniğinin radyasyon tedavisinde çok küçük bir kullanımı bulunmaktadır. Nakawaga ve arkadaşları klinik kurulumu çevrim-içi(on-line) düzeltebilmek için MVCT'yi kullanmışlardır. Uygulamada, hastanın deri işaretleyicilere göre pozisyonlanması, tek bir MVCT dilimi alınması, bunun incelenmesi ve buna göre hastanın pozisyonunun ayarlanması bulunmaktadır (Nakagawa ve ark. 2000). Açıkça, tek dilim tekniği ile ilgili veriler çok kısıtlıdır.

1.4.2.2 *Cone Beam MVCT*

Cone-beam BT (CBCT)'nin tekniği daha önce açıklanmıştı. MV CBCT, cone beam kaynağını bir megavoltaj tedavi kaynağı olarak kullanmaktadır.

Tablo 1 Normal dokuya verilen BT dozları (fx: fraksiyon)

BT	*Rektum Dozu (cGy/fx)*	Mesane Dozu (cGy/fx)	Femur başları Dozu (cGy/fx)
Tanısal Çoklu tarayıcılı BT	1,74	1,83	4,05
kV CBCT	1,70	1,73	3,14
MVCT	1,05	1,04	1,02

1.4.2.3 *Tomoterapi Helikal MVCT*

Megavoltaj görüntü, helikal BT tarayıcı ile analog bir şekilde tamamlanmaktadır. MVCT görüntüsü alınıp yeniden yapılandırıldıktan sonra, kV BT görüntüsü ile kaydedilmektedir. Böylece, hastanın lateral, longitudional, vertikal ve silindirik doğrultularda pozisyonunun düzeltilmesi sağlanmaktadır. Otomatik kayıt için, algoritma; kemik anatomisi, kemik ve doku anatomisi ya da bütün görüntüler ile seçilmektedir. Sistem, otomatik kayıt sonrasında, kurulum için manüel kaymalara izin vermektedir. BT'lerin eşleştirilmesi ile sağlanan pozisyonun oluşturulabilmesi için, otomatik ve manuel kızak kaydırması, tedavi öncesinde yapılmaktadır.

Özet. Prostat kanserinde BT ile IGRT için birkaç yayın bulunmaktadır (Zhu ve ark. 2009; Nairz ve ark. 2008; Song ve ark. 2006, 2007; Enmark ve ark. 2006; Gayou ve Miften 2008; Barney ve ark. 2011). Anlamlı bir şekilde; BT ile yerleştirilmiş işaretleyiciler arasında uzlaşı vardır. Fraksiyonların %70'inden fazlasında ±5 mm içinde bir uzlaşı bulunmaktadır (sırasıyla LR %97,2; SI%72,7%, ve AP %72,4) (Gayou ve Miften 2008; Barney et ve ark. 2011). Ancak, bir gri-değer-temelli algoritma ile otomatik füzyon yeterli değildir. Shi ve arkadaşları, işaretleyiciler için, otomatik kV CBCT hizalamasını manuel hizalama ile karşılaştırmışlardır (Shi ve ark. 2011). İki teknik arasındaki ortalama 3D uzaklık tutarsızlığı 7,5 mm olarak saptanmıştır (aralık 0,4-20,6 mm). Günlük BT'nin planlama BT'sine füzyonu manuel olarak yapılmaktadır. Dahası, günlük BT uygulaması, risk altındaki organlara/normal dokuya ek radyasyon verilmesi ile sonuçlanmaktadır (Tablo 1) (Ding ve ark.2010; Shah ve ark. 2008).

2 Klinik Çıkarımlar

Daha önce bahsedilen IGRT tekniklerinin günlük rutinde kullanımının oldukça yeni olması nedeni ile, klinik etkilerini ve IGRT dışı yaklaşımlara göre toksisitelerin azaldığını gösteren veri eksikliği bulunmaktadır. Şu ana kadar, çalışmalar, tedavi yeterliliği konusunda bu stratejilerin uygunluğunu göstermiştir. Ayrıca sınırların düşürüldüğünü ve yakın kritik organlara verilen radyasyonun azaldığını da gösterilmiştir.

Tablo 2 Farklı IGRT tekniklerinin ortalama CTV'ye PTV sınırları (Beltran ve ark. 2008; Johnston ve ark. 2008; Gayou ve Miften 2008)

Günlük IGRT tekniği	*LR (mm)*	AP (mm)	SI (mm)
Yerleştirilmiş işaretleyiciler	5	5	5
Transabdomimal ultrason	9	16	12
BT	2	4	3

Tablo 2'de, farklı günlük IGRT teknikleri uygulandığında oluşan ortalama CTV ye PTV sınırları gösterilmektedir (Beltran ve ark.2008; Johnston ve ark. 2008; Gayou ve Miften 2008).

Ancak, hastalar tarafından bildirildiği üzere, bu iyileşmelerin toksisiteyi azaltıp azaltmadığı belirsizdir. Song ve arkadaşları, NTCP ve TCP modellerini kullanarak, görüntü kılavuzluğunda radyasyon tedavisi teknolojilerini ve bunların hipofraksiyone prostat kanseri tedavisindeki etkilerini araştırmışlardır (Song ve ark. 2006). Dövme uygulamalı teknik, preskripsiyon dozu azaldığı için, TCP' de anlamlı azalma yaratmıştır. Dövme uygulamalı teknik dışındaki teknikler arasındaki farklar (kemik belirleyicilere görüntü kılavuzluğunda hizalama, günlük CTV hacmi, ya da günlük monitor üniteler ile CTV hacmine hizalama) çok küçüktür (<%2,7) (Song ve ark. 2006).

Bu konuda randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Eldeki verilerle, IGRT'nin akut ve kronik toksisiteleri azaltma konusundaki önemini saptayabilmek için, daha büyük hasta popülasyonu ve daha uzun süreli takibe ihtiyaç vardır. Jereczek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Jereczek- Fossa ve ark. 2011), görüntü kılavuzluğunda hipofraksiyone radyoterapinin akut toksisitesi randomize olmadan incelenmiştir. Toplam 179 hasta, IGRT teknikleri kullanılarak (transabdominal ultrason, ExacTrac X-ışını Sistemi ya da cone-beam bilgisayarlı tomografi) prospektif olarak 70.2 Gy/26 fraksiyon (84 Gy/42 fraksiyona eş, α/β 1,5 Gy) içinde tedavi edilmiştir. Bu hastaların verileri, IGRT kullanılmayan verilerle retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Her iki çalışma grubunda da akut toksisite oranları düşük ve benzer bulunmuştur (Jereczek-Fossa et al. 2011). Benzer sonuçlar Klinkum rechts der Isar, Munich Germany'de de elde edilmiştir (Geier ve ark. 2012).

3 Sonuç

İdeal bir IGRT sistemi, görüntü alımının kendisine bağlı gelişen olası hatalardan arınmış bir şekilde; mantıklı bir süre içinde ve yerleştirilmiş radyoopak işaretleyicilerine gerek duymadan ve tercihan hastayı radyasyona maruz bırakmadan, günlük prostat görüntülemesine izin vermelidir (Soete ve ark. 2008).

Bu özelliklerin hepsini bir arada bulunduran bir çözüm henüz bulunmamaktadır. Eldeki IGRT teknikleri için, IGRT dışı yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, azalmış bir akut ya da kronik toksisite olup olmadığı ya da iyileştirilmiş bir lokal kontrol sağlayıp sağlamadıkları konusunda bir veri yoktur. Bununla birlikte, daha fazla doz verilip daha küçük tedavi sınırları elde edilmesi ve hipofraksiyone radyoterapi ile birleştirme eğilimleri nedeni ile; prostat kanseri için günlük IGRT uygulaması, PTV ve OAR ler için kesin ve yeterli bir uygulama yöntemi olarak bir gereklilik haline gelmiştir. İnterfraksiyonel prostat hareketi problemi ve kurulum hatası olasılığı mevcuttur.

Kaynaklar

Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, Welsh KT, Cook JT, Sause WT (2011) Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). Int J Radiat Oncol Biol Phys 80:301–305

Beltran C, Herman MG, Davis BJ (2008) Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:289–295

Cheng CW, Wong J, Grimm L, Chow M, Uematsu M, Fung A (2003) Commissioning and clinical implementation of a sliding gantry CT scanner installed in an existing treatment room and early clinical experience for precise tumor localization. Am J Clin Oncol 26:e28–e36

Ding A, Gu J, Trofimov AV, Xu XG (2010) Monte Carlo calculation of imaging doses from diagnostic multidetector CT and kilovoltage cone-beam CT as part of prostate cancer treatment plans. Med Phys 37:6199–6204

Enmark M, Korreman S, Nystrom H (2006) IGRT of prostate cancer; is the margin reduction gained from daily IG time-dependent? Acta Oncol 45:907–914

Fung AY, Wong JR, Cheng CW, Lisa Grimm S, Uematsu M (2005) A comparison of two image fusion techniques in ct-on-rails localization of radiation delivery. Phys Med 21:113–119

Gayou O, Miften M (2008) Comparison of mega-voltage cone-beam computed tomography prostate localization with online ultrasound and fiducial markers methods. Med Phys 35:531–538

Geier M, Astner ST, Duma MN et al (2012) Dose-escalated simultaneous integrated-boost treatment of prostate cancer patients via helical tomotherapy. Strahlenther Onkol 188:410–416

Hammoud R, Patel SH, Pradhan D et al (2008) Examining margin reduction and its impact on dose distribution for prostate cancer patients undergoing daily cone-beam computed tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:265–273

Huntzinger C, Munro P, Johnson S et al (2006) Dynamic targeting image-guided radiotherapy. Med Dosim 31:113–125

Jaffray DA, Chawla K, Yu C, Wong JW (1995) Dual-beam imaging for online verification of radiotherapy field placement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:1273–1280

Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Fodor C et al (2011) Acute toxicity of image-guided hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: nonrandomized comparison with conventional fractionation. Urol Oncol 29:523–532

Johnston H, Hilts M, Beckham W, Berthelet E (2008) 3D ultrasound for prostate localization in radiation therapy: a comparison with implanted fiducial markers. Med Phys 35:2403–2413

Kupelian PA, Willoughby TR, Meeks SL et al (2005) Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:1291–1296

Langen KM, Pouliot J, Anezinos C et al (2003) Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:635–644

Nairz O, Merz F, Deutschmann H et al (2008) A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. Strahlenther Onkol 184:663–667

Nakagawa K, Aoki Y, Tago M, Terahara A, Ohtomo K (2000) Megavoltage CT-assisted stereotactic radiosurgery for thoracic tumors: original research in the treatment of thoracic neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:449–457

O'Daniel JC, Dong L, Zhang L et al (2008) Daily bone alignment with limited repeat CT correction rivals daily ultrasound alignment for prostate radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:274–280

Scarbrough TJ, Golden NM, Ting JY et al (2006) Comparison of ultrasound and implanted seed marker prostate localization methods: Implications for image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:378–387

Serago CF, Chungbin SJ, Buskirk SJ, Ezzell GA, Collie AC, Vora SA (2002) Initial experience with ultrasound localization for positioning prostate cancer patients for external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1130–1138

Shah AP, Langen KM, Ruchala KJ, Cox A, Kupelian PA, Meeks SL (2008) Patient dose from megavoltage computed tomography imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:1579–1587

Shi W, Li JG, Zlotecki RA et al (2011) Evaluation of kV cone-beam ct performance for prostate IGRT: a comparison of automatic grey-value alignment to implanted fiducial-marker alignment. Am J Clin Oncol 34:16–21

Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, Nishioka T, Miyasaka K (1999) Real-time tumour-tracking radiotherapy. Lancet 353:1331–1332

Soete G, Verellen D, Storme G (2008) Image guided radiotherapy for prostate cancer. Bull Cancer 95:374–380

Song WY, Schaly B, Bauman G, Battista JJ, Van Dyk J (2006) Evaluation of image-guided radiation therapy (IGRT) technologies and their impact on the outcomes of hypofractionated prostate cancer treatments: a radiobiologic analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:289–300

Song WY, Wong E, Bauman GS, Battista JJ, Van Dyk J (2007) Dosimetric evaluation of daily rigid and nonrigid geometric correction strategies during on-line image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate cancer. Med Phys 34:352–365

Takai YMM, Yamada S, Mostafavi H, Marc M,Van Antwerp C, Mansfield S (2004) Development of a dual kV X-ray on-board imager for patient setup and dynamic tumor tracking. In: Proceedings 10th varian European users meeting 2004

Wong JR, Grimm L, Uematsu M et al (2005) Image-guided radiotherapy for prostate cancer by CT-linear accelerator combination: prostate movements and dosimetric considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:561–569

Wong JR, Gao Z, Uematsu M et al (2008) Interfractional prostate shifts: review of 1870 computed tomography (CT) scans obtained during image-guided radiotherapy using CT-on-rails for the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72:1396–1401

Zhu X, Bourland JD, Yuan Y et al (2009) Tradeoffs of integrating real-time tracking into IGRT for prostate cancer treatment. Phys Med Biol 54:N393–N401

Bölüm IV

Lokal İleri Hastalık

Pelvik Radyoterapi Teknikleri

Ute Ganswindt ve Claus Belka

İçindekiler

1 Giriş 111

2 Temel Düşünceler—Pelvik Hedef Hacim Tanımlaması 112

3 Cerrahi Lenfadenektomi Verileri 112

4 Prostat Kanserinde Sentinel Lenf Nodları 114

5 Pelvik Hedef Hacim Tanımlaması İçin Kılavuzlar 114

6 Tedavi Planlaması 3D'ye Karşı IMRT 116

7 IMRT Planlaması ve Tedavi 117

8 Doz Preskripsiyonu 117

9 Lenf Nodu Pozitif Hastalarda IMRT Teknikleri 118

10 Sonuç 120

Kaynaklar 120

U. Ganswindt (✉) _ C. Belka
Department of Radiation Oncology,
Ludwig-Maximilians-University (LMU),
Marchioninistr. 15, 81377 Munich, Germany
e-mail: ute.ganswindt@med.uni.muenchen.de

Özet

Prostat kanserinde pelvik lenf nodlarının radyoterapisi hala tartışmalı olsa da, iyi tanımlanmış bir prostat kanseri alt grubunda, bu tedaviden fayda görüleceği konusunda belirgin sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu nedenle, yüksek riskli ve lenf nodu pozitif hastaların tedavisi son birkaç yılda gelişmiştir. MR, PET ve koruyucu uygulamalar gibi yeni araçlar, günümüzde, cerrahların ve radyasyon onkologlarının lenf nodlarını ve lenf nodu metastazlarını daha iyi bir şekilde hedef yapmalarını sağlamıştır. Cerrahi lenfadenektomi serileri, sentinel lenf nodu ya da PET/MR görüntüleme verilerinden yola çıkılarak, hedef hacim tanımlaması için kesin kılavuzlar ortaya konmuştur. Ek olarak, IMRT ve IGRT gibi gelişmiş radyoterapi teknolojileri; hedef hacme yüksek dozda konformal radyasyon verilirken normal dokuların toksisitesini en aza indirmeyi ve farklılaşmış doz preskripsiyonlarının uygulanmasını sağlamıştır. Bu bağlamda, adjuvan bölgeler (şüpheli mikroskopik etkilenme) sıklıkla toplam 45-50 Gy doz ile tedavi edilmektedir. Makroskopik lenf nodu etkilenmesi olan vakalarda, lokalize lenf nodu metastazına verilecek toplam doz, tümör hacmi ve çevreleyen normal dokulara bağlı olarak, ≥60 Gy'ye çıkarılmalıdır. Konvansiyonel fraksiyonasyon şemalarının yanında, pelvik lenf nodu radyoterapisi ile beraber prostata orta derecede hipofraksiyonasyonu kullanan ilk seriler bildirilmiştir. Bu cesaretlendirici sonuçlar prospektif klinik çalışmalar ile valide edilmelidir.

1 Giriş

Prostat kanserinde pelvik lenf nodu radyoterapisi hala tartışma konusu olmasına rağmen, randomize EORTC 22863 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu) (Bolla ve ark. 2002) ve RTOG 94-13 (Radiation Therapy Oncology Group- Radyoterapi Onkoloji Grubu) (Roach ve ark. 2003) çalışmasının sonuçlarından sonra tekrar bir ilgi konusu haline gelmiştir.

EORTC 22863 çalışmasında, hastalar prostat ve pelvik lenf nodlarına radyoterapi ile birlikte uzun dönem (3 yıl) hormon ablasyonu ile hiç ablasyon yapılmaması şeklinde randomize edilmişlerdir. Yaklaşık 10 yıllık takipten sonra, kombine tedavi kolunda toplam sağkalımda anlamlı fayda bulunmuştur (%58,1'e %39,8) ve yaş eşleştirilmiş sağlıklı kohort grubu ile bir fark saptanmamıştır (Bolla ve ark. 2010). Bundan sonra da, günümüzde de yüksek riskli prostat kanseri hastalarında cerrahinin yanında standart tedavi haline gelmiştir. Ancak, bu çalışma sadece randomize olarak uzun döneme karşı hormonal ablasyonun olmamasını karşılaştırmıştır. Ancak, ek olarak pelvik lenf nodu radyoterapisi karşılaştırılmamıştır.

RTOG 94-13 çalışmasında, tahmini lenf nodu yayılımı %15'i geçen ("Roach formülü") hastalar toplam dört kola randomize edilmişlerdir: Sadece prostata radyoterapi ve ek olarak neoadjuvan ya da adjuvan hormon ablasyonu alanlar, prostat ve pelvik lenf nodlarına radyoterapi ve ek olarak neoadjuvan ya da adjuvan hormon ablasyonu alanlar. Bütün pelvis radyoterapisi ile birlikte neoadjuvan/konkomitan hormon ablasyonu alan grupların her ikisinde de biyokimyasal olarak hastalık bulunmaması (biochemical no evidence of disease- bNED) oranlarında iyileşme gözlenmiştir (Roach ve ark. 2003). Bu başlangıç raporunu destekleyen bir takip analizi bulunmaktadır (Lawton ve ark. 2007). Ek olarak, alan büyüklüğü analizi göstermiştir ki, alan büyüklükleri daha iyi sonuçlar ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (Roach ve ark. 2006; Roach 2009).

Bunların aksine, randomize Fransız GETUG (Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales) çalışması 2007' de yayınlanmış ve pelvik lenf nodlarının adjuvan olarak dahil edilmesinin bNED oranlarını arttırdığını doğrulamamıştır (Pommier ve ark. 2007). Ancak, dahil olma kriterleri RTOG ve EORTC'den farklıdır. Hastaların daha düşük risk profili vardır ve tanımlanmış bir hormon ablaston tedavisi bulunmamaktadır.

Böylece, günümüzde, lenfatik drenaj bölgesinin adjuvan olarak dahil edilmesinin rolü sonuçta açık değildir. Bu konuyu "Klinik Olarak Yayılmış Lenf Nodlarının Tedavisi" ve "Prostat kanserinin Hipofraksiyonasyonu: Biyolojik Konular" bölümlerinde detaylı olarak tartıştık.

Randomize çalışmaların sonuçlarına ek olarak, PET temelli çalışmaların verileri, adjuvan radyoterapiye lokal lenfatiklerin dahil edilmesinin bazı hasta alt gruplarında önemli olacağına dair kanıtları göstermiştir. Bu bağlamda, bazı yazarlar, izole ve kolin PET ile tanınan lenf nodu nükslerinin kurtarma tedavisi ile etkili tedavi edilebileceği konusunda kanıtlar sunmuşlardır (Rinnab ve ark.2008; Budiharto ve ark. 2011; Passoni ve ark. 2014; Wurschmidt ve ark. 2011).

Böylece, şu anda, tanımlanmış bazı hasta alt gruplarının, ek olarak, pelvik lenf drenajına radyoterapi almasının faydasının olacağı kabul edilmektedir. Ancak, cerrahi ya da radyoterapötik adjuvan tedavilerin sonuçları potansiyel olarak yayılmış lenfatik drenaj alanlarının yeterli tanımlanmasına bağlıdır.

2 Temel Düşünceler—Pelvik Hedef Hacim Tanımlaması

1990'ların geç dönemlerindeki BT-temelli üç boyutlu (3D) radyoterapi planlamasının geniş bir şekilde kullanılmasından önce, radyoterapi planlaması iki boyutlu radyografiler üzerinde yapılmaktaydı. Böylece, pelvik hedef hacimler, tarihsel lenfografi serilerinden alınan kemik anatomi işaretleyicilere oryante edilmekteydi.

Klinik pratikte 3D konformal radyoterapi planlamasının uygulanmasının başlamasından sonra, her bir hasta için BT planlama görüntü bilgisi mümkün olabilmiştir. Ancak, uzun zamandan beri, radyoterapi sıklıkla basit kutu teknikleri ile uygulanmaktadır. Konvansiyonel dört alan teknikleri risk altındaki organları ayırarak hedef hacimlerin kesin ayırımını yapamamaktadır (Şekil 1). Randomize EORTC, RTOG ve GETUG çalışmaları 1990' larda hasta alımına başlamışlardır. Böylece, yüksek konformal radypoterapi tekniklerini ya da indivizüalize hedef hacim konularını dahil etmemişlerdir.

Sonuçta, IMRT (intensity modulated radiotherapy-yoğunluk ayarlı radyoterapi) gibi modern radyoterapi teknikleri, pelvik hedef hacmin tanımlanması ve risk altındaki organların korunması için yeni yaklaşımlara ihtiyaç duymaktadır.

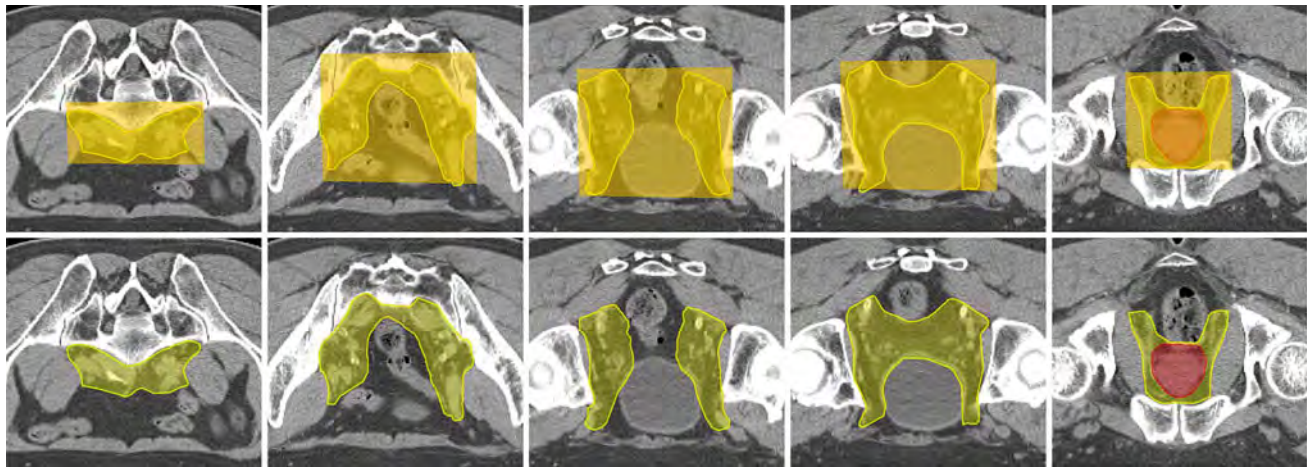
Birkaç başka solid pelvik neoplazilerde (örneğin rektum kanseri), lokorejyonel başarısızlıkların dağılımı ile ilgili detaylı çalışmalar bulunmaktayken, prostat kanseri için bu çeşit veri bulmak çok güçtür.

Bu durumun nedeni-on yıllardan beri- prostat kanserinin küratif tedavisi sonrası sonuçların tanımı için ana son nokta olarak patoanatomik olarak saptanan başarısızlıktan çok biyokimyasal başarısızlığın alınmasıdır. Böylece, geçmişte, prostat kanseri hastalarının sonuçta nerede ve nasıl lokal, lokorejyonel ve uzak başarısızlık yaşayacakları tam olarak gösterilememiştir. Ek olarak, biyokimyasal nüks sonrası hızlıca hormon ablasyon tedavisinin başlatılması, sıklıkla kişisel nüksün topografik atfedilmesini zorlaştırmaktadır.

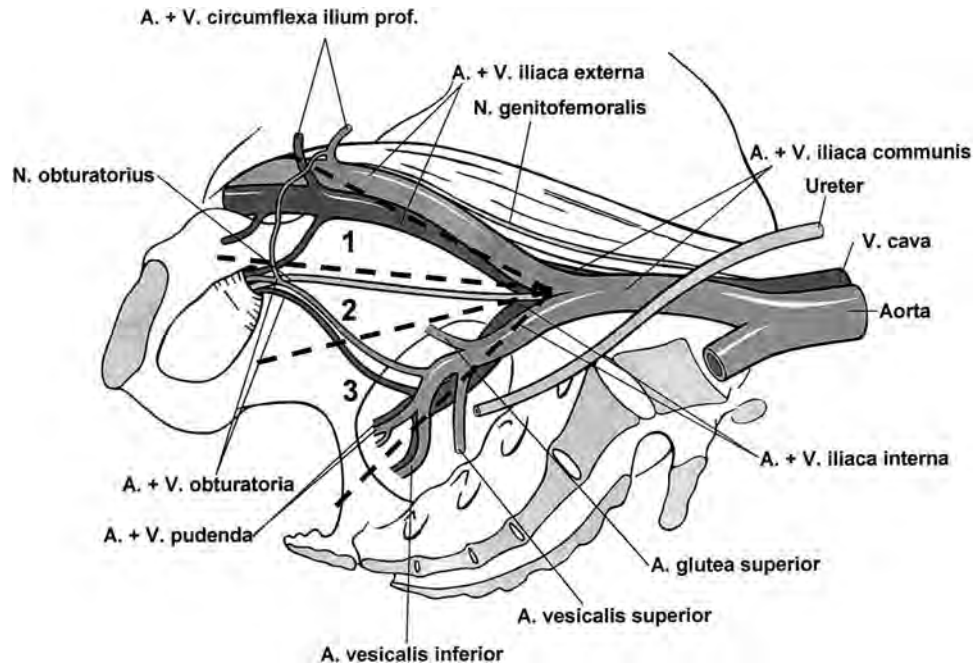
Sonuçta, mikroskopik pelvik ya da lenf nodu yayılımı ile ilgili eldeki topografik veri değerlendirilmelidir. Çünkü, IMRT planlaması kişisel hedef hacimlerine ihtiyaç duymaktadır.

3 Cerrahi Lenfadenektomi Verisi

Radikal prostavezikülektomi ile tedavi edilen prostat kanseri hastaları sıklıkla aynı anda pelvik lenfadenektomi de geçirmektedir. Şu ana kadar, lenfadenektomi uygulamasının, potansiyel sağkalım faydaları göz önüne alındığında, tedavi edici önemi sonuçta belli değildir. Ancak, lenfadenektomi yapıldığında progresyonsuz sağkalımın daha iyileştiğini gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır (Allaf ve ark. 2004; Bader ve ark. 2003; Cheng ve ark. 2001; Hull ve ark. 2002).



Şekil 1 Tüm pelvis radyoterapisinde hedef hacim tanımlaması. Üst sıra CTV 3D-dört-alan planlaması. Alt sıra CTV IMRT planlaması



Şekil 2 Lenfadenektomi teknikleri; 1 + 2 = modiye (standard), 2 = minimal, 1 + 2 + 3 = genişletilmiş lenfadenektomi (Bader ve ark. 2002)

Sorgulanabilir tedavi rolünün yanında, lenfadenektomi, olası tedavi önerileri öncesinde, bir evreleme uygulaması olarak anlaşılmalıdır.

Ancak, detaylı lenfadenektomi yöntemleri göz önüne alındığında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Genel olarak, pelvik lenf nodu cerrahisinin anatomik uzanımı; "minimal/sınırlı", "modifiye/standart" ve "genişletilmiş" lenfadenektomiler arasında ayırt edilmelidir. Minimal lenfadenektomi tekniğinde sadece obturator fossa bölgesi bulunmaktadır ve standart teknik ayrıca eksternal iliak venler boyunca bulunan lenfatik bölgeyi içermektedir. Genişletilmiş lenfadenektomi bölgesi bunlara ek olarak eksternal, internal ve common iliak damarlar boyunca tüm lenf nodlarını içermektedir (Şekil 2).

Son yıllarda yapılan ve etkin histopatolojik çalışmaların bulunduğu geniş lenfadenektomi serilerine bakılarak aşağıdaki anahtar çıkarımlar yapılabilir (Allaf ve ark. 2004; Bader ve ark. 2002; Weckermann ve ark. 2005, 2006; Burkhard ve ark. 2002, 2005; Heidenreich ve ark. 2002; Briganti ve ark. 2006, 2007; Shariat ve ark. 2003; Pagliarulo ve ark. 2006; Ferrari ve ark. 2006; Miyake ve ark. 2007; Stone ve ark. 1997; Joslyn ve Konety 2006):

- Lokorejyonel yayılma riski daha önce düşünülenden daha yüksektir
- Morbidite ve sorgulanabilir fayda açısından, sadece pelvik lenf nodu yayılımı çok düşük riskli hastalar için lenfadenektomi yapılmayabilir

- Lenfadenektomi yapıldığında en az 10 lenf nodu çıkarılmalıdır (Briganti ve ark. 2006; Joslyn ve Konety 2006)
- Lenf nodu yayılımı oranı, risk profili ve lenfadenektominin anatomik olarak genişletilmesi ile birlikte artmıştır
- Prostat kanseri hastalarında kişisel lenfatik drenaj daha önce şüphelenildiğinden daha değişkendir.
- Sınırlı ya da standart lenfadenektomi verileri ile ilgili nomogramlar pelvik lenf nodu yayılımını daha az gösterebilir (Cagiannos ve ark. 2003; Partin ve ark. 1997)

Bir radyasyon onkoloğunun gözünden bakıldığında, mikroskopik lenf nodu yayılımı ile ilgili bilginin yokluğu, kişisel radyoterapi tedavisi kararı için özel bir öneme sahiptir.

4 Prostat Kanserinde Sentinel Lenf Nodları

Weckermann ve arkadaşları, 2000 hastadan alınan cerrahi verileri kullanıp bir prostat sentinel konsepti oluşturdular (Wawroschek ve ark. 2003; Weckermann ve ark. 2007; Hollet ve ark. 2009). Gama probu ile saptanan sentinel lenf nodlarının, histopatolojik olarak çalışılmasına dayanılarak, bir modifiye lenfadenektomi prosedürü geliştirilmiştir. Özet olarak, bulgular, sentinel kılavuzluğundaki lenfadenektominin, daha az morbidite ile ilişkili sensitivite ve spesifisite açısından bakıldığında genişletilmiş lenfadenektomi uygulaması ile karşılaştırılabilir evreleme sonuçları olduğunu düşündürtmektedir. Diğer grupların verileri Weckermann ve arkadaşlarının bulguları ile mükemmel uyum sağlamaktadır (Bastide ve ark. 2009; Fukuda ve ark.2007; Jeschke ve ark. 2008).

Toplam 61 yüksek riskli prostat kanseri hastasının bulunduğu kendi serimizde, SPECT-BT temelli bir sentinel konseptini, kişiselleştirilmiş pelvik IMRT planlanması için uygun olup olmadığı konusunda test ettik (Ganswindt ve arkl. 2007, 2011). Bu analizin gücü, histolojik çalışma mümkün olmadığı için sınırlı olsa da, sentinel lenf nodlarının sayı, lokasyon ve anatomik dağılımları eldeki cerrahi sentinel verisi ile benzer bulunmuştur.

Anahtar sonuç ise; standardize radyasyon portalı ya da standart lenfadenektomi alanları kullanıldığında, varsayımsal olarak yayılmış lenf nodlarının %30'unun kaçırılmış olmasıdır (Şekil 3a, b). Böylece prostat kanserinde sentinel lenf nodları için aşağıdaki yorumlar yapılabilir:

1. Çok kompleks ve değişken lenf nodu yapısı ile birlikte, kişiler arasında kaydadeğer bir şekilde pelvik lenf nodu drenaj farklılıkları vardır
2. Çoğu solid tümörlerin aksine, çoğu vakada birden fazla sentinel lenf nodu saptanmaktadır
3. Sentinel lenf nodu konseptinin yüksek bir sensitivitesi (%98'e kadar) ve spesifisitesi vardır – yanlış negatif ama histolojik olarak pozitif sentinel lenf nodu oranı %6' dır (Weckermann ve ark. 2007; Holl ve ark. 2009).

- Histopatolojik olarak pozitif sentinel lenf nodlarına yakın lenf nodları; sıklıkla, sentinel pozitif olmadan mikroskopik lenf nodu yayılımı göstermektedir
- Makroskopik lenf nodu yayılımı sentinal metodun sensitivitesini ve spesifisitesini –özellikle de artan risk profili ile birlikte-düşürmektedir
- "Sadece sentinel" görüntüleme verisi, cerrahi veri ile – mesane ve seminal veziküllere yakın ilişkide olan bölgeler (mesane içindeki radyonükleid akümülasyonuna bağlı) dışında- eşleşmektedir
- Perirektal ve sakral lenfatik drenaj alanlarında coğrafi kaçırma riski belirgindir. Bunu eksternal iliak zincir ve yüksek iliak/paraaortik lenf nodları izlemektedir

5 Pelvik Hedef Hacim Tanımlaması İçin Kılavuzlar

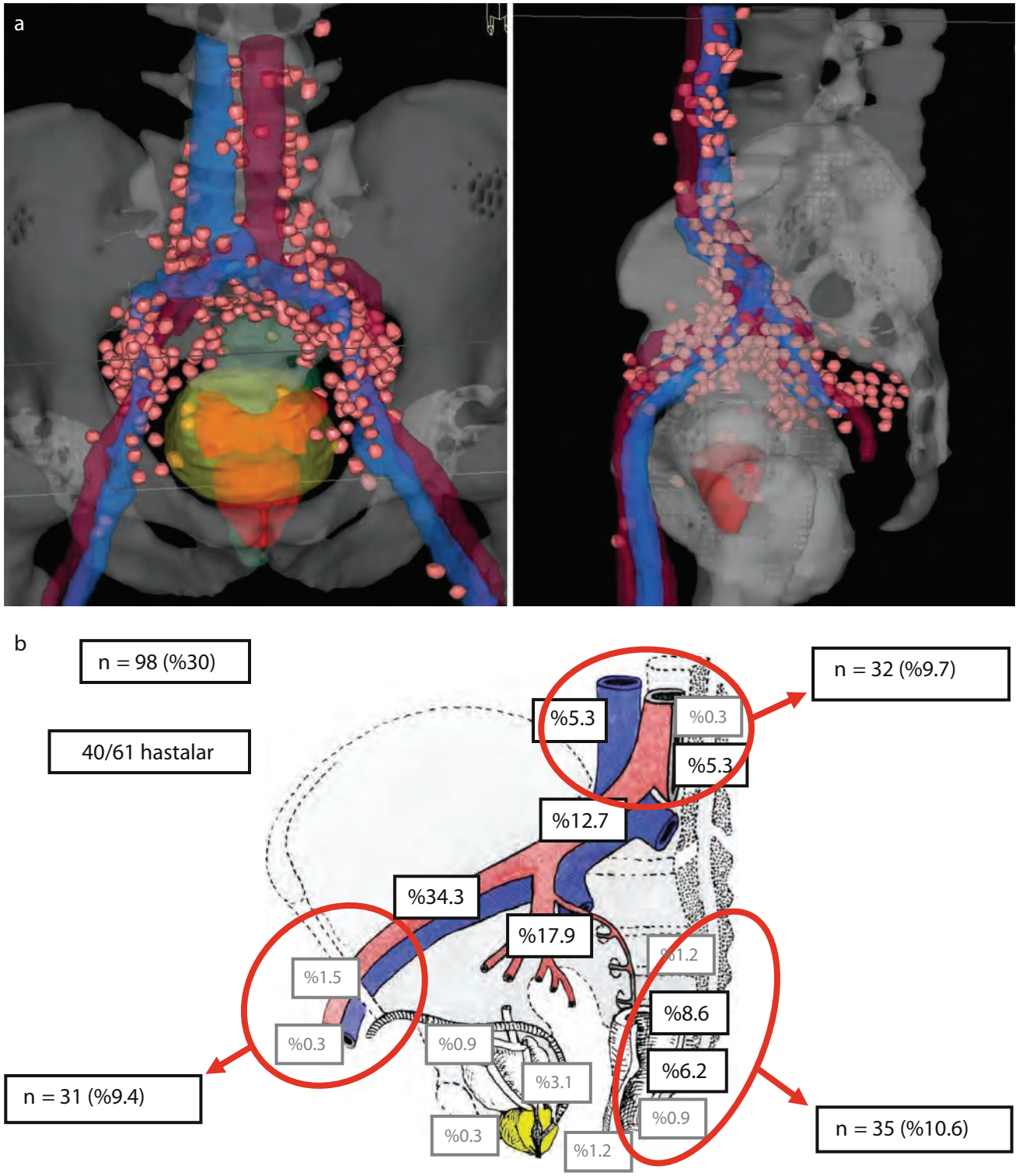
Geçmişteki olası coğrafi atlamaların ana nedeni olan, pelvik lenf nodu hacimlerindeki anlamlı varyasyonların üstesinden gelebilmek için; RTOG genitoüriner radyoterapi grubu, 2009'da, yüksek riskli prostat kanseri hastaları için bir pelvik lenf nodu konsensus yazısı hazırlamıştır (Lawton ve ark. 2009). Bu konsensus yazısının içinde prostatın lenfatik drenajı ile ilgili eldeki tüm veriler ile birlikte; cerrahi ve sentinel kılavuzluğunda lenfadenektomi serileri, çeşitli radyoterapi hacim yaklaşımları sonrasında oluşan nüks çalışmalarının sonuçlarından elde edilen modeller bulunmaktadır (Roach ve ark. 2006).

Anahtar öneriler aşağıdadır:

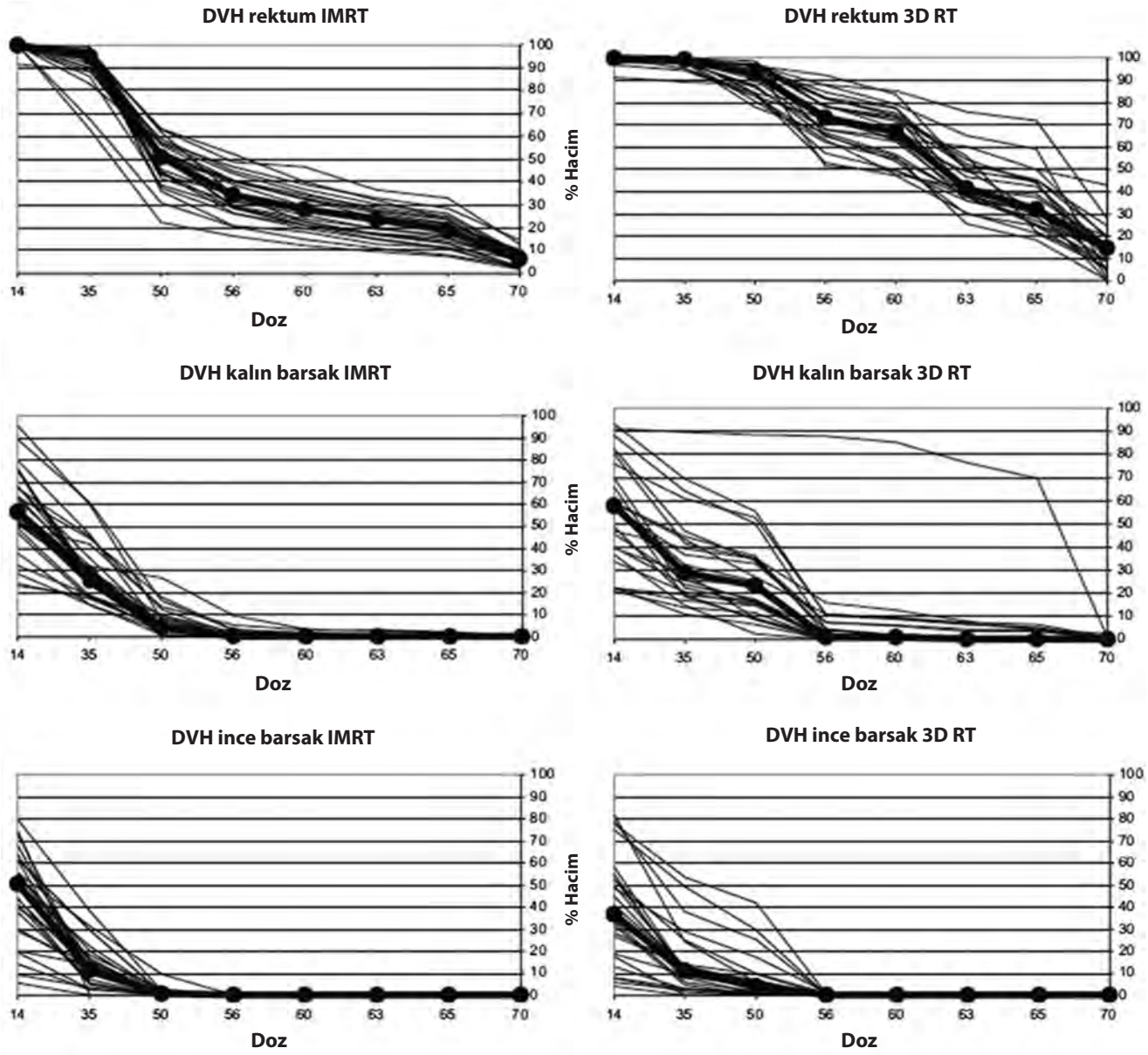
1. Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında aşağıda verilen adjuvan bölgelerin eklenmesi: "distal common iliak, presakral lenf nodları (S1–S3), eksternal iliak lenf nodları, internal iliak lenf nodları ve obturator lenf nodları."
2. Lenf nodu klinik hedef hacmi; damarları (arter ve ven) ve barsağı kapsamamak için dikkat ederek 7 mm radyal sınırı, kemikleri ve kasları içermektedir.
3. Hacimler, pubik kemiğin üst kısmının sonunda L5/S1 arası boşlukta başlamaktadır.
4. Eksternal iliak konturlar femur başlarının üstünde (inguinal ligamanın boney belirticisi) ve obturator konturlar ise simfisis pubisin üzerinde bitmektedir.

RTOG uzlaşı yazısına ek olarak, konturla ilgili kılavuzlar online olarak da bulunabilir: (http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/ProstatePelvicLymphNodes. aspx).

Bu standardize edilmiş hedef hacim önerileri dikkate alınmaksızın, şüpheli lenf nodları üzerinde ya da hastanın kişisel anatomik anormalliği ile ilgili herhangi bir kişisel tanısal bulgu da (sentinel, MRI-ya da PET verisi) tedavi plan-



Şekil 3 **a** 61 hastada (sol görüntü üst ventralden; sağ görüntü sol taraftan; sentinel lenf nodları = pembe, prostat=kırmızı, mesane=yeşil, damarlar = mavi/kırmızı) kümülatif lenf nodu dağılımı (sanal veri seti) (Ganswindt ve ark. 2011). **b** Coğrafi kayıp potansiyeli olan sentinel lenf nodlarının anatomik dağılımı ve alanları. Hastaların 40/61'inde (%65,6), sentinel lenf nodlarının 98/3242'ünde (%30) coğrafi kayıp gözlenmiştir (Ganswindt ve ark. 2011).



Şekil 4 İnce barsak, kalın barsak ve rektumun 3D konformal radyaoterapiye karşı IMRT ile doz-hacim histogramlarının karşılaştırılması. 25 hastanın kümülatif doz-hacim histogramları gösterilmiştir. Düz çizgiler 1-25 hastayı göstermektedir. Noktaları birleştiren çizgiler 25 hastanın ortancalarını göstermektedir (Ganswindt ve ark. 2007).

lamasında ve özellikle de konformal teknikler uygulanacağı zaman, dikkate alınmalıdır (Meijer ve ark. 2013).

6 Tedavi Planlaması 3D'ye karşı IMRT

Günümüze kadar, prostat kanseri hastalarında pelvik lenf nodu tedavisinde 3D konformal radyaterapiyi IMRT ile karşılaştıran çok sayıda planlama çalışması bulunmaktadır (Ganswindt ve ark. 2005b, 2007; Nutting ve ark. 2000; Luxton ve ark. 2004; Sanguineti ve ark. 2006). IMRT' nin klinik pratiğe hızla girmesinden dolayı, 3D ile IMRT'yi klinik sonuçlar ve toksisite açısından karşılaştıran prospektif çalışmalar kaçırılmıştır ve gelecekte de mümkün olmayacaktır.

Ancak, eşit hedef hacimlere dayanan hemen hemen tüm planlama çalışmaları göstermiştir ki, IMRT'nin risk altındaki organların korunması konusunda (mesane, ince barsak, rektum, kemik), özellikle yüksek doz radyasyon alanlarında, üstünlüğü bulunmaktadır (Şekil 4). Seçilmiş vakalarda, seçilen kişisel sınırlamalara bağlı olarak, hedef hacim kapsamı daha kötü olabilir.

Özet olarak, IMRT kullanımı, akut ve geç toksisitelerde artma olmaksızın prostata daha yüksek dozların verilmesini sağlamaktadır ve aynı zamanda da düşük akut ve geç toksisite profili ile pelvik lenf nodlarına yüksek konformal doz verilmesine izin vermektedir (Ganswindt ve ark. 2007; Guckenberger ve ark.2008; Sharma ve ark. 2011; Zelefsky ve ark. 2012; Vora ve ark. 2007; Al-Mamgani ve ark. 2009; Eade ve ark. 2008).

7 IMRT Planlaması ve Tedavi

Klinik pelvik hedef hacmi (clinical target volume-CTV) tarifi, tam bir tedavi pozisyonunda, BT planlama görüntüleri ile, rutin olarak yapılmalıdır. Uygulanan merkezdeki doz hesaplama algoritmalarına bağlı olarak, genellikle 3 ya da 5 mm'lik BT dilimleri alınmaktadır.

Seçilmiş vakalarda, pron pozisyon (göbek kızakta), özellikle ince barsağın büyük bir bölümü distal pelvis bölgesinde lokalize olduğunda, ince barsağı korumaktadır. Ancak, genelde, supin pozisyon daha iyi hasta stabilizasyonu sağlamakta ve hala yeterli ince barsak koruması sağlamaktadır. Dahası, pron pozisyonu ile mümkün olmayan, ultrason görüntülemesi gibi görüntü kılavuzluğundaki yöntemlerin kullanılmasına izin vermektedir.

Planlama ve tedavi boş rektum ve dolu mesane ile yapılmalıdır. Mesanenin doldurulması mesane duvarı ve barsak hacimlerinin korunmasına yardımcı olmaktadır. Boş rektum ile radyoterapi verilmesi daha iyi klinik sonuçlar ve daha az rektal toksisite ile ilişkilidir (Heemsbergen ve ark. 2007; Engels ve ark. 2009; Reddy ve ark. 2009; Jain ve ark. 2012).

CTV'den PTV'ye mantıklı güvenlik sınırları 5-10 mm arasındadır. Ancak, güvenlik sınırlarının seçimi, sonuçta, uygulamaların yapıldığı üniteler tarafından belirlenen kişisel pozisyonlama ve görüntü kılavuzluğu stratejisine bağlıdır. Mesane ve rektal boşaltımın etkisinin yanında, cone beam bilgisayarlı tomografi, ultrason ya da işaretleyiciler gibi modern görüntü kılavuzluğu araçları günlük radyoterapi tedavisinde prostat pozisyonunun düzeltilmesine yardımcı olmaktadır. Bu bağlamda, sadece prostat hareketlerine odaklanmak yerine, ayrıca pelvik lenf nodu CTV'sinin de immobilize edilmesi özel öneme sahiptir (Ferjani ve ark. 2013; Adamczyk ve ark. 2013; Xia eve ark. 2010).

8 Preskripsiyonu

Traihsel olarak, RTOG, pelvik lenf nodlarına 50,4 Gy uygulamakta ve ardından prostata toplam 70,2 Gy olacak şekilde doz vermektedir (tek doz 1,8 Gy, 5/hafta). EORTC çalışması ise 50 Gy (pelvik lenf nodları) ve 70 Gy (prostat) uygulamakta, ancak, günlük 2,0 Gy 5/hafta olarak yapmaktadır.

Günümüzde, yüksek risklilerde, prostata kümülatif olarak 70 Gy vermek suboptimal olarak değerlendirilmektedir (Hanks ve ark. 2000; Pollack ve ark. 2002; Peeters ve ark. 2006; Ganswindt ve ark. 2005a). Böylece, pelvik IMRT kullanıldığında, prostata kümülatif 74-76 Gy verilmesi önerilmektedir. Birkaç çalışmada bu durumun toksisite profilini arttırmadan uygun olabileceği gösterilmiştir (Guckenberger ve ark. 2008; Zapatero ve ark. 2005).

IMRT tekniğinin anahtar özelliklerinden birisi de, tek bir tedavi hacminde, farklı doz seviyelerini simultane olarak verebilmesidir (simultane entegre boosts [SIB]). Böylece, günümüz klinik pratiğinde, pelvik lenf nodlarına 50,4 Gy (tek doz ve fraksiyon başına 1,8 Gy) ve simultane olarak prostata 2,0 Gy tek doz verilebilmektedir. SIB ile ilk 28 haftalık fraksiyon sonrasında, radyoterapi, 14 Gy (18 Gy, sırasıyla) farklı bir tedavi planı ile devam etmektedir.

Risk altındaki organlara (mesane, ince barsak, rektum, kolon, kemik) verilen dozlardaki kısıtlamalar, yakın zamanlı yayınlanan QUANTEC verisine uygun olacak şekilde minimum olmalıdır (Jackson ve ark. 2010). Böylece, her bir kişisel IMRT planı, radyasyon alan normal doku hacimlerinin optimize edilmesi için tekrar gözden geçirilmelidir.

Farklı IMRT tekniklerinin [statik (step and shoot) teknikleri ve dinamik teknikler (simultane gantry rotasyonu ile birlikte ya da olmaksızın sliding windows, tomoterapi)] avantajları klinik çalışmalarda belirlenememiştir. Teorik öngörüler temel alınarak, hızlı dinamik tekniklerin (yoğunluk ayarlı ark tedavisi, IMAT, "Hızlı Ark") daha kısa tedavi süresi ve daha az intrafraksiyonel organ hareketi nedeni ile avantajlı olduğu söylenebilir. Ancak, öte yandan, yüksek oranda modüle edilmiş IMRT'nin tam dozimetrisi ve kalite kontrolü yeni ve umulmayan problemleri beraberinde getirmiştir.

Günümüzde, partikül tedavisinin, prostat kanserinde pelvik lenf nodlarının tedavisini nasıl iyileştireceği belirlenmemiştir (Sheets ve ark. 2012). Pek çok pelvik organın hareketli, hava ile dolu olduğu ve organ dolumunda aşırı varyasyonlar gösterdiği gerçeği, bu hedeflerin partikül yaklaşımı için optimal hedef olmadıklarını göstermektedir.

Normal fraksiyonasyon şemasında prostat ve adjuvan pelvik lenf nodlarını içeren standart IMRT tekniklerinin uygulanmasına paralel olarak, pelvik lenf nodu radyoterapisi ile birlikte prostata orta derecede hipofraksiyonasyon uygulayan birkaç küçük çalışma bildirilmiştir (Alongi ve ark. 2012; Norkus ve ark. 2013; Krause ve ark. 2012). Guckenberger, yakın zamanda, 80 Gy 2Gy'ye eşdeğer olarak prostata 32x2.3 Gy SIB tedavi verilen 41 hastayı bildirmiştir. Yüksek riskli hastalıkta 5 yıllık biyokimyasal başarı %78 olarak saptanmıştır ve IMRT ve görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) kullanımı ile düşük oranda toksisite gözlenmiştir (Guckenberger ve ark. 2014).

9 Lenf nodu Pozitif Hastalarda IMRT Teknikleri

PSA taramasının geniş çaplı kullanımı düşük riskli prostat kanseri tanısının artmasına neden olmuştur ve yakın zamanlı çalışmalar da lenf nodu metastazlarının insidansının düştüğünü göstermiştir (%10'un bile altında) (Nguyen ve ark. 2009; Paul ve ark. 2010). Ancak, başlangıçta lenf nodu yayılımı olan hastaların sayısı alt gruplarda hala yüksektir (yüksek riskli hastalarda %30-40 [Crehange ve ark. 2012]). Bu durum özellikle lenfadenektomi sınırı uzatıldığında ve patolojik çalışma prosedürleri göz önüne alındığında ortaya çıkmaktadır (Briganti ve ark. 2008). Dahası, yukarıda da bahsedildiği gibi, lenfonodüler yayılmanın gerçek riski daha önce düşünüldüğünden daha yüksektir (Weckermann ve ark.2006; Heidenreich ve ark. 2002; Briganti ve ark. 2006; Shariat ve ark. 2003; Pagliarulo ve ark. 2006; Miyake ve ark. 2007).

Lenf nodu pozitif prostat kanseri hastalarındaki radyoterapi yaklaşımlarında en az üç farklı klinik başlangıç yaklaşımı bulunmaktadır:

İlk olarak,

Prostat kanseri hastalarının ilk tanısında, eşzamanlı olarak, cerrahi yapılmadan makroskopik lenf nodu metastazı olanlar (cN1)

İkinci olarak,

Yeni tanısı konulmuş ve cerrahi sonrası klinik ya da subklinik lenfatik yayılım bulunan prostat kanseri hastaları (pN1)

Üçüncü olarak,

Prostat kanserinin primer tedavisi sonrası ve metakronik olarak pelvik lenfatik bölgede lokorejyonel nüks olan hastalar (rN1).

Lenf nodu yayılımının kaynak olarak kabul edildiği ve uzak metastatik yayılımın bir göstergesi olmadığı lokorejyonel yaklaşım uygun olabilir.

Ad 1 (cN1 hastaları):

Bazı eski yayınlara bakıldığında (Sands ve ark.1995; Whittington ve ark. 1995; Wiegel ve Bressel 1995) ve RTOG çalışmalarının bir dizi alt küme analizlerinde (75-06 (Hanks ve ark. 1998), 85-31 (Lawton ve ark. 2005) ave 92-02 (Hanks ve ark.2003)) lenf nodu pozitif hastaların, pelvik radyoterapi ile hormonal tedavi birleştirildiğinde, mükemmel lokal kontrole sahip oldukları konusunda kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. Böylece, 173 N1 hastasında yapılan bir RTOG 85-31 alt küme analizinde, biyokimyasal progresyonsuzluk oranı 5/9 yılda sırasıyla%33/%4 ve %54/%10 olarak saptanmıştır ve bu da kombine tedavi lehinedir. Ancak, daha önce kullanılan "kutu tekniği" barsak toksisitesi nedeni ile yayılmış olan lenf nodlarına daha yüksek doz radyasyon verilmesine izin vermese de, pozitif lenf nodlarında küratif amaçlı gerekli doz daha yüksektir (örneğin ≥60 Gy).

Bu bağlamda, IMRT ve IGRT gibi yeni teknolojiler, pozitif lenf nodlarına 50 Gy üzerinde doz eskalasyonunu mümkün hale getirmiştir (Wang-Chesebro ve ark. 2006; Engels ve ark. 2009) ve aynı zamanda, bu yaklaşım klinik olarak saptanabilen lenf nodu yayılımı için önerilebilir durumdadır (Crehange ve ark. 2012). Bizim 39 hastalık kendi serimizde, 70 aylık bir ortanca takip sonrasında, nod pozitif hastalarda orta derecede erken ve geç toksisiteler ile birlikte "SIB tekniğinin" uygunluğunu gösterdik [Şekil 5 (Muller ve ark.2012)].

Ad 2 (pN1 hastalar):

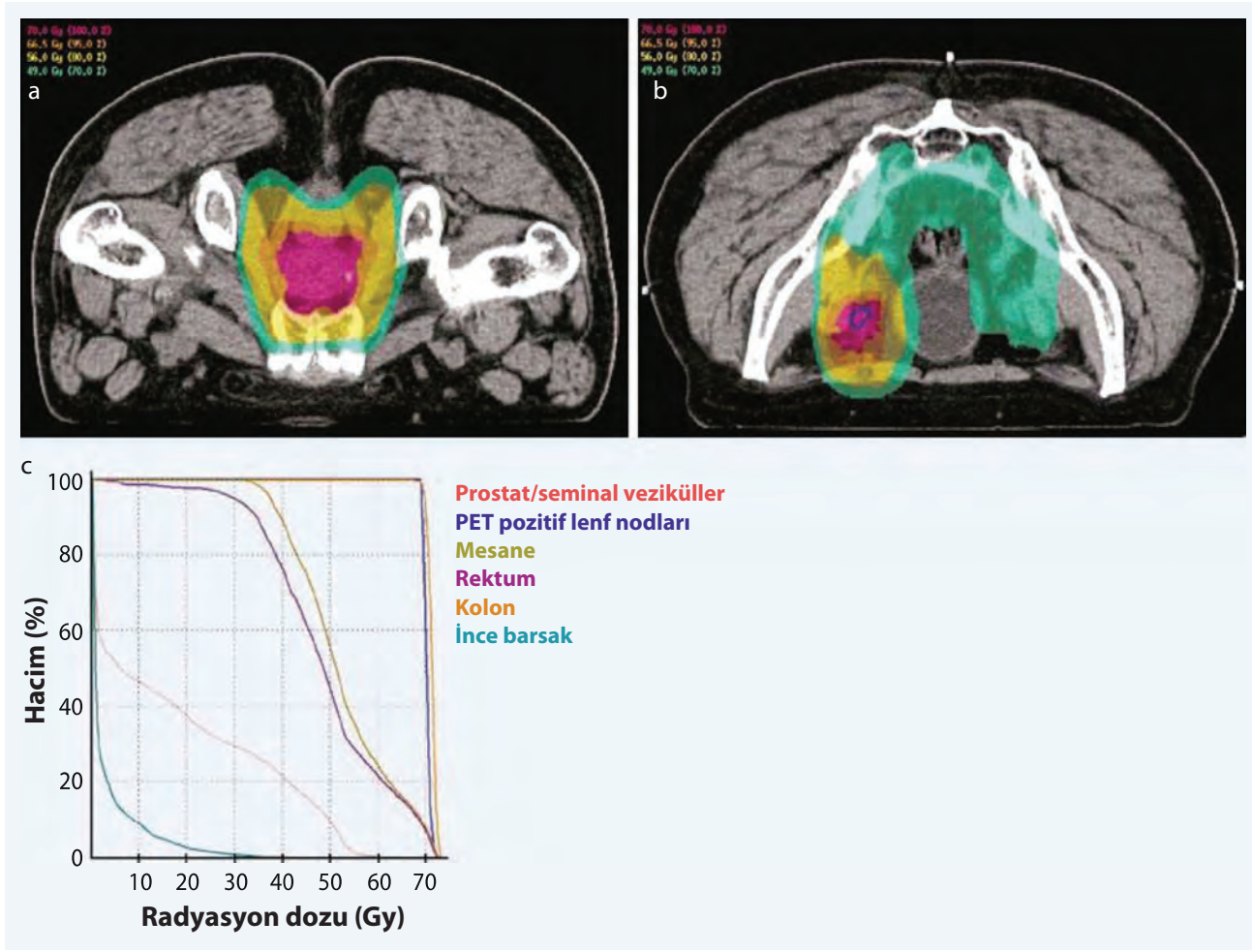
Lenf nodu pozitif hastalarda, radikal prostatektomi ve lenfadenektomi sonrasında adjuvan pelvik radyoterapinin rolünü test eden bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Da Pozzo ve arkadaşları (2009) ve Briganti ve arkadaşları (2011), 1986 -2002 yıllarında, 700'den fazla hastada; adjuvan hormon tedavisinin, hormon tedavisi ile birleştirilen konvansiyonel radyoterapiyle karşılaştırıldığı geniş bir retrospektif eşleştirme analizi yapmışlardır. Radyoterapi alan hastaların %85'i pelvik lenf nodu bölgesine 4-alan kutu tekniği ile ortanca 50,4 Gy doz almışlardır ve bu arada prostat yatağı postoperatif olarak ortanca 68,4 Gy doz almıştır. Ortanca 100,8 aylık takip süresinde; kombine tedavi alan hastalarda, sadece hormon tedavisi alanlara oranla, cerrahi sonrası 5,8 ve 10. yıllarda anlamlı oranda daha yüksek kansere özgü ve toplam sağkalım oranları saptanmıştır (%95, 91 ve 86'ya %88,78 ve 70; ve % 90, 84 ve 74' e karşı %82,65 ve 55; p= 0,004 ve p<0,001). Toplam 1107 hastanın bir takip analizinde, adjuvan radyoterapinin daha iyi kanser kontrolü için bağımsız bir prediktör olduğu doğrulanmıştır (10 yıllık kansere özgü mortalitesiz oran %87) (Abdollah ve ark. 2014).

Ad 3 (rN1 hastalar):

Lenf nodu nüksü bulunan prostat kanseri vakaları, primer tedavi sonrasında pratikte olumsuz bir durum ortaya çıkarmaktadır. Genel olarak, altın standart sistemik hormon tedavisidir (Iversen ve Roder 2008). Ancak, cerrahi ve/veya radyoterapi yaklaşımlarının düşünüldüğü kurtarma tedavileri ile ilgili artan sayıda veriler bulunmaktadır.

Yakın zamanda, [11C] kolin PET/CT ile saptanan lenf nodu metastazı bulunan 59 hastalık bir retrospektif çalışmada, pelvik/retroperitoneal kurtarma lenfadenektomisinin etkisi analiz edilmiştir (Suardi ve ark. 2014). Ortanca 81 aylık takip ile, 35 hastada (%59,3) biyokimyasal yanıt gözlenmiştir (Cerrahi sonrası 40 günde PSA<0,2 ng/ml olarak tanımlanmaktadır). 8 yıllık biyokimyasal nükssüz sağkalım oranı %23, 8 yıllık klinik nükssüz ve kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %38 ve %81'dir. Klinik nüksün tek prediktörleri preoperatif PSA düzeyi (<4'e karşın ≥4 ng/ml) ve retroperitoneal lenf nodu metastazlarının varlığıdır. Ek olarak, sadece hastaların üçte ikisinden azı androjen deprivasyon tedavisi almıştır.

Benzer şekilde, Jilg ve arkadaşları, kurtarma lenfadenektomisi ile tedavi edilmiş 47 PET pozitif hastayı incelemişlerdir. Toplam 27 hasta, etkilenen lenf nodu bölgelerine sınır-



Şekil 5 Nodal SBI ile pelvik IMRT örneği. Primer tümör (a) ve etkilenen lenf nodlarına (b) ilişkili dozlarla birlikte (%70/%80/%95/%100) tedavi planları. Hedef hacimlerin ve risk altındaki organların ilişkili doz-hacim-histogramları (c)'de gösterilmiştir (Muller ve ark. 2012).

lı, adjuvan radyoterapi almıştır (ortalama doz 50,8 Gy) (Jilg ve ark. 2012). Bu heterojen küçük kohortta adjuvan tedavinin belirgin bir avantajı olmasa da, 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranı %77,7'dir ve yukarıda bahsedilen sonuçlarla karşılaştırılabilir.

Bu ümit verici sonuçları (PET pozitif) rN1 hastalarında radyoterapiyi tedavi opsiyonu olarak uygulayarak, prostat kanserindeki doz-etki ilişkisi nedeni ile, makroskopik olarak etkilenen lenf nodlarına daha yüksek doz radyasyon vermek oldukça önemlidir. Yakın zamanlı bir seride, 83 hastada, bütün lenfatik drenaja ortalama 52 Gy doz verilmiş ve aynı anda PET pozitif lenf nodlarına eskale edilmiş radyasyon dozları verilmiştir (ortalama SIB dozu 65 Gy) (Picchio ve ark. 2014). Ortanca 22 aylık bir takipte, hastaların %70,2'sinde komplet biyokimyasal yanıt gözlenmiştir. Hastaların %89,4 'ünde, bir PET metabolik yanıtı gösterilmiştir (%43 komplet ve %47 parsiyel yanıt). Hastaların sadece %6'sında tedavi edilen bölgede metabolik progresyon gözlenmiştir. Ancak, hastaların %54,7' sinde uzak yerlerde yeni hastalık gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi ek olarak androjen deprivasyon tedavisi almıştır ve düşük oranda toksisite gözlenmiştir.

Ancak, şu ana kadar, rpN1 hastalarında hedef hacim bölgeleri hakkında belirgin bir öneri bulunmamaktadır. Lenf nodlarının PET ile ya da sentinel pozitif incelemesinin gerçek mikroskopik yayılımı atlayabileceğini (sıklıkla saptanan lenf nodlarına yakın mesafede lokalize) akılda tutarak, (Allaf ve ark. 2004; Bader ve ark. 2002; Weckermann ve ark. 2005, 2006; Burkhard ve ark. 2002, 2005; Heidenreich ve ark. 2002; Briganti ve ark. 2006, 2007; Shariat ve ark. 2003; Pagliarulo ve ark. 2006; Ferrari ve ark. 2006; Miyake ve ark. 2007; Stone ve ark. 1997; Joslyn ve Konety 2006); günümüzün bakış açısından, güvenilir verilerin yokluğunda, en azından adjuvan alanların eklenmesi ya da hatta bütün lenfatik drenajın eklenmesi daha makuldür.

10 Sonuç

Son birkaç yılda, yüksek riskli ve lenf nodu pozitif prostat kanseri hastalarının tedavisi anlamlı oranda evrimleşmiştir. MR, PET ve sentinel lenf nodu uygulamaları gibi yeni görüntüleme araçları, günümüzde, cerrahların ve radyasyon onkologlarının nodal metastazları ve/veya yüksek riskli subklinik yayılımlı lenf nodlarını saptayıp hedef haline getirmelerini sağlamıştır. Ek olarak, IMRT ve IGRT gibi gelişmiş radyoterapi teknolojileri, radyasyon onkologlarına, normal doku toksisitesini minimalize ederek hedef hacme yüksek doz konformal radyoterapi uygulayabilme yeteneğini vermiştir. Geniş randomize çalışmaların eksikliğine rağmen, özellikle artan kompleks tedavilerle, pelvik radyoterapi ile yüksek riskli ya da lenf nodu pozitif prostat kanseri hastalarında kansere özgü sağkalım iyileştirilebilir.

Bu bağlamda, radyoterapi ile klinik sonucu iyileştirmekteki ön koşul, kesin evreleme uygulamalarına dayanan ve risk adapte edilen, hasta seçimidir. Dahası, en iyi görüntüleme yöntemleri ile kombine edilen oldukça optimize radyoterapi teknikleri, hedef hacimlerin optimal saptanmasını ve normal dokuları ayırıp toksisitenin azaltılmasını sağlamıştır.

Kaynaklar

Abdollah F et al (2014) Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. Eur Urol 65(3):554–562

Adamczyk M et al (2013) Dosimetric consequences of prostate-based couch shifts on the precision of dose delivery during simultaneous IMRT irradiation of the prostate, seminal vesicles and pelvic lymph nodes. Phys Med 30(2):228–233

Allaf ME et al (2004) Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol 172 (5 Pt 1):1840–1844

Al-Mamgani A et al (2009) Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(3):685–691

Alongi F et al (2012) Moderate hypofractionation and simultaneous integrated boost with volumetric modulated arc therapy (RapidArc) for prostate cancer. Report of feasibility and acute toxicity. Strahlenther Onkol 188(11):990–996

Bader P et al (2002) Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol 168(2):514–518 (discussion 518)

Bader P et al (2003) Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol 169(3):849–854

Bastide C et al (2009) Radioisotope guided sentinel lymph node dissection in patients with localized prostate cancer: results of the first 100 cases. Eur J Surg Oncol 35(7):751–756

Bolla M et al (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(9327):103–106

Bolla M et al (2010) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 11 (11):1066–1073

Briganti A et al (2006) Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int 98(4):788–793

Briganti A et al (2007) Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 69(1):147–151

Briganti A et al (2008) Impact of surgical volume on the rate of lymph node metastases in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection for clinically localized prostate cancer. Eur Urol 54(4):794–802

Briganti A et al (2011) Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol 59(5):832–840

Budiharto T et al (2011) Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. Eur Urol 60(1):125–130

Burkhard FC et al (2002) Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection. Eur Urol 42 (2):84–90 (discussion 90–92)

Burkhard FC et al (2005) Is pelvic lymphadenectomy really necessary in patients with a serum prostate-specific antigen level of <10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? BJU Int 95 (3):275–278

Cagiannos I et al (2003) A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. J Urol 170(5):1798–1803

Cheng L et al (2001) Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer 91(1):66–73

Crehange G et al (2012) Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: a rapidly evolving paradigm. Cancer Treat Rev 38(8):956–967

Da Pozzo LF et al (2009) Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol 55(5):1003–1011

Eade TN et al (2008) A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(2):338–345

Engels B et al (2009a) Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(2):388–391

Engels B et al (2009b) Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost for high-risk and lymph node-positive prostate cancer: early report on acute and late toxicity. Technol Cancer Res Treat 8(5):353–359

Ferjani S et al (2013) Alignment focus of daily image guidance for concurrent treatment of prostate and pelvic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87(2):383–389

Ferrari AC et al (2006) Molecular load of pathologically occult metastases in pelvic lymph nodes is an independent prognostic marker of biochemical failure after localized prostate cancer treatment. J Clin Oncol 24(19):3081–3088

Fukuda M et al (2007) Detection of sentinel node micrometastasis by step section and immunohistochemistry in patients with prostate cancer. J Urol 177(4):1313–1317 (discussion 1317)
Ganswindt U et al (2005a) 70 Gy or more: which dose for which prostate cancer? J Cancer Res Clin Oncol 131(7):407–419
Ganswindt U et al (2005b) Intensity modulated radiotherapy for high risk prostate cancer based on sentinel node SPECT imaging for target volume definition. BMC Cancer 5:91
Ganswindt U et al (2007) Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(2):347–355
Ganswindt U et al (2011) Distribution of prostate sentinel nodes: a SPECT-derived anatomic atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79 (5):1364–1372
Guckenberger M et al (2008) Does intensity modulated radiation therapy (IMRT) prevent additional toxicity of treating the pelvic lymph nodes compared to treatment of the prostate only? Radiat Oncol 3:3
Guckenberger M, Lawrenz I, Flentje M (2014) Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer : Long-term outcome using IMRT and volumetric IGRT. Strahlenther Onkol 190 (1):48–53
Hanks GE et al (1998) Ten-year outcomes for pathologic node-positive patients treated in RTOG 75-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (4):765–768
Hanks GE et al (2000) Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(4):823–832
Hanks GE et al (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group protocol 92-02. J Clin Oncol 21(21):3972–3978
Heemsbergen WD et al (2007) Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(5):1418–1424
Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R (2002) Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 167(4):1681–1686
Holl G et al (2009) Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36(9):1377–1382
Hull GW et al (2002) Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 167(2 Pt 1):528–534
Iversen P, Roder MA (2008) The early prostate cancer program: bicalutamide in nonmetastatic prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther 8(3):361–369
Jackson A et al (2010) The lessons of QUANTEC: recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(3 Suppl): S155–S160
Jain S et al (2012) The effect of radiation technique and bladder filling on the acute toxicity of pelvic radiotherapy for localized high risk prostate cancer. Radiother Oncol 105(2):193–197
Jeschke S et al (2008) Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. Eur Urol 53(1):126–132
Jilg CA et al (2012) Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. J Urol 188 (6):2190–2197
Joslyn SA, Konety BR (2006) Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 68 (1):121–125
Krause S et al (2012) Hypofractionated helical intensity-modulated radiotherapy of the prostate bed after prostatectomy with or without the pelvic lymph nodes—the PRIAMOS trial. BMC Cancer 12:504
Lawton CA et al (2005) Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. J Clin Oncol 23(4):800–807
Lawton CA et al (2007) An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(3):646–655
Lawton CA et al (2009) RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(2):383–387
Luxton G, Hancock SL, Boyer AL (2004) Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(1):267–284
Meijer HJ et al (2013) Geographical distribution of lymph node metastases on MR lymphography in prostate cancer patients. Radiother Oncol 106(1):59–63
Miyake H et al (2007) Quantitative detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with clinically localized prostate cancer by real-time reverse transcriptase-PCR. Clin Cancer Res 13 (4):1192–1197
Muller AC et al (2012) Toxicity and outcome of pelvic IMRT for node-positive prostate cancer. Strahlenther Onkol 188(11):982–989
Nguyen PL et al (2009) Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(1):104–109
Norkus D et al (2013) A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. Radiat Oncol 8(1):206
Nutting CM et al (2000) Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(3):649–656
Pagliarulo V et al (2006) Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. J Clin Oncol 24 (18):2735–2742
Partin AW et al (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. Jama 277 (18):1445–1451
Passoni NM et al (2014) Utility of [(11)C]choline PET/CT in guiding lesion-targeted salvage therapies in patients with prostate cancer recurrence localized to a single lymph node at imaging: Results from a pathologically validated series. Urol Oncol 32(1):38e9–38e16
Paul A et al (2010) Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. Eur Urol 57(2):267–272
Peeters ST et al (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24(13):1990–1996
Picchio M et al (2014) ^{11}C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41(7):1270–1279
Pollack A et al (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(5):1097–1105

Pommier P et al (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 25(34):5366–5373

Reddy NM et al (2009) Influence of volumes of prostate, rectum, and bladder on treatment planning CT on interfraction prostate shifts during ultrasound image-guided IMRT. Med Phys 36(12):5604–5611

Rinnab L et al (2008) [11C]choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. Urol Int 81(2):191–197

Roach M 3rd (2009) Targeted radiotherapy against clinically localized prostate cancer: is pelvic radiotherapy the standard of care for high risk prostate cancer? In: 3rd international symposium on cancer metastasis and the lymphovascular system: basis for rational therapy, San Francisco, Abstract book, pp 56–57

Roach M 3rd et al (2003) Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation therapy oncology group 9413. J Clin Oncol 21(10):1904–1911

Roach M 3rd et al (2006) Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 (3):647–653

Sands ME, Pollack A, Zagars GK (1995) Influence of radiotherapy on node-positive prostate cancer treated with androgen ablation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31(1):13–19

Sanguineti G et al (2006) Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(1):151–160

Shariat SF et al (2003) Detection of clinically significant, occult prostate cancer metastases in lymph nodes using a splice variant-specific rt-PCR assay for human glandular kallikrein. J Clin Oncol 21(7):1223–1231

Sharma NK et al (2011) Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in patients treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80 (2):437–444

Sheets NC et al (2012) Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA 307(15):1611–1620

Stone NN, Stock RG, Unger P (1997) Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. J Urol 158(5):1891–1894

Suardi N et al (2014) Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. Eur Urol. pii:S0302-2838(14)00130-4

Vora SA et al (2007) Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(4):1053–1058

Wang-Chesebro A et al (2006) Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 (3):654–662

Wawroschek F et al (2003) The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. Eur Urol 43(2):132–136 (discussion 137)

Weckermann D, Wawroschek F, Harzmann R (2005) Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy? Eur Urol 47(1):45–50 (discussion 50–51)

Weckermann D et al (2006) Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of < or =10 ng/mL and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. BJU Int 97(6):1173–1178

Weckermann D et al (2007) Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. J Urol 177 (3):916–920

Whittington R et al (1995) Combined hormonal and radiation therapy for lymph node-positive prostate cancer. Urology 46(2):213–219

Wiegel T, Bressel M (1995) Stage D1 prostate cancer–is radiotherapy and early hormonal therapy equivalent to radical prostatectomy, radiotherapy, and early hormonal therapy? (regarding Sands et al (1995) IJROBP 31:13–19). Int J Radiat Oncol Biol Phys 32 (3):896–897

Wurschmidt F et al (2011) [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. Radiat Oncol 6:44

Xia P et al (2010) Comparison of three strategies in management of independent movement of the prostate and pelvic lymph nodes. Med Phys 37(9):5006–5013

Zapatero A et al (2005) Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. J Clin Oncol 23(27):6561–6568

Zelefsky MJ et al (2012) 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 84(1):125–129

Yüksek Riskli Prostat Kanseri Bulunan Hastalarda Pelvik Lenfatiklerin Profilaktik Tedavisi: Radyoterapi Lehine

Mack Roach III

İçindekiler

1 Giriş 123

2 Pelvik Lenf Nodu Metastazı: Hangisi, ne sıklıkla ve nerede? 124

3 Pelvik Lenf Nodu Radyoterapisi: Prostat Kanseri için Kanıt Nedir? 124

3.1 Profilaktik Radyoterapiyi İnceleyen Randomize Çalışmalar 124

3.2 Kesin Profilaktik WPRT ile İlgili Retrospektif Çalışmalar 125

3.3 Profilaktik WPRT Prostatektomi Sonrası ve / veya Nodal Örnekleme 126

4 Sonuç 127

Kaynaklar 127

M. Roach III (✉)
Chair Department of Radiation Oncology,
Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center,
University of California San Francisco (UCSF),
San Francisco, CA, USA
e-mail: roach@radonc.ucsf.edu

Özet

Klinik lokalize ve orta dereceden yüksek dereceye prostat kanseri bulunan erkeklerde, profilaktik tüm pelvis radyoterapisi, Radyasyon Onkologları arasındaki en sıcak tartışmalı konu olmaya devam etmektedir. Bu derlemede, radikal prostatektomi sonrası kurtarma eksternal beam radyoterapi alan hastalara dayanan çalışmalar, prospektif randomize çalışmalar ve retrospektif çalışmalardan alınan verilerle tartışmanın "Pro" tarafı üzerinde odaklanılacaktır. Verilerin üstünlüğü, uygun seçilmiş hastalarda pelvik lenf nodu radyoterapisini desteklemektedir. Ancak, yazarlar, bu yaklaşımın faydalarını konfirme etmek için Faz III çalışması gerekliliğini bildirmişlerdir.

1 Giriş

Gleason skoru (GS), T-evresi, pozitif biyopsi oranı ve prostat spesifik antijeninin (PSA) seviyesi birleştirildiğinde, lenf nodu yayılımının (LN) öngörülebilmesi için kullanılabilir ve bu yayılım da prostat kanserinden ölüm riski ile kuvvetli bir korelasyon halindedir (Roach ve ark.2006c; Eggener ve ark. 2011). Lokali ileri hastalıkta eksternal beam radyoterapi (EBRT) ile hormon tedavisinin (HT) kombinasyonu standart bakım için çok iyi bir şekilde ortaya konmuştur (Roach ve ark. 2000; Roach 2010). RT' ye HT eklenmesinin, sadece EBRT ile karşılaştırıldığında sağkalımda iyileşmeler göstermesine rağmen; günümüze kadar, eskale edilmiş EBRT'nin sağkalımı uzattığı gösterilememiştir (Roach 2007). Bu gözlem göstermiştir ki, sadece lokal hastalık kontrolü yüksek riskli hastalarda kür için yetersizdir. Bu nedenle de bölgesel ve/veya sistemik hastalık da incelenmelidir. Benzer şekilde, sadece HT ile sistemik tedavinin HT artı EBRT'ye karşı düşük değerde olduğu gösterilmiştir ve bu da etkili lokal/bölgesel tedavinin yüksek riskli hastaların kürü için ayrıca kritik olduğu nosyonunu desteklemektedir. Böylece, ne lo-

kal ve ne de sistemik tedavi yeterlidir. Belki de bölgesel tedavi gereklidir?

Teoride, sadece prostata yöneltilmiş yüksek doz EBRT'nin etkinliği, olasılıkla, aralarında pelvik lenf bezlerinin de bulunduğu, radyasyon verilen alanların dışında hastalık olması durumunda sınırlı kalmaktadır. Tüm pelvik radyoterapi (whole pelvic radiotherapy- WPRT), mikroskopik hastalığı sterilize ederek, pelvik LNI olan hastalarda sonuçları iyileştirmektedir. Baş-boyun, meme ve bazı solid tümörlerde lenf bezlerinin profilaktik radyasonu önerilse de, prostat kanserinde, bu yaklaşım için şüpheler bulunmaktadır (Roach 2008).

WPRT ile sadece prostata yönelik radyoterapiyi (prostate only radiation therapy-PORT) karşılaştıran ve ikincisine göre ilkini destekleyen artan oranda literatür çalışması bulunmaktadır (Morikawa ve Roach 2011). Bu verilerin çoğu retrospektif çalışmalardan gelmektedir ve çoğu çalışmada serum PSA kullanılarak yapılan biyokimyasal sonuç değerlendirmesinde WPRT'nin faydaları gösterilmiştir. Bu derlemede, ciddi LNI riski olan klinik olarak lokalize prostat kanseri hastalarında bölgesel hastalığın tedavisinde WPRT ile kombine edilmiş HT kullanımının mantığını tartıştım.

2 Pelvik Lenf Nodu Metastazı: Hangisi, ne sıklıkla ve nerede?

Partin ve arkadaşları tedavi öncesi parametreleri ilk ortaya koyan kişiler olmuş ve LNI riski gibi öngörülerin yapılabilmesini sağlamışlardır (Partin ve ark. 1993). Bu verilere dayanarak, Roach bir denklem geliştirmiştir (LNI'nin olasılık yüzdesi= 2/3 PSA + [(GS - 6) x 10] (Roach 1993). Bu denklem en sonunda valide edilmiştir. Partin Nomogramları ve "Roach Denklemi" nin geçerliliğine rağmen, bunların yararları ile ilgili kanıtların geçerliliği sorgulanmaktadır(Roach ve ark. 1994; Spevack ve ark. 1996; Roach 2009a, b; Nguyen ve ark. 2009). Partin Tablolarını oluşturmak ve Tablolar ile "Roach Denklemi" ni eleştirmek için kullanılan veriler hemen hemen tamamen "standart lenf nodu diseksiyonu" (SLD) geçiren hastaların bulgularından alınmıştır. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (extended lymph node dissection-ELD) uygulayan diğer araştırıcılar ise, SLD ile, etkilenmiş olan lenf bezlerinin yaklaşık %40'ının kaçırıldığını bildirmişlerdir (Heidenreich ve ark.2002, 2007). ELD'nin, SLD alanı dışındaki yüksek oranlı lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu yorumunu yapmış ve PSA >10 ng/ml ve biyopsi Gleason skoru ≥ 7 olan tüm hastalarda ELD' yi önermişlerdir. Briganti ve ark. da >10 pelvik lenf nodu olanların, etkilenen lenf bezlerini saptamak için mantıklı bir şans vermek üzere, örneklendirilmesi gerektiğini göstermişlerdir. Ancak, serilerin çoğu, uzak ve birkaç lenf nodu olan hastalar da dahil olmak üzere yukarıdakini ima etmişlerdir (Briganti ve ark. 2007).

Belkide, "Roach Denklemi" nin en zorlayıcı desteği, ELD geçiren hastaların kohortunu kullanarak yapılan daha yakın zamanlı bir validasyon çalışmasından gelmektedir (Abdollah ve ark. 2012). Bu araştırıcılar şu yorumu yapmışlardır: "Roach formülü hala geçerlidir ve güncel prostat kanseri hastalarında LNI oranını abartmamaktadır…". Ayrıca, metastatik pelvik lenf bezlerinin %40-50' sinin SLD alanlarının dışında kaldığı gerçeğini de göz önüne alarak; tipik ELD alanlarının dışında bir %5-10 ekleyerek ve patolojik yayılan lenf bezlerinin %30'una kadar yanlış negatif oranları ile, LNI'nin gerçek tahmininin, eldeki tablolar ve denklemlerden elde edilenden daha yüksek olduğunu söylemek makuldür (Pagliarulo ve ark. 2006; Shariat ve ark.2003; Ferrari ve ark. 2006; Miyake ve ark. 2007a, b).

3 Pelvik Lenf Nodu Radyoterapisi: Prostat Kanseri İçin Kanıt Nedir?

WPRT'nin EBRT ile birlikte kullanımının potansiyel değeri ile ilgili kanıtlar üç genel kategoriye bölünebilir: (1) randomize çalışmalar; (2) kesin radyoterapiyi içeren retrospektif çalışmalar; ve (3) radikal prostatektomi (RP) sonrası adjuvan ve kurtarma EBRT'sini içeren retrospektif çalışmalar. Bu kategoriler ile ilgili veriler aşağıda Tablo 1, 2 ve 3'de özetlenmiştir. Gösterildiği gibi, çalışmaların çoğunda, WPRT kullanımının daha iyi sonuçlarla birlikte olduğu öne sürülmektedir. Genel olarak, bu yoruma ulaşamayan çalışmalarda ise tüm pelvisi içermeyen alanlar kullanılmıştır. Birkaç çalışmada, yüksek riskli hastalarda, küçük pelvik alanlarının lenf bezlerinin büyük kısmını içermesinin olası olmadığı gösterilmiştir (Morikawa ve Roach 2011).

3.1 Profilaktik Radyoterapiyi İnceleyen Randomize Çalışmalar

Tablo 1' de, WPRT'yi adresleyen, biten ya da hala devam eden faz III çalışmaları özetlenmiştir. RTOG 7706 çalışması, prostat radyoterapisi ile pelvik radyoterapiyi karşılaştıran ilk çalışmadır ve WPRT'nin faydasını göstermekte başarısız olmuştur (Asbell ve ark. 1988; Hanks ve ark. 1994). Ancak, bu çalışma PSA öncesi dönemde gerçekleştirilmiştir ve küçük ve çoğunlukla düşük riskli hastalardan oluşmaktadır. Düşük riskli hastalar (cerrahi olarak evrelenen ve lenf nodu negatif oldukları ispatlanmış), WPRT'den en az fayda görecek hastalardır. Bu nedenle, bu çalışma, yüksek riskli hastalarda WPRT'nin etkinliğini göstermemektedir.

GETUG-01, Fransa' da yürütülen, klinik olarak T1b-T3,N0 hastalarını içerip bunların WPRT ya da PORT' a randomize edildiği küçük bir randomize çalışmadır (n=444). Yazarlar, 42 aylık takipte, her iki kolda da 5 yıllık PFS ve toplam sağkalımın benzer olduğu sonucuna varmışlardır (Pommier ve arkl. 2007).

Tablo 1 WPRT'ye karşı PORT'u inceleyen randomize faz III çalışmaları

İlk yazar	*Çalışma dizaynı*	Anahtar bulgular
Asbell ve ark. (1988) ve Hanks ve ark. (1991)	Uygun hastalar: A2 (okkült hastalık >3 chips &kötü diferansiye) ve Evre B(klinik olarak ya da biyopsi ile gösterilen + LNI olmaksızın) PORT ya da WPRT' ye randomize. 45Gy ve sonra 65 Gy'ye boost	Ortanca takip 7 yıl, (n = 445), WPRT' den fayda yok. Patolojik lenf nodu (-) daha iyi sonuca sahip
Roach ve ark. (2003,2006a)	Neoadjuvan (NHT) ya da adjuvan (AHT) HT ile birlikte, WPRT'nin, prosresyonsuz sürviyi (PFS) iyileştirip iyileştiremediğini inceleyen randomize Faz III çalışması	WPRT, PFS'yi iyileştirmekte. NHT ile daha geniş alanlar daha iyi sonuç vermekte
Pommier ve ark. (2007)	T1b-T3N0M0 olan 444 hasta prostata 66-70 Gy ile randomize edilmiştir. Yüksek riskli hastalar için ± 46 Gy (üst sınır S1/S2). 4–8 ay NHT izin verilmiştir. Hastaların yaklaşık %55' i<%15 LN riskine sahiptir (Roach denklemi)	WPRT, OS ya da PFS'yi iyileştirmemekte, ama, hastaların hiçbiri üst sınırın L5 S1 olarak tanımlandığı WPRT'yi almamış
Pollack RTOG 0534	Kurtarma RT & Yüksek riskli PORT'a karşı WPRT	Devam etmekte
Roach RTOG 0924	Çalışma hedefi 2580 orta derece ve yüksek riskli PORT ' a karşı WPRT	Devam etmekte

Morikawa ve Roach (2011)' dan alınmıştır. HT hormonal tedavi; LNI lenf nodu tutulumu l (ymph node involvement); WPRT tüm pelvik radyoterapi (whole pelvic radiotherapy); PORT sadece prostat tedavisi (prostate only radiotherapy); PFS progresyonsuz sürvi (progression-free survival); OS toplam sağkalım (overall survival)

Ancak, WPRT kolundaki hastalar, S1/S2 seviyesinde yerleşmiş daha üstün bir pelvik alana sahiptir ve bu çalışmadaki hastaların %55'i pelvik lenf nodu metastazı için <%15 risk taşımaktadır (Roach denklemi). Ek olarak, hastaların hepsi HT almamıştır (aşağıda tartışılan RTOG 941'ün bulguları açısından kritik). Dahası, biyokimyasal başarısızlığı saptamak için ASTRO tanımlaması kullanılmıştır ve bu tanımlama da, Phoenix tanımlaması ile karşılaştırıldığında, HT ile tedavi edilen hastalarda klinik başarısızlık ve ölüm için sensitivite ve spesifisiteye sahip değildir (Roach ve ark. 2006b). Bu nedenle, GETUG-01'in sonuçları; çalışmanın küçük boyutu, pelvik EBRT için küçük alan büyüklükleri ve hasta seçimi göz önüne alınarak, WPRT'ye karşı kesin kanıt olarak görülmemelidir.

RTOG, günümüze kadar bitirilebilen ve WPRT'nin değerini test eden en geniş faz III çalışmasını yapmıştır (Roach ve ark. 2003). RTOG 9413 çalışmasında, LN yayılımı riski <%15 olan (Roach denklemi) ve orta derece ile yüksek riskli PC' ne sahip toplam 1323 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada, primer son noktanın progresyonsuz sağkalım (progression free survival- PFS) olduğu; WPRT ile PORT karşılaştırılırken, aynı zamanda da, adjuvan HT (AHT) ile neoadjuvan artı eşzamanlı HT (NHT) de karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, NHT+ WPRT ile PFS' de iyileşme olduğu gösterilmiştir.

Sonuç için alan hacminin önemi, NHT kolunda tedavi edilen hastaların alan hacimlerine bakılarak, post hoc analizinde gösterilmiştir (AHT'yi destekleyen zamanlama ikileminden kurtulmak için seçilmiştir). Bu analizde, Kol 1 (NHT+WPRT) (L5 S1 bileşkesinde daha üst sınıra sahip ve uzunluğu yaklaşık 17 cm olarak tanımlanmıştır) ile Kol 2; bu kola randomize edilen hastaların ortanca alan hacmi temel alınarak, iki alt gruba bölünmüştür. PORT alt gruplarının daha geniş kısmı "minipelvis" (MP) olarak adlandırılmıştır ve yaklaşık sakroiliak eklemlerin tabanına denk gelmektedir (maksimum alan hacmi ≤11x11 cm ancak >10x11cm) ve "sadece prostat" adı verilen daha küçük alan ile tedavi edilen ve maksimum alan hacmi <10x11 olan alt grupla karşılaştırılmıştır. Bu analizde; WPRT, MP ve "sadece prostat" tedavisi alan hastalarda 7 yıllık DFS'nin sırasıyla %40, 35 ve 27 olduğu gösterilmiştir (p=0,02) (Roach ve ark. 2006a). Böylece, orta derece riskliden yüksek riskli hastalara uzanan, PFS ile alan hacmi arasında belirgin bir ilişki görülmektedir. Bu temelde, RTOG 0924, 9413'den daha geniş alanlar kullanmak üzere dizayn edilmiştir. RTOG 9413' ün bir ara güncellemesinde, NHT+PORT ile karşılaştırıldığında, NHT+WPRT' nin PSA kontrolünde bir iyileştirme sağladığı gösterilmiştir. Ancak, beklide bir zamanlama ikilemine (adjuvan kolun yanında olan) ve başka sebeplerden dolayı ölüme (PFS tanımlamasına dahil edilen) bağlı olarak PFS sağkalım farkları azalmış olabilir (Lawton bve ark. 2007).

3.2 Kesin Profilaktik WPRT ile İlgili Retrospektif Çalışmalar

Tablo 2' de de gösterildiği gibi çoğu retrospektif çalışma WPRT'nin rolünü desteklemektedir. UCSF'den araştırıcılar, özellikle hastaların LNI riskinin %15 ile %35 arasında olduğu durumlarda, WPRT ile NHT birleştirildiğinde daha iyi PSA kontrol oranlarının oluştuğunu bildirmişlerdir (Seaward ve ark. 1998a, b). Michigan Üniversitesi' nden araştırıcılar LNI olan hastalarını 3 kategoriye bölmüşlerdir: Düşük, %0-5; orta derece >%5-15; ve yüksek >%15 (Partin). Multivaryant analizde, WPRT ile istatistiksel olarak anlamlı fayda olduğu gösterilmiştir (Pan ve ark. 2002). Yale'de yapılan bir retrospektif çalışmada, Aizer ve ark., en az %15'inde LNI olasılığının bu-

Tablo 2 WPRT'ye karşı PORT'u inceleyen kesin retrospektif seriler

İlk yazar	*Çalışma dizaynı*	Anahtar bulgular
Seaward ve ark. (1998b)	Sadece prostat ya da HT ile birlikte ve ya olmadan WPRT alan hastaların retrospektif analizi	WPRT, PFS'yi iyileştirir
Pan ve ark. (2002)	3D-CRT'nin retrospektif analizi (n=1832); 3 LNI kategorisi: düşük,%0–5 , orta derece>%5–15 ; ve yüksek>%15 (Partin Tablosu)	Orta derecede risk grubunda WPRT' den fayda görür. 2 yıllık PSA kontrolü %90' karşı %81 (p = 0,02)
Jacob eve ark. (2005)	+LN riski >%15 olan hastalarda parsiyel pelvik ya da sadece prostat tedavinin retrospektif analizi, (n = 420). PSA kontrolünün majör belirleyicisinin RT dozu olduğu sonucu çıkmıştır	WPRT'nin faydası yok. Eleştiri noktası hastaların hiçbirisinin RTOG 9413'de tanımlanan WPRT'yi almamış olmasıdır
Aizer ve ark. (2009)	LNI riski >515 olan ve sadece prostata tedavisi (%75,5) ya da WPRT (%24,5) alan 277 hastanın tretrospektif analizi	WPRT4 yıllık kontrolü iyileştirmektedir (%69,4'e karşı %86,3)
Milecki ve ark. (2009	Yüksek riski olup WPRT ile tedavi alan ya da almayan hastaların dahil edildiği (n=162) retrospektif analiz	5-yıllık CSS %90'a karşı %79 (p = 0,01) Ve PSA kontrolü %52'ye karşı %40 (p=0,07)

Morikawa ve Roach (Morikawa ve Roach 2011)'dan modifiye edilmiştir. HT hormonal tedavi; LNI lenf nodu yayılımı (lymph node involvement); WPRT tüm pelvik radyoterapi (whole pelvicradiotherapy); PORT sadece prostata radyoterapi (prostate only radiotherapy); PFS progresyonsuz sürvi (progression-freesurvival); CSS nedene özgü sürvi (Cause specific survival)

Tablo 3 WPRT' ye karşı PORT'u inceleyen post op ve/veya patolojik lenf nodu pozitif seriler

İlk yazar	*Çalışma dizaynı*	Anahtar bulgular
Spiotto ve ark. (2007)	RP sonrasında adjuvan ya da kurtarma RT alan 160 hasta. WPRT, 5 yılda, yüksek riskli hastalarda %47'ye karşı %21 (p=0,008) PSA kontrolü ile sonuçlanmıştır.	RP sonrası WPRT alan yüksek riskli hastalarda daha iyi PSA kontrolü
Da Pozzo ve ark. (2009) ve Briganti ve ark. (2011)	Retrospektif, LNI olan 250 hasta. 129 hastada (%51,6) WPRT ve HT; 121 hastada (%48,4 sadece HT.	RT, PSA kontrolü ve CSS'yi iyileştirmiştir. (p=0,002 & 0,009)
	Yukarısı ile uyumlu 117 hastada AHT +RT ve 247 hastada sadece RT	RT, CSS ve OS'yi iyileştirmiştir (p=0,004 &\0,0012)
Moghanaki ve ark. (2013)	Çalışmada, SRT ile WPRT alan (n=112) hastalara karşı SRT ile PORT alanlar (n=135) karşılaştırılmıştır. 247 hasta medyan 4 yıl takiple analiz edilmiştir.	PSA ≥0,4 ng/mL olan hastalarda, WPRT, PSA kontrolünü iyileştirmiştir (P=0,03)
Johnstone ve ark. (2007)	Surveillance Epidemiology End Results (SEER) kayıtları kullanılarak; sadece RP olan ya da RP ve RT olan, lenf nodu + , toplam 1921 hastada postop RT' nin etkinliği incelenmiştir.	Postop RT alan LN + hastalarda anlamlı sürvi faydası bulunmamaktadır.
Tward (2013)	SEER verileri kullanılarak yapılan, WPRT alan ve almayan yüksek riskli hastalığa sahip (cT1-T4, cN1) erkeklerin retrospektif analizi.	5 yıllık CSS: %90'a karşı %79 (p=0,01) ve PSA kontrolü: %52'ye karşı %40 (p=0,07),

Morikawa ve Roach (Morikawa ve Roach 2011)'dan modifiye edilmiştir. HT hormonal tedavi; AHT adjuvan hormonal tedavi; RP radikal prostatektomi; LNI lenf nodu yayılımı (lymph node involvement); SRT Kurtarma radyoterapisi (Salvage Radiotherapy); WPRT tüm pelvis radyoterapisi (whole pelvic radiotherapy); PORT sadece prostata radyoterapi (prostate only radiotherapy) CSS nedene özgü sağkalım (Cause specific survival); OS toplam sağkalım (overall survival)

lunduğunu 277 hastada, PORT kolunda PSA kontrol oranının %64,9 ve WPRT kolunda ise %86,3 olduğunu göstermişlerdir (Aizer ve ark. 2009). Bunların aksine, Fox Chase'den araştırıcılar >%15 LNI riski olan hastalarda (Roach denklemi) WPRT eklenmesinin faydası olmadığı sonucuna varmışlardır (Jacop ve ark. 2005). Ancak, çalışmalarına dahil ettikleri hastaların hiçbirinde RTOG 9413'de tanımlandığı şekilde WPRT tedavisi verilmemiştir. Çoğu bir MP alanı ile tedavi edilmiş ve çok azı NHT almıştır ve çoğu da RTOG 9413'de tedavi edilenlere göre çok daha iyi durumdadır. Milecki ve ark. 162 yüksek riskli hastayı retrospektif olarak incelemişler ve WPRT ile NHT'nin kombine edilmesinin nedene özgü sağkalım (cause specific survival- CSS) ve PSA kontrolünü, PORT ve HT ile karşılaştırıldığında daha iyi geliştiridiği sonucuna varmışlardır.

3.3 Profilaktik WPRT Prostatektomi Sonrası ve/veya Nodal Örnekleme

Tablo 3'de postoperatif radyoterapi geçiren hastaların sonuçları özetlenmiştir. Bu serilere dahil edilen hastalar içinde LNI için yüksek riski olanlar kadar patolojik olarak pozitif lenf nodu olduğu bilineler ve ek olarak lenf nodu yayılım riski olanlar da dahil edilmiş ancak görüntüleme ile büyük nodu yayılımı bulunanlar dahil edilmemiştir. Spitto ve arkadaşları, radikal prostatektomi sonrası WPRT alan hastalarla prostat yatağına RT (PBRT- prostate bed RT) alan hastaları PSA kontrolü açısından karşılaştırmışlardır (Spiotto ve ark. 2007). >%15 LNI riski olan hastalarda, PBRT ile karşılaştırıldığında, WPRT alanların

daha iyi PSA kontrolüne sahip oldukları gösterilmiştir. Moghanaki ve ark. Kurtarma radyoterapisi (salvage radiotherapy – SRT) ile tedavi edilen hastalarda da benzer sonuçlar almışlardır (Moghanaki ve ark. 2013). Bu enstitüler arası retrospektif çalışma, 2 ayrı enstitüde yapılan ve SRT alan hastaların sonuçlarını karşılaştırmıştır. Birinde WPRT ve diğerinde ise PBRT öne çıkmıştır. "multivaryant modelde, WPRT'nin biyokimyasal PFS ile bağımsız olarak ilişkili olmadığı" yorumunu yapmışlardır (ayarlanmış HR, 0,79; p=0,20). Ancak, ayrıca şu yorumu da yapmışlardır : "…SRT öncesi >/ = 0,4 ng/mL PSA seviyeleri olan hastaların analizini kısıtlayarak…….WPRT, biyokimyasal progresyonun riskinin %53 düşürülümesi ile bağımsız olarak ilişkilidir (uyarlanmış HR, 0,47; p=0,03)".

Da Pozzo, Briganti ve Tward, postopreatif serilerinde kanıtlanmış LNI olan hastalar üzerinde odaklanmışlardır (Da Pozzo ve ark.2009; Briganti ve ark. 2011; Johnstone ve ark. 2007; Tward 2013). İtalya'da yaptıkları retrospektif serilerinde, Da Pozza ve Briganti, EBRT eklenmesi ile daha iyi sonuçlar saptanacak gibi görünen hastalarda, teknik detaylar (örneğin alan büyüklüğü ve dozlar) aynı uygulanmasa da, %85'inin WPRT aldığına inanmışlardır.

Johnstone ve ark., Surveillance Epidemiology End Results (SEER- Sürvi Epidemiyoloji Son Sonuçları) kayıt veri temellerini kullanarak RP sonrası LNI + olan hastalarda postoperatif RT'nin etkinliğini araştırmışlardır. Tward ise RP yapılmayan hastaları incelemiştir (Johnstone ve ark. 2007; Tward 2013). Johnstone klinik olarak lokalize prostat kanseri bulunan, dokümente LNI olan ve, ya sadece RP yapılan ya da RP sonrası RT uygulanan 1921 hastayı incelemiştir. Postoperatif RT alan LN + hastalarda anlamlı bir rölatif sağkalım faydası olmayacağı yorumunu yapmışlardır ve LNI bulunan hastalarda postoperatif RT'nin rutin olarak uygulanmasını önermemişlerdir (p=0,270). Ancak, Tward ve arkadaşları, SEER verisini, prostatektomi yapılmayan lenf nodu pozitif hastalarda EBRT'nin rolünü araştırmak için kullanmışlardır. EBRT eklenmesinin (pelvik lenf bezlerini içererek) nedene özgü sağkalım ve tüm nedensel sağkalımın iyileştirilmesi ile ilişkili olduğu yorumunu yapmışlardır.

4 Sonuç

Gelişmiş teknoloji, bizlerin, WPRT ile, lenf bezlerini etkili şekilde sararken dozları eskale etmemizi ve morbiditeyi azaltmamızı sağlamalıdır (Chan ve ark. 2008). Orta derecede ya da yüksek risk taşıyan LNI bulunan hastalarda WPRT'nin rolünü doğrulamak için ek çalışmalara gereksinim vardır. Bu noktada, RTOG, 2011'de RTOG 0924 çalışmasını ortaya koymuştur. Negatif evreleme çalışmasına rağmen, okkült LNI, yüksek riskli h ve bazı orta derecede riskli prostat kanseri hastalarında çok iyi bilinen bir problemdir. Literatürü görmezden gelip sadece prostata radyoterapi vermek mantıklı değildir. Şu ana kadar, yüksek riskli hastaları da içeren, bütün majör randomize çalışmalar; WPRT ile ilgili bir sürvi faydası olduğunu göstermiştir (RTOG 8610'dan 9202'ye ve EORTC çalışmaları). Esas olarak, "pelvik radyoterapinin" faydasını gösteremeyen tüm çalışmalar aslında gerçek WPRT (RTOG 9414 başına) çalışmaları değildir. Yazarın görüşüne göre, RTOG 9413' ün ve yukarıda özetlenen literatürlerin sonuçları; WPRT ile HT kombinasyonunun, orta derecede ve yüksek riskli hastalığı bulunan hastalarda standart hale gelmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M, Tutolo M, Salonia A, la Macchia M, di Muzio N, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A (2012) Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:624–629

Aizer AA, Yu JB, McKeon AM, Decker RH, Colberg JW, Peschel RE (2009) Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:1344–1349

Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA (1988) Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1307–1316

Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI (2007) Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 69:147–151

Briganti A, Karnes RJ, da Pozzo LF, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Tutolo M, Salonia A, di Muzio N, Rigatti P, Montorsi F, Blute M (2011) Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN + prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol 59:832–840

Chan LW, Xia P, Gottschalk AR, Akazawa M, Scala M, Pickett B, Hsu IC, Speight J, Roach M III (2008) Proposed rectal dose constraints for patients undergoing definitive whole pelvic radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72:69–77

da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P (2009) Long-Term Follow-up of Patients with Prostate Cancer and Nodal Metastases Treated by Pelvic Lymphadenectomy and Radical Prostatectomy The Positive Impact of Adjuvant Radiotherapy. Eur Urol 55:1003–1011

Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, Feng Z, Wood DP, Eastham JA, Yossepowitch O, Rabah DM, Kattan MW, Yu C, Klein EA, Stephenson AJ (2011) Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol 185:869–875

Ferrari AC, Stone NN, Kurek R, Mulligan E, McGregor R, Stock R, Unger P, Tunn U, Kaisary A, Droller M, Hall S, Renneberg H, Livak KJ, Gallagher RE, Mandeli J (2006) Molecular load of pathologically occult metastases in pelvic lymph nodes is an independent prognostic marker of biochemical failure after localized prostate cancer treatment. J Clin Oncol 24:3081–3088

Hanks GE, Asbell S, Krall JM, Perez CA, Doggett S, Rubin P, Sause W, Pilepich MV (1991) Outcome for lymph node dissection negative T-1b, T-2 (A-2, B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77–06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:1099–1103

Hanks GE, Perez CA, Kozar M, Asbell SO, Pilepich MV, Pajak TF (1994) PSA confirmation of cure at 10 years of T1b, T2, N0, M0 prostate cancer patients treated in RTOG protocol 7706 with external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:289–292

Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S (2007) Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol 52:29–37

Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R (2002) Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 167:1681–1686

Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A (2005) Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:695–701

Johnstone PA, Assikis V, Goodman M, Ward KC, Riffenburgh RH, Master V (2007) Lack of survival benefit of post-operative radiation therapy in prostate cancer patients with positive lymph nodes. Prostate Cancer Prostatic Dis 10:185–188

Lawton CA, Desilvio M, Roach M III, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr (2007) An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 69:646–55

Milecki P, Baczyk M, Skowronek J, Antczak A, Kwias Z, Martenka P (2009) Benefit of whole pelvic radiotherapy combined with neoadjuvant androgen deprivation for the high-risk prostate cancer. J Biomed Biotechnol 2009:625394

Miyake H, Hara I, Kurahashi T, Inoue TA, Eto H, Fujisawa M (2007a) Quantitative detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with clinically localized prostate cancer by real-time reverse transcriptase-PCR. Clin Cancer Res 13:1192–1197

Miyake H, Kurahashi T, Hara I, Takenaka A, Fujisawa M (2007b) Significance of micrometastases in pelvic lymph nodes detected by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy after neoadjuvant hormonal therapy. BJU Int 99:315–320

Moghanaki D, Koontz BF, Karlin JD, Wan W, Mukhopadhay N, Hagan MP, Anscher MS (2013) Elective irradiation of pelvic lymph nodes during postprostatectomy salvage radiotherapy. Cancer 119:52–60

Morikawa LK, Roach M III (2011) Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. Int j radiat oncol biol phys 80:6–16

Nguyen PL, Chen MH, Hoffman KE, Katz MS, D'Amico AV (2009) Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:104–109

Pagliarulo V, Hawes D, Brands FH, Groshen S, Cai J, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG, Cote RJ (2006) Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. J Clin Oncol 24:2735–2742

Pan CC, Kim KY, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM (2002) Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1139–1145

Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC (1993) The use of prostate specific antifen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 150:110–114

Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot Du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 25:5366–5373

Roach M (1993) Re: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 150:1923–1924

Roach M III (2007) Dose escalated external beam radiotherapy versus neoadjuvant androgen deprivation therapy and conventional dose external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: do we need both? Strahlenther Onkol 183 Spec No 2:26–28

Roach M III (2008) Targeting pelvic lymph nodes in men with intermediate- and high-risk prostate cancer, and confusion about the results of the randomized trials. J Clin Oncol, 26:3816–3817; author reply 3817–8

Roach M III (2009a) Predicting pathologic stage, nomograms, and clinical judgment: don't miss the forest for the trees! Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:325–326

Roach M III (2009b) Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era: change you can believe in, or back to the future? (In regard to Nguyen PL, et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009). Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:316; author reply 316

Roach M III, Desilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS (2003) Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol 21:1904–1911

Roach M III, Desilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, Thomas CR Jr, Shipley WU (2006a) Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:647–653

Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H (2006b) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int j radiat oncol biol phys 65:965–974

Roach M III, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D, Lawton C, Shipley W, Cox J (2000) Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:617–627

Roach M III, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR (1994) Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:33–37

Roach M III, Weinberg V, Nash M, Sandler HM, Mclaughlin PW, Kattan MW (2006c) Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: implications for designing clinical trials. J Urol 176:S16–S20

Roach M, Hsu I-C WK, Carroll P (2010) Prostate cancer. In: HOPPE P, Roach (eds.) Leibel and Phillips textbook of radiation oncology, 3rd ed. Elsevier, Philadelphia

Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M III (1998a) Identification of a high-risk clinically localized prostate cancer subgroup receiving maximum benefit from whole-pelvic irradiation. Cancer J Sci Am, 4:370–377

Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M III (1998b) Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:1055–1062

Shariat SF, Kattan MW, Erdamar S, Nguyen C, Scardino PT, Spencer DM, Wheeler TM, Slawin KM (2003) Detection of clinically significant, occult prostate cancer metastases in lymph nodes using a splice variant-specific rt-PCR assay for human glandular kallikrein. J Clin Oncol 21:1223–1231

Spevack L, Killion LT, West JCJR, Rooker GM, Brewer EA, Cuddy PG (1996) Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34:543–547

Spiotto MT, Hancock SL, King CR (2007) Radiotherapy after prostatectomy: improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:54–61

Tward JD, Kokeny, Kristine E, Shrieve, Dennis C (2013) Radiation therapy for clinically node-postive adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. Practical Radiation Oncology 3:234–240

Pelvik Lenf Nodlarının Profilaktik Tedavisi: Karşıt Görüş

Pascal Pommier

İçindekiler

1 Lokal İleri Prostat Kanserinde Pelvik Radyoterapi: Kanıtlar Nelerdir.....131

2 Pelvik Lenf Nodu Radyoterapisinden Fayda Görebilecek Bazı Hasta Alt Grupları Var Mıdır?.....132

2.1 "Lenf Nodu Pozitif Prostat Kanseri Her Zaman Sistemik Bir Hastalık mıdır?" 132

2.2 Lenf Nodu Metastazı İçin Düşük Riskli Özelliklere Sahip Hastalar Pelvik Radyoterapiden Fayda Görebilirler mi 132

2.3 Lenf Nodu Metastazı İçin Orta Derecede ve/veya Yüksek Risk Özellikleri Taşıyan Hastalar Pelvik Radyoterapiden Fayda Görebilir mi? 132

2.4 Prostatın Lokal Kontrol Eksikliğinin Kompetitif Negatif Etkisi Pelvik Radyoterapinin Faydalarını Gölgeleyebilir mi? 133

3 Pelvik Nodlar İçin Radyoterapi Etkisiz midir? Ya da sadece "Teknik, Pelvik Doz ve Hormonal Manipülasyon" Meselesi midir?.....133

3.1 Pelvik Radyoterapi ile Hormon Tedavisi Arasında Bir İlişki Var mıdır?.....133

3.2 Sadece Prostat Radyoterapisi için Tedavi Edilen Hacim: "Çok Büyük" müdür?.....133

3.3 Tedavi Edilen Hacim: Pelvik Radyoterapi İçin "Yeterli Değil" midir ?.....134

3.4 Pelvik Doz 134

4 Sonuç ve Perspektifler.....134

4.1 Dördüncü Bir Prospektif Randomize Çalışma (RTOG 0924) Gerekli midir?.....134

Kaynaklar.....134

P. Pommier (✉)
Radiotherapy Department, Centre Léon Bérard,
28 Rue Laënnec, 69373 Lyon CEDEX 08, France
e-mail: pascal.pommier@lyon.unicancer.fr

Özet

Yazarın görüşüne göre, kanıta dayalı tıpta; lokal ileri prostat kanseri için proflaktik pelvik lenf nodu ışınlamasının şu ana kadar bir faydası gösterilmediği için, hekimler tarafından uygulanmamalıdır. Ek olarak, bu tedavi yüksek oranda akut ve geç toksisite riski taşımaktadır. Standart prognostik faktörler ve nomogramlar, pelvik lenf nodu radyoterapisinden fayda görebilecek hasta alt grubunu saptamakta başarısız kalmaktadır. Aralarında radyoterapinin teknik özelliklerinin de bulunduğu (hedef hacim, doz), birkaç konu tartışılmaktadır. Radyasyon onkologları, halen devam eden uluslararası randomize RTOG 0924 çalışmasına katılmaları için teşvik edilmelidir.

1 Lokal İleri Prostat Kanserinde Pelvik Radyoterapi: Kanıtlar Nelerdir?

Günümüze kadar, bu soruyu cevaplayacak üç prospektif randomize çalışma yapılmıştır: RTOG 77-06, RTOG 93-13 ve GETUG -01. Bu çalışmaların hiçbirisinde genel sağkalım, metastazsız sağkalım ve biyolojik sağkalım için herhangi bir fayda (hatta faydaya doğru bir meyil) gösterilememiştir. Ek olarak, pelvik kolda daha yüksek sıklıkta geç dönem Grad 3 veya daha yüksek gastrointestinal toksisitenin de olduğu, artmış akut ve geç toksisite gözlenmiştir. (RTOG çalışmasında %5' e %1) (Asbell ve ark. 1988, 1998; Roach ve ark. 2003; Lawton ve ark.2007; Pommier ve ark. 2007).

Ortaya çıkan yorum net gözükmektedir: Kanıta dayalı tıbbi yaklaşımda, cN0 ya da pN0 şeklinde evrelenen lokal ileri prostat kanserinde radyoterapi için standart tedavi yöntemi, yeni faz III çalışmalar ile faydası gösterilene kadar pelvik lenf nodlarına radyoterapi vermemektir.

2 Pelvik Lenf nodu Radyoterapisinden Fayda Görebilecek Bazı Hasta Alt Grupları Var mıdır?

Genel olarak, pelvik radyoterapi, sadece, lenf nodu tutulumu (LNT) olan, uzak metastazı bulunmayan ve prostattaki hastalığı lokal olarak kontrol altında olan hastalar için faydalı olabilir.

2.1 "Lenf Nodu Pozitif Prostat Kanseri, Her Zaman Sistemik Bir Hastalık mıdır?"

Gerçekten de, pelvik radyoterapinin potansiyel faydası, özellikle kemik metastazlarının sonuçları ile maskelenebilir. Çünkü, LNT için yüksek riski bulunan hastalar, aynı zamanda klinik olarak henüz anlaşılamayan (infra-clinic)kemik metastazları için de yüksek risklidir (Briganti ve ark. 2008).

Bu durum dolaylı olarak RTOG 77-06 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında gösterilmiştir. Laparotomi sonrası pN0 olan hastalar, sadece lenfanjiogram ile evrelenen hastalarla karşılaştırılmış ve daha yüksek 12 yıllık toplam sağkalım (%48'e %38, p=0,02), daha yüksek hastalıksız sağkalım (%38'e %26, p=0,003) görülmüş ve daha az sıklıkla kemik metastazları saptanmıştır (%14'e %20, p=0,003) (Asbell ve ark. 1998). Bu iki alt grubun hiçbirinde pelvik radyoterapinin terapötik faydasının olmaması, pN0 (evrelemenin hassasiyetine bağlı olarak!) hastalarında pelvik radyoterapiye ihtiyaç olmadığı görüşünün altını çizmektedir. LNT bulunan hastaların, çoğunda kemik yayılımı oluşacağından, pelvik radyoterapiden fayda görmeyeceklerdir.

Gerçekten de, yukarıdaki sorunun yanıtı Briganti'nin 2008 editoryalinde (Briganti ve ark.2008), patolojik olarak pozitif lenf nodu olduğu gösterilen hastalarda uzun dönemli toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalımın bulunduğunu bildirmiş olmaları nedeni ile neyse ki "hayır" olmuştur. Böylece, uygun bir şekilde seçilmesini sağlayacak araçlar olduğu sürece, pN1M0 olan ve sınırlı sayıda pelvik lenf nodu tutulumu bulunan hastalardan bazıları pelvik radyoterapiden fayda görebilirler (Briganti ve ark. 2008a, b, 2009; Swanson ve ark. 2006).

Ne yazık ki, lenf nodu tutulumunu öngörmek için geliştirilen nomogramlar, sadece düşük pozitif ve negatif öngörü değerine sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda, pelvik radyoterapiden fayda görecek olan sınırlı lenf nodu tutulumu bulunan hastaların tanınmasına da izin vermemektedir.

2.2 Lenf Nodu Metastazı İçin Düşük Riskli Özelliklere Sahip Hastalar Pelvik Radyoterapiden Fayda Görebilir mi?

Düşük riskli olarak sınıflandırılan hastalarda pelvik LNT riski önemsenemez boyutta değildir. Gerçekten de, Weckermann deneyiminde, PSA değeri ≤10 ve Gleason skoru ≤6 olan seçili popülasyonda, sintigrafi kılavuzluğunda yapılan cerrahi ile LNT prevalansı tek taraflı ve bilateral pozitif kor biyopsileri için sırasıyla %5.4 ve %11.3 olarak saptanmıştır (Weckermann ve ark. 2006).

GETUG-01 çalışmasının, "düşük riskli hastalar" (D'Amico sınıflamasına göre düşük riskli gruba uyan) ve D'Amico sınıflamasına göre orta derecede riskli ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan "yüksek riskli grup" şeklinde stratifiye edilmesi sayesinde LNT için düşük riski olan bir alt grupta pelvik radyoterapinin rolünün incelenebilmesine izin vermiştir. (D'Amico ve ark. 1998). Bu düşük riskli grupta (92 hasta), ortanca 3,5 yıllık takipte, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım tüm pelvis ışınlaması grubu lehine, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da(p=0.21), %83,9'a, %75,1 olarak bulunmuştur (Pommier ve ark. 2007). Dahası, Roach formülü ile (Roach ve ark. 1994) (<15, 15-35, >35) üç seviyede lenf nodu yayılımını ve aynı zamanda eş zamanlı hormonal tedaviyi gruplandıran çok değişkenli analizde, pelvik radyoterapinin progresyonsuz sağkalım için anlamlı olmadığı gösterilmiştir (p=0,82).

2.3 Lenf Nodu Metastazı İçin Orta Derecede ve/veya Yüksek Risk Özellikleri Taşıyan Hastalar Pelvik Radyoterapiden Fayda Görebilir mi?

LNT için orta derecede ya da yüksek risk özellikleri taşıyan daha homojen bir altgrubun analizi ile ilgili literatür oldukça kafa karıştırıcıdır. Çünkü, birinci olarak, alt grupları tanımlamak için kullanılan nomogram aynı sonuçları vermemiştir (Roach formülüne karşı Partin tabloları) ve ikincisi ise, karşıt görüşü destekleyen sonuçtur.

RTOG 94-13 hastalarının bir alt grup analizinde, LNT için "orta derecede risk" taşıyan hastalarda (GS, 2ile 6 arasında ve PSA >30 ng/ml ya da GS 7 ile 10 arasında ve PSA <30 ng/ml olarak tanımlanmış), 4 kol arasında, neoadjuvan ve eş zamanlı hormon tedavisi ile birlikte tüm pelvik radyoterapi kolunda anlamlı fark gözlenmiştir (Roach ve ark. 2003).

Retrospektif olarak uygun eşleştirilme yapılmış bir çalışmada Pan ve arkadaşları tarafından da benzer sonuçlar yayınlanmıştır (2002). Hastalar, retrospektif olarak, güncellenmiş Partin tabloları kullanılarak üç ayrı gruba ayrılmışlardır (709 düşük riskli, 263 orta derecede riskli ve 309 yüksek riskli hasta). Çok değişkenli analizde, pelvik RT ile tedavi edilen tüm popülasyonda, biyokimyasal progresyon konusunda istatistiksel olarak anlamlı risk azalması olduğu gösterilmiştir. Ancak, faydalı etkinin sadece orta derece riskli grupla sınırlı kaldığı görülmektedir (Partin tablolarına göre >%5-15).

Ancak, hastaları Roach formülü ile üç prognostik LNT grubuna ayıran iki başka geniş retrospektif çalışmada, çok değişkenli analizde pelvik radyoterapinin herhangi bir faydası gösterilememiştir (Vargas ve ark., 2005; Jacop ve ark. 2005).

2.4 Prostatın Lokal Kontrol Eksikliğinin Kompetitif Negatif Etkisi Pelvik Radyoterapinin Faydalarını Gölgeleyebilir mi?

Hastalıksız sağ kalım (HSK) için, sadece RT yapılan orta derece riskli hastalarda, daha yüksek oranda lokal kontrol sağlanmasıyla ilişkili bir doz etkisi gösterilmiştir (Pollack ve ark. 2002). Ancak, EBRT ve HT kombinasyonunda doz arttırımının rolü hala araştırılmaktadır (örn: Yüksek riskli hastalar için GETUG 18 çalışması).

Bu bağlamda, GETUG-01 metodolojisi eleştirilebilir. Çünkü, yüksek riskli hastaların çoğunda prostat yatağına oldukça düşük doz verilmiş (66-70 Gy) ve hormon tedavisi verilmemiştir. Pelvik kolda, daha yüksek ama anlamlı olmayan oranda hasta sadece düşük doz RT (<70 Gy) almıştır. RTOG 94-13 ayrıca günümüzde düşük olarak kabul edilen dozları kullanmıştır (70 Gy). Ancak, tüm hastalar adjuvan ya da neoadjuvan ve eş zamanlı androjen blokajı almışlardır.

Ancak, her iki randomize seride de, dökümente edilmiş lokal nüks oranı oldukça düşüktür ve her iki kolda da benzerdir. 4 yılda dökümante lokal progresyonlar, prostat+pelvis ile sadece prostat kollarında, sırasıyla, GETUG-01'de (kişisel güncellenmiş veri) %8,9'a karşı %9,9 ve RTOG-94-13 çalışmasında (Roach ve ark 2003) %8,9'a karşı %8 olarak saptanmıştır ve dört kol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,67) (Lawton ve ark. 2007). Böylece, bu randomize çalışmalarda lokal kontrolün eksikliği, pelvik radyoterapinin potansiyel faydasını gizlememektedir.

Vargas ve arkadaşları (Vargas ve ark. 2005), yüksek LNT riski olan (Roach formülü kullanılarak 422 hastada %15 ile 30 arasında ve 174 hastada %30'un üzerinde) 596 hastada pelvik RT'nin rolünü incelemişlerdir. Hastalar üç merkezde eksternal RT ve yüksek doz BT (ortalama etkili doz ≥100 Gy) ile kombine yüksek doz RT ile tedavi edilmişlerdir. Bu üç merkezin ikisinde tedavi planı pelvik nodları tedavi etmek (46-50 Gy) (312 hasta) iken, üçüncü merkezde tedavi edilen hacim prostat ve seminal veziküllerle sınırlıdır (284 hasta). Hastaların %42'sine kısa dönem neoadjuvan/adjuvan HT verilmiştir. Ortanca 4,3 yıllık takip ile, lokal nüks düşüktür (>%15-30 ve ≥%30 LNI riski için sırası ile %3,1 ve 5,2) ve 5 yıllık olarak bakıldığında pelvik radyoterapiyle klinik başarısızlık, nedene özgü sağkalım ya da genel sağkalım oranlarında bir fayda gözlenmemiştir.

Jacob ve arkadaşlarının serisinde (Jacob ve ark. 2005), LNT riski >%15 olan 420 hastada, çok değişkenli analizde; prostata verilen radyasyon dozunun, 5 yıllık biyokimyasal başarısızlık olmaması durumunda en anlamlı bağımsız prognostik faktör olduğu ve bunun yanında Gleason skorunun ve prostat spesifik antijen düzeyinin de anlamlı olduğu ama radyasyon alan büyüklüğünün (örn: "tüm pelvis"e karşı "parsiyel pelvis" ya da sadece prostat) ve androjen deprivasyonunun anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

3 Pelvik Lenf Bezleri İçin Radyoterapi Etkisiz midir? Ya da sadece "Teknik, Pelvik Doz ve Hormonal Manipülasyon "Meselesi midir?

3.1 Pelvik Radyoterapi ile Hormon Tedavisi Arasında Bir İlişki Var mıdır?

RTOG 94-13 protokolünde " tüm pelvik kolunda" neoadjuvan ve eş zamanlı hormon tedavisi lehine olan, sadece adjuvan HT ile karşılaştırılmasındaki progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için istatistiksel anlamlı olma eğilimi, eş zamanlı hormon tedavisi ile radyoterapinin birbiri üzerine ekstra katkı sağlayıcı (supra-additive) etkilerine bağlı olabilir.

Diğer yandan, Vargas ve arkadaşlarının geniş serisinde, hastalar pelvik RT ile birlikte ya da sadece prostata yönelik yüksek doz ile tedavi edilmişlerdir (EBRT ve HDR-BT'nin kombinasyonu). Pelvik nodal radyoterapi hiçbir fayda göstermemekle kalmamış, kısa dönem uygulanan neoadjuvan HT' nin zararlı rolü gözlenmiştir (Vargas ve ark. 2005,2006).

3.2 Sadece Prostat Radyoterapisi için Tedavi Edilen Hacim: "Çok Büyük" müdür?

RTOG 94-13 çalışmasında "Pelvik radyoterapisi kolu" nun beğenilmemesindeki potansiyel önyargının nedeni ilk olarak, pelvik bölgenin kullanılan standart tekniklerden dolayı "sadece prostat" (prostate only-PO) tedavisi sırasında da ışınlanmasıdır.

Bu soruyu yanıtlamak için Roach ve arkadaşları, postradyoterapi adjuvan HT koluna randomize edilen hastaları dahil etmeyerek bir altgrup analizi gerçekleştirmişlerdir. "PO" koluna randomize edilen hastalar medyan alan büyüklüğüne göre (10x11 cm) iki gruba ayrılmışlardır ("MP" alanına karşı "PO" alanı). 7 yıllık PFS için, "PO" alanı ile karşılaştırıldığında, "MP" alanı lehine az miktarda (önemsiz?) bir fark gözlenmiştir (sırasıyla %31'e %21). Ancak, 5 yıllık biyokimyasal başarısızlığa bakıldığında iki grup arasında fark gözlenmemiştir (sırasıyla %44 ve %45 tüm pelvik RT ile karşılaştırmada) (Roach ve ark. 2006).

GETUG-01 çalışmasında, prostat yatağı ışınlamasında üç boyutlu tedavi planı zorunlu idi ve bu da PO kolundaki istenilmeyen pelvik lenf nodu ışınlaması ile ilgili önyargıyı sınırlamıştır.

Böylece, bu iki majör randomize çalışmadaki tedavi edilen gerçek hacmin, pelvik lenf nodu ışınlamasının potansiyel faydasını maskeleyebileceği ihtimali de pek olası gözükmemektedir.

3.3 Tedavi Edilen Hacim: Pelvik Radyoterapi İçin "Yeterli Değil" midir?

RTOG 75-06 randomize çalışmasına göre, pelvik lenf nodu tutulumu gösterilen evre C, ya da evre A-2, ya da B hastalarında, pelvik lenf nolarına ek olarak periaortik nodların da ışınlanması; uzak metastaz gelişimini, hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı iyileştirmemektedir (Pilepich ve ark.1986).

Genişletilmiş pelvik lenfadenektomi, LNT için riski bulunan alanları tam olarak belirlemeye olanak tanımış ve bazılarının (özellikle presakral ve derin inguinal nodlar) randomize çalışmalarda uygulanan standart dört alan radyoterapi tekniği ile kapsanmadığını da göstermiştir (Heidenreich ve ark. 2007). Bu gözlemlere dayanılarak, pelvik nodlarının klinik hedef hacmini (CTVN) daha hassas olarak belirleyebilmek (Taylor ve ark. 2005; Shih ve ark. 2005; Lawton ve ark. 2009) ve standart alan RT'sine göre, bu CTV'yi daha az toksisite ile daha iyi kapsayabilecek IMRT'nin kullanımını desteklemek için bazı öneriler ortaya konulmuştur (Wang-Chesebro ve ark. 2006; Ganswindt ve ark. 2007).

3.4 Pelvik Doz

Üç randomize çalışmada, pelvik lenf nodlarına verilen dozlar eşittir (1.8 fraksiyonlarla 50.4Gy ya da 2Gy fraksiyonlarla 46 Gy) ve hala standart olarak kabul edilmektedir. Bu düşük doz metastatik lenf bezlerini kontrol etmek için yetersiz olabilir ve bu çalışmalardaki pelvik radyoterapinin yetersizliğini açıklayabilir.

IMRT'nin gelişimi sayesinde pelvik lenf nodlarına verilen dozların eskale edilmesi için çalışmalar vardır ama bugüne kadar kanser kontrol sonuçları üzerinde potansiyel doz etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır (Muren ve ark. 2008; Hwang ve ark. 2012; Guerrero Urbano ve ark. 2010).

4 Sonuç ve Perspektifler

Günümüze kadar, kanıta dayalı tıp uygulamaları; hekimleri, lokal ileri prostat kanserinde proflaktik pelvik lenf nodu radyoterapisini rutin olarak uygulamamaya yönlendirmiştir. Çünkü, ortaya konulabilmiş herhangi bir fayda halen bulunmamaktadır ve ayrıca yüksek oranda akut ve geç toksisite görülmektedir.

Gerçekten de, N0M0 olarak evrelenen hastalarda yaşanan en önemli zorluk, yüksek pN1 gelişme olasılığı ve aynı anda düşük klinik olarak saptanamayan metastaz olasılığı olan hasta alt grubunu ortaya koyabilmektir. Partin tabloları ve Roach formülünün LNT olan hastaların gerçek oranlarını saptayamama olasılığı yüksektir ve bu durum genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyon (EPLND) çalışmalarının sonuçları ile ortaya konulmuştur (Heidenreich ve ark. 2007). Yakın zamanda yeni nomogramlar geliştirilip geçerlilikleri gösterilmiştir (Briganti ve ark. 2012; Walz ve ark. 2012).

Modern görüntüleme yöntemleri ve daha az invaziv cerrahi uygulamalar; seçilmiş hastalarda, radikal prostatektomi sonrası (pelvik radyoterapiyle beraber ya da değil) gelişen pelvik nüksün karakteristiklerini (izole ya da eş zamanlı lokal nüksle ilişkili ya da uzak metastazlar) prospektif olarak belirlemeye izin vermektedir. Bu da biyolojik nüks durumunda, palyatif hormon tedavisine başlamadan önce tam bir yeniden evreleme (örneğin, multiparametrik MRI ve Choline PET-CT gibi yeni görüntüleme yöntemleri) yapmak anlamına gelmektedir. Bu hastaların bazıları bir kurtarma ya da postoperatif radyoterapiden fayda görebilir (Jilg et ve ark.2012; Jereczek-Fossa ve ark. 2012).

4.1 Dördüncü Bir Prospektif Randomize Çalışma (RTOG 0924) Gerekli midir?

Doğru olmayan hasta seçimi ve aralarında yetersiz radyoterapi tekniği ve dozu bulunan karıştırıcı faktörler, hali hazırda yayınlanmış olan üç faz III çalışmadaki negatif sonuçları açıklayabilir. Her radyasyon onkoloğu, bu nedenle, yakın zamanlı ortaya konmuş olan uluslararası RTOG 0924 çalışmasına hasta koyma için cesaretlendirilmelidir.

Yüksek sayıda hasta dahil edilecek olması (2580), en azından, zaten bilinen prognostik faktörlere ve ayrıca "planlanmış ve gelecekte yapılacak" araştırmaların prospektif toplamından alınacak "biyoişaretleyicilere" dayanılarak saptanacak olan pelvik radyoterapiden fayda görebilecek hasta alt gruplarının belirlenmesine izin verecektir.

Kaynaklar

Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV et al (1988) Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15(6):1307–1316

Asbell SO, Martz KL, Shin KH et al (1998) Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40(4):769–782

Briganti A, Chun FK, Karakiewicz P et al (2008) Is node-positive prostate cancer always a systemic disease? Eur Urol 54(2):243–246

Briganti A, Karnes J, Da Pozzo L et al (2008b) Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 784 consecutive N+ patients. Eur Urol 7:303

Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF et al (2009) Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. a new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol 55(2):261–270

Briganti A, Larcher A, Abdollah F et al (2012) Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol 61(3):480–487

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280:969–974

Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S et al (2007) Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(2):347–355

Guerrero Urbano T, Khoo V, Staffurth J et al (2010) Intensity-modulated radiotherapy allows escalation of the radiation dose to the pelvic lymph nodes in patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results of a phase I dose escalation study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 22(3):236–244

Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S (2007) Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol 52:29–37

Hwang AB, Chen J, Nguyen TB et al (2012) Irradiation of the prostate and pelvic lymph nodes with an adaptive algorithm. Med Phys 39(2):1119–1124

Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM et al (2005) Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15 % risk of pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:695–701

Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L et al (2012) Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(2):889–897

Jilg CA, Rischke HC, Reske SN et al (2012) Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. J Urol 188(6):2190–2197

Lawton CA, DeSilvio M, Roach M et al (2007) An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:646–655

Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I et al (2009) RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(2):383–387

Muren LP, Wasbø E, Helle SI et al (2008) Intensity-modulated radiotherapy of pelvic lymph nodes in locally advanced prostate cancer: planning procedures and early experiences. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(4):1034–1041

Pan CC, Kim KY, Taylor JM (2002) Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1139–1145

Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ et al (1986) Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate–analysis of RTOG 75-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12(3):345–351

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:1097–1105

Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL et al (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 25:5366–5373

Roach M, Marquez C, Yuo HS et al (1994) Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:33–37

Roach M III, DeSilvio M, Lawton C et al (2003) Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol 21: 1904–1911

Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R et al (2006) Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the radiation therapy oncology group 9413 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(3):647–653

Shih H, Harisinghani M, Zietman A et al (2005) Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1262–1269

Swanson GP, Thompson IM, Basler J (2006) Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. Cancer 106(12):2531–2539

Taylor A, Rockall A, Reznek R et al (2005) Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1604–1612

Vargas CE, Galalae R, Demanes J et al (2005) Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1474–1482

Vargas C, Martínez A, Galalae R et al (2006) High-dose radiation employing external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy with and without neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer patients with intermediate- and high-risk features. Prostate Cancer Prostatic Dis 9(3):245–253

Walz J, Bladou F, Rousseau B et al (2012) Head to head comparison of nomograms predicting probability of lymph node invasion of prostate cancer in patients undergoing extended pelvic lymph node dissection. Urology 79(3):546–551

Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach M 3rd (2006) Intensity-modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(3):654–662

Weckermann D, Goppelt M, Dorn R et al (2006) Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of $<$ or $=$ 10 ng/mL and biopsy Gleason score of $<$ or $=$ 6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. BJU Int 97(6): 1173–1178

Hormon Tedavisi ve Radyoterapi: Randomize ve Prospektif Çalışmalar

Michel Bolla, Camille Verry, Violaine Brun Baronnat, ve Alexandre Tessier

İçindekiler

1 Giriş 137

2 Gerekçe 138

3 Kombine Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Radyoterapi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sonuçları (Tablo 1) 138

3.1 Lokal İleri Prostat Kanseri 138

3.2 Orta ve Yüksek Riskli Lokalize Prostat Kanseri 142

4 Yeni Eğilimler 143

4.1 4–6 Aylık Kombine Androjen Yoksunluk Terapisine Karşılık 6 Aylık LHRH Analoğu 143

4.2 Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Doz Eskalasyonu 143

4.3 Pelvik Lenf Nodu Radyoterapisi 144

4.4 Adjuvan Kemoterapi 144

5 Androjen Yoksunluk Terapisi ile İlişkili Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi 145

6 Devam Eden Prospektif Çalışmalar 145

7 Sonuçlar 145

Kaynaklar 146

M. Bolla (✉) _ C. Verry _ V. Brun Baronnat _ A. Tessier
Clinique Universitaire de Cancérologie-Radiothérapie,
Centre Hospitalier Universitaire Albert Michallon,
BP 217 38043 cedex 9, Grenoble, France
e-mail: MBolla@chu-grenoble.fr

Özet

Yüksek riskli prostat kanserinde (PCa), androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) amacı, radyoterapinin (RT) teröpatik oranını iyileştirmektir. Bunu da, tekniğin ne olduğuna bakmaksızın RT'yi potansiyalize ederek ve RT sahası dışında kalan infraklinik hastalığı yok ederek yapmaktadır. Pek çok randomize faz III çalışma, eksternal RT ile ADT kombinasyonunun endikasyonlarını ortaya koymak için zemin hazırlamıştır. Lokal ileri PCa için, LHRH agonisti ile uzun dönem ADT'nin (≥2 yıl), eksternal RT ile kombinasyonu altın standarttır (1a seviyesinde kanıt); belirgin bir komorbidite olduğu, hastaların potent kalmak istediği ya da kötü tolerans durumlarında anti-androjen monoterapi seçilmeyecekse, 6 aylık tedavi önerilebilir. Yüksek riskli lokalize prostat kanseri için, 4-6 aylık komplet ADT önerilmektedir (2a düzeyinde kanıt). Orta riskli lokalize PCa durumunda, hastalar kısa dönem ADT ile kombine yaklaşımdan fayda görebilirler. Konvansiyonel radyasyonun yerini IMRT almıştır ve yüksek riskli PCa için önerilen doz eskalasyonuna izin vermektedir. Ayrıca, orta derecede riskli PCa hastalarında ADT'siz tedaviye de olanak tanımaktadır. Hastalar, ADT' nin potansiyel morbiditesi konusunda bilgilendirilmelidirler ve yaşam kalitesini sağlamak ve zararlı yan etkileri en aza indirmek için pratisyenler ve uzmanların yakın işbirliğine gereksinim vardır.

1 Giriş

Yüksek riskli prostat kanserinin (PCa) daha iyi kontrolü için, lokal tedavi ile sistemik tedavinin kombinasyonu esastır. Çünkü, definitif konvansiyonel radyasyonun küratif potansiyeli düşüktür (Bagshaw ve ark. 1988; Hanks ve ark. 1995). Yüksek riskli PCa, lokal ileri PCa (T3-4N0-X M0) ya da Gleason skoru 8-10 ve/veya başlangıç PSA >20 ng/ml olan lokalize PCa (T1-2 N0-X M0) (Scardino ve ark. 2003) hasta-

larını içermektedir . Huggins ve Hodges, 1940'larda, cerrahi kastrasyon ya da östrojenler ile yapılan androjen deprivasyon terapisini (ADT) ortaya koydular (Huggins ve ark. 1941). Prostat epitel ve adenokarsinom hücrelerinin androjenik hormonlara bağımlılığı temeli üzerine kurulan bu tedavi, hastaların %80' inin orşiektomi ya da östrojenlere yanıt vermesini de açıklamaktadır (Schröder 1990). Yan etkileri, klinisyenleri, geri dönüşlü olarak aynı etkiye sahip lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (Luteinising hormone-releasing hormone LHRH) agonisti ile değiştirmeye zorlamıştır (Parmar ve ark. 1985). Tarama testlerinin sonucu olarak (Schroder ve ark. 2009), lokal ileri PCa insidansı azalırken lokalize PCa insidansı artmaktadır. Ancak, ADT, tedavinin önemli bir parçası olarak durmaktadır.

Randomize faz III çalışmalarının pozitif sonuçları uzun dönemli adjuvan ADT' nin (≥2 yıl) lokal ileri PCa tedavisi için standart olmasını desteklerken, kısa dönem ADT (4-6 ay) ise orta ya da kötü riskli lokalize PCa için önerilmektedir. Optimal olmayan RT'yi kompanse etmekten çok uzak olan ADT, optimal RT yöntemleri ile kombine edilmelidir. çünkü, lokal kontrol önemini korumaktadır. Yoğunluk ayarlı RT (IMRT), konvansiyonel RT'nin yerini almıştır ve radyasyon onkologlarının morbiditeyi arttırmadan doz artırımı yapmalarına olanak tanımıştır (Zelefsky ve ark. 2008). Burada üzerinde durmak istediklerimiz: (i) bu kombine yaklaşımın rasyonalizasyonu (ii) HT'nin süresi ve RT' ye göre zamanlaması üzerinde odaklanan randomize kontrollü faz III çalışmaların sonuçları (iii) radyasyon teknikleri ve/veya ilaçlardaki yeni opsiyonlar (iv) ADT ile ilgili morbidite ve yaşam kalitesi (v) devam eden faz III çalışmaları.

2 Gerekçe

Androjen deprivasyonu ile eksternal beam RT' nin kombine edilmesinin amaçları şunlardır: (i) hem prostat bezinin hem de prostat kanserli dokunun hacmini azaltarak klinik hedef hacmi azaltmak (clinical target volume CTV), mesane ve/veya rektum doz hacim histogramlarını iyileştirmek. (ii) radyoterapi sırasında repopülasyonu engelleyerek planlama hedef hacim içindeki lokal nüks riskini azaltmak (iii) meme kanserine analog şekilde (EBCTCG 2005) tanı sırasında bulunan infraklinik hastalığa bağlı uzak metastazların oluşumunu azaltmak (iv) ek bir etki sağlayarak radyasyonun etkinliğini arttırmak. PCa büyümesinde, kastrasyon yolu ile ADT'nin ve RT'nin zamanlamasının etkisini değerlendirmek için hayvan çalışmaları düzenlenmiştir. Hayvanlar üzerinde oluşturulan, transplante edilebilir androjen bağımlı tümör, sadece radyasyonla, radyasyon öncesi orşiektomi ile, radyasyon sonrası orşiektomi ± androjen restorasyonu ile tedavi edilmiştir. Massachusetts General Hospital' da, Zietman ve ark. (1997), transplante edilebilir, androjen bağımlı fare memesi tümörünü (Shionohgi tümör modeli), atimik farenin arka uzuvlarında allograft olarak kullanmışlar ve neoadjuvan ADT' nin (radyoterapiden 12 gün önce verilen) en büyük etkiyi TCD 50 üzerinde sağladığını göstermişlerdir. Joon ve arkadaşları (1997) Dunning R3327-G sıçan prostat tümörünü Kopenhag sıçanlarının karın kısmına yerleştirmiş ve radyasyondan 3 gün önce kastrasyon yaparak ek bir apoptotik yanıt elde etmişlerdir. Kaminski ve arkadaşları (2003) R3327-G sıçan prostat tümörünü Kopenhag sıçanlarının karın kısmına implante etmiş ve tümör hacminin ikilenme zamanını hesaplamışlardır: Sonuçlar neoadjuvan ADT'nin, testesteron replasmanından sonra bile, tümör büyümesini uzamış şekilde suprese ettiğini göstermiştir. Tüm bu sonuçlar, deneysel koşullarda hayvan modellerinden elde edilmiştir ve radyasyon sırasında ve ya sonrasında verilen hormon tedavisinin daha geciktirilmiş şekilde uygulanmasına olanak tanımamaktadır.

3 Kombine Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Radyoterapi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sonuçları (Tablo 1)

3.1 Lokal İleri Prostat Kanseri

Toplam sağkalım üzerinde bir fayda gösteren ana çalışmalar RTOG ve EORTC tarafından gerçekleştirilmiştir. T3-4 N0-X M0 hastalarına ve bazen de büyük T2 hastalarını içeren bu çalışmalar bir LHRH agonisti ile ilgilenmiştir. İki çalışma, LHRH agonistlerinin ortaya çıkmasından önce, konvansiyonel kastrasyon yöntemleri kullanılarak yürütülmüştür. Bu çalışmalardan bir tanesi MD Anderson Kanser Merkezi'nde yürütülmüştür; Pelvik RT± dietilstilbestrol (DES, 5 mg) ile tedavi edilen T3NXM0 (n=78) hastalarda, kombine tedaviyi destekleyecek şekilde, 15 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarında çok anlamlı farklar ortaya çıkmıştır, ancak toplam sağkalımda iyileşm gösterilememiştir (Zagars ve ark. 1988). Diğer çalışma, Medical Research Council tarafından yürütülmüş (Fellows ve ark. 1992) ve T2-4 NX M0 olan 277 hasta ya kastrasyon ile (n=90), ya RT ile (n= 88) ya da kombine tedavi ile (n=99) tedavi edilmişlerdir, RT her bir merkezin seçimine bırakılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda orşiektominin uzak metastaz gelişimini geciktirdiği, lokal hastalığın kontrolü açısından RT ve orşiektominin eşit olarak etkili olduğu bulunmuştur.

3.1.1 Konkomitan ve Uzun Dönem LHRH Adjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi

EORTC 22863 çalışması, toplam sağkalımda iyileşme gösteren ilk çalışmadır (Bolla ve ark.1997). T1-2 N0, histolojik olarak evre 3 WHO ya da T3-4N0 M0 olarak sınıflanan 415

Tablo 1 Prostat kanseri için bir adjuvan tedavi olarak radyoterapi ile kombinasyonda androjen deprivasyonu uygulayan faz III çalışmalar

Çalışma	Yayınlanma yılı	TNM 2002	Hasta sayısı	Androjen supresyon tedavisi	Eksternal RT	Toplam sağkalıma etkisi
Androjen supresyon + radyoterapi ya da sadece radyoterapi						
(a) Adjuvan (+/- komkomitan) androjen supresyonu						
EORTC 22863 ve ark. (2010)	2002	T1-2 kötü diferansiye M0 ya da T3-4N0-1 M0	415	3 yıl LHRHa	70 Gy RT	Kombine tedavi için anlamlı fayda (HR = 0,51, %95 GA: 0,36-0,73, p=0,0002)
RTOG 85-31 Pilepich ve ark. (2005)	2005	T3 veya N1M0	977	Orşiektomi ya da LHRHa	65-70 Gy RT	Kombine tedavi için anlamlı fayda (p=0,0002) dahamçok Gleason skoru 7-10 arasında olan hastalarda görülmektedir
Granfors ve ark. (2006)	2006	T3N0-1M0	91	Orşiektomi	65 Gy RT	Anlamlı fayda (p=0.02), başlıca lenf nodu pozitif olanlarda
D'Amico ve ark. (2008a)	2008	T2M0N0 (lokalize kötü risk)	206	LHRHa + flut. 6 ay	70 Gy 3D-CRT	Anlamlı fayda (HR = 0,55, %95 GA 0,34-0,90), p=0,01 sadece minimal komorbiditesi olan ya da hiç olmayan erkekler için
(b) Neoadjuvan ve konkominant androjen supresyonu						
TROG 96-01 Denham ve ark. (2005)	2005	T2b-T4 N0M0	802	Goserelin + flutamid 3 ya da 6 ay	66 Gy	Bildirilen toplam sağkalımda anlamlı fark yok. Prostat-kanseri-spesifik sağkalımda fayda. (HR = 0,56 [0,32-0,98], p=0,04)
RTOG 94-13 Lawton ve ark. (2007)	2007	T1c-T4N0-1M0	1.292	2 ay neoadjuvan + konkomitanta ya da 4 ay adjuvan	Tüm pelvik R ya da sadece prostat 70,2 Gy	Neoadjuvan + konkomitanta ya da adjuvan ADT gruplarda anlamlı fark yok (şüpheli etkileşim)
RTOG 86-10 Roach ve ark. (2008)	2008	T2-4N02	456	Goserelin + flutamid 2 ay önce + konkomitant	65-70 Gy	10 yılda anlamlı fark yok
Radyoterapiye ek olarak kısa ve uzun süreli androjen supresyon adjuvan (±konkomitant) karşılaştırması						
RTOG 92-02 Horwitz ve ark. (2010)	2008	T2c-4N0-1M0	1.554	4 ay neoadjuvan sonrası LHRHa 2 yıl adjuvan	65-70 Gy	Toplamda p=0,73. Gleason 8-10 olan alt grupta anlamlı fayda (p=0,044)
EORTC 22961 Bolla ve ark. (2009)	2009	T1c-T2abN1M0 T2c-4N0-1M0	970	6 ay ya da 3 yıl LHRHa	70 Gy 3D-CRT	6 aya göre 3 yıllık tedavide daha iyi sonuç (5 yılda +%3,8 sağkalım)
Androjen supresyon tedavisi + radyoterapi ya da sadece androjen supresyonu						
SPCFG-7/SFUO-3 Widmark ve ark. (2009)	2009	T1b-T2 Grade 2-3 T3N0M0	880	LHRHa 3 ay + sürekli flutamid	70 Gy RT ya da RT'siz	Kombine tedavide anlamlı olarak daha iyi sağkalım (HR = 0,68, %95 GA: 0,52-0,89, p=0,004)
NCIC CTG PR.3 MRC PRO7/SWOG Warde ve ark. (2010)	2010 ASCO	T3-4 N0M0	1.205	Sürekli LHRHa	60-65 Gy RT ya da RT'siz	Kombine tedavi lehine anlamlı fayda (HR = 0,77, %95 GA: 0,61-0,98, p=0,033)
Fransız çalışması Mottet ve ark. (2010)	2010 ASCO	T3-4 N0M0	273	LHRHa 3 yıl	70 Gy 3D-RT ya da RT'siz	Klinik progresyonda anlamlı azalma. Toplam sağkalım bildirilmemiş.

Bolla ve ark. (2010a), Lancet Oncology, sayfa 1071'den Tablo 3, izin alınarak

hastada, konkomitan ve adjuvan ADT ile birlikte uygulanan RT ile sadece RT karşılaştırılmıştır ve nüks durumunda ADT gecikmiş olarak uygulanmıştır. Hastaların %82' si T3, %10'u T4 ve %89 u N0'dır. Hormon tedavisi; 1 ay boyunca, RT'den 1 hafta önce başlayarak, günde 3 kez 50 mg oral cyproterone asetat ve RT'nin ilk günü başlayacak şekilde, 3 yıl boyunca her 4 haftada bir 3,6 mg Zoladex verilerek uygulanmıştır. Pelvik hedef hacime 50 Gy ve prostattaki hedef hacime ek 20 Gy verilmiştir. Medyan 66 aylık takip ile, kombinasyon için %78 ve sadece RT için % 62 olacak şekilde kombinasyonu destekleyecek şekilde sağkalımda anlamlı bir fark bulunmuştur. (p=0,001) (Bolla ve ark. 2002). Toplam 10 yıllık sonuçlar (medyan takip 9,1 yıl); HT eklenmesinin, klinik hastalıksız sağkalımı %22,7'den %47,7' ye (p<0,0001), uzak progresyonsuz sağkalımı %30,2'den %51,0'e (p<0,0004) ve toplam sağkalımı %39,8'den %58,1'e (p=0,0004) çıkardığını göstermiştir. On yıllık PCa mortalitesi, sadece RT verilenlerde %30,4 ve ve uzun dönem RT ile kombine ADT'de %10,3 (p<0,001) olarak saptanmıştır (Bolla ve ark. 2010a) ve tedavi grupları arasında kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

3.1.2 Uzun Dönem LHRH Adjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi

RTOG 85-31 çalışması, evre T3-T4M0 olup lenf nodu yayılımı olan ya da olmayan ya da radikal prostatektomi sonrası pT3 ve kapsül invazyonu, pozitif sınırlar ya da seminal vezikül invazyonu olan toplam 977 hasta üzerinde, RT sonrası belirsiz süreli Zoladex® kullanımının etkinliğini araştırmak üzere dizayn edilmiştir. Zoladex'in aylık uygulanımı, RT'nin son haftası başlatılmış ve belirsiz olarak ya da nüks gözlenene kadar (kol 1) devam edilmiştir ya da nüks ile başlatılmıştır (kol 2). Başlangıçtaki LH ve sonrasındaki testosteron artışını inhibe etmek için, Zoladexten önce, antiandrojen verilmemiştir. Kol 1'deki hastaların %15'i ve Kol 2'deki hastaların ise %14'ü radikal prostatektomi geçirmiştir ve hastaların sırasıyla %29 ve %26'sı lenf nodu yayılımına sahiptir. Pelvik hedef hacime 45 Gy ve prostat hedef hacmine ise 65-70 Gy verilmiştir. T3 tümörü olan hastalar postoperatif hedef hacmine 60-65 Gy almışlardır. Kombine yaklaşım, sağkalım hariç tüm 8 yıllık etkinlik son noktalarıyla ilişkili bulunmuştur (%49'a karşı %47 [p=0,36]). Gleason skoru ile yapılan bir alt grup analizinde, daha önce prostatektomi yapılmayan ve Gleason skoru 8-10 olan hastalarda, adjuvan HT kolunu destekleyecek şekilde anlamlı toplam sağkalım farkı saptanmıştır (p=0,036) (Lawton ve ark. 2001). Çalışmanın medyan 7,6 yıllık takip süresi sonrası güncellenmiş sonuçlarında, istatistiksel anlamlılıklar, HT kolunu 10 yıllık toplam sağkalım (%49'a %39, p<0,002), 10 yıllık uzak metastaz insidansı (524'e %39 p<0.001) ve hastalığa özgü mortalite (%16 ya %22 p=0,005) açısından desteklemiştir (Pilepich ve ark. 2005).

RTOG 85-13 çalışmasının bir alt grup analizinde incelenen 173 hastada biyopsi ile kanıtlanmış N1 lenf nodu saptanmış ve bunların 98'i RT ile birlikte adjuvan HT almıştır. Medyan 6,5 yıllık takipte multivaryant analiz, kombine yaklaşımın tüm son noktalarda etkisi olduğunu göstermiştir: Toplam sağkalım (p=0,03), hastalığa özgü başarısızlık (p=0,014), metastatik başarısızlık (p<0,0005) ve biyokimyasal kontrol (p<0,0001) (Lawton ve ark. 1997). Bu veriler, T1-4 pN0 -3 M0 hastalarında orşiektomi ve RT'yi (n=45) sadece RT ile karşılaştıran ve androjen ablasyonunun klinik hastalık progresyonunu geciktirdiği (n=46) Gransfors ve arkadaşlarının (1998) çalışması ile benzerdir. Çalışma, yetersiz katılım nedeniyle erken kapatılmıştır, ve medyan 9,3 yıllık takip sonrasında toplam sağkalım (p=0,02) ve progresyonsuz sağkalım (p=0,005) konusunda kombine kolu destekleyen anlamlı farklar bulunmuştur. Bu fark da esas olarak lenf nodu pozitif tümörler tarafından oluşturulmuştur. Sonuç olarak, klinik ya da patolojik lenf nodu tutulumu olan hastalar, RT ile hemen başlanacak olan uzun dönem HT için değerlendirilmelilerdir (kanıt seviyesi 2b).

3.1.3 Uzun Dönem Anti-Androjen Adjuvan Monoterapi

Toplam 3 randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmadan oluşan Erken PCa Programı (Early PCa Program), T1-4 ve herhangi bir N, M0 olan 1370 hastayı içermektedir. Radyoterapiye adjuvan olarak; cinsel ilgi, fiziksel kapasite ve kemik mineral yoğunluğunun korunması açısından potansiyel faydalarından dolayı kastrasyona alternatif olarak 150 mg/gün oral dozda bir nonsteroid antiandrojen olan bikalutamid (Casodex) hemen başlanarak; 2 yıllık (çalışma 23), 5 yıllık (çalışma 24) ve progresyona kadar (çalışma 25) olacak şekilde verilmiştir. Lokal ileri evre PCa bulunan hastalarda, medyan 5,3 yıllık takipte (Tyrell ve ark. 2005), 150 mg bikalutamid anlamlı oranda hastalık progresyon riskini azaltmıştır (p=0,003) (n=305).

3.1.4 Neoadjuvan ve Konkomitan Kısa Dönem Androjen Deprivasyon Tedavisi

RTOG 86-10 çalışması, RT'den önce (2 ay) ya da RT sırasında (2 ay) kombine ADT'nin sadece RT'ye ya da nüksteki potansiyel değerini test etmek için dizayn edilmiştir: lenf nodu yayılımı olan veya olmayan büyük tümörü olan (5x5 cm) (T2-4) 471 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kombine tedavi kolunda pozitif lenf nodu oranı %7 iken sadece RT kolunda bu oran %9'dur. Hastaların %30'u T2 ve %70 ise T3-4 olarak sınıflandırılmıştır. Hormonal tedavide oral flutamid (250 mg günde 3 kez) ve subkutan Zoladex ® enjeksiyonu (her 4 haftada bir 3,6 mg) kullanılmıştır (Pilepich ve ark. 2001). Pelvise 45 Gy ve prostat hedef hacmine 65-70 Gy verilmiştir. Sekizinci yılda, ADT, toplam sağkalım dışındaki tüm son noktalarda etkinlik göstermiştir. Ancak, alt grup analizi, Gleason skoru 2-6 olan

hastalarda toplam sağkalımda da anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir: %70'e karşı %52, p=0,015. Bu sonuçlar 10 yıl boyunca, hastalığa özgü mortalite (%23'e %36, p=0,01), uzak metastaz (%35'e %47, p= 0,0006), hastalıksız sağkalım (%11'e %3; p<0,0001) için anlamlı farklar olacak şekilde korunmuştur. Ancak 10 yıllık toplam sağkalımda bir fark saptanmamıştır (%43'e %34; p=0,12) (Roach ve ark. 2008)

Trans-Tasman Radyasyon Onkolojisi Grubu 96.01 çalışmasında, toplam 818 erkek, sadece RT (66Gy/ 33 fraksiyon) (Scardino ve ark. 2003; Denhametal, 2005); RT'den 2 ay önce goserelin ve flutamid ile başlayan 3 aylık ADT ya da aynı rejim ile RT'den 5 ay önce başlayan ve 6 ay süren ADT gruplarına randomize edilmişlerdir. Medyan 10,6 yıllık takip sonrasında, 3 aylık ADT alanlarda, sadece RT alanlarla karşılaştırıldığında; PSA progresyonunun kümülatif insidansında (p=0,003) ve lokal progresyonda azalma (p=0,0005) ve olaysız sağkalımda (p=0,0001) iyileşme saptanmıştır. Altı aylık ADT, PSA progresyonunu (p<0,0001) ve lokal progresyonu (p=0,0001) azaltmış ve olaysız sağkalımda daha büyük iyileşmelere yol açmıştır (p<0,0001). Dahası, 6 aylık ADT, sadece RT tedavisi ile karşılaştırıldığında, uzak progresyonu (p=0,001), kansere özgü mortaliteyi (p=0,00008) ve tüm sebepler mortalitesini (p=0,0008) azaltmıştır.

Bu iki çalışma, HT'nin hastalığa özgü sağkalımdaki anlamlı etkisinin, kesinlikle, RT sırasında HT'nin eşlik eden etkisinden dolayı olduğunu düşündürtmektedir. Crook's ve arkadaşlarının (2004) bildirdikleri çalışmada, 378 hastanın, RT (66Gy) öncesinde flutamid ve goserelin ile yapılan 3 veya 8 aylık neoadjuvan kombine tedaviye randomize edildikleri çalışmada, 44 aylık medyan takip süresinde, biyokimyasal kontrol ya da sağkalım üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Bununla birlikte, ADT'nin RT'den 2 ya da 3 ay önce başlanmasının (ve RT sırasında devam edilmesi), yüksek riskli PCa hastalarında; tümör hacmininin azaltılmasında ve risk altındaki organlara verilen dozların iyileştirilmesinde faydası olabilir.

3.1.5 Tüm Pelvis ya da Sadece Prostat Tedavisi ile Birlikte, Kısa Dönem Neoadjuvan Terapiye Karşı Kısa Dönem Adjuvan Kombine Androjen Deprivasyon Tedavisi

RTOG 94-13 çalışması, toplam 1323 hastadan oluşan dört kollu bir çalışmadır. T1c-4N0M0, PSA <100 ng/ml, lenf nodu yayılımının öngörülen riski belirtilen formüle göre >%15: pozitif lenf nodu riski = (2/3) PSA + ([GS]-6)x10). İlk randomizasyon, neoadjuvan eşzamanlı ADT (neoadjuvant concurrent ADT- NCADT)- RT'den önce 2 ay ve eşzamanlı 2 ay- ve 4 aylık adjuvan terapi (AADT) arasında yapılmıştır. İkinci randomizasyon, tüm pelvis radyoterapisi (whole pelvis radiotherapy-WPRT) ve prostata yönelik boost ile sadece prostata yönelik radyoterapi arasında (prostate only radiotherapy-PORT) yapılmıştır. Tüm pelvis RT+NCADT, PORT+NCADT(%45) ve PORT+AADT (%49) ile karşılaştırıldığında, 4 yıllık progresyonsuz sağkalımı iyileştirmiştir (%61) (p=0,008). Ayrıca, WPRT'nin PORT üzerine, neoadjuvan ADT olmadan, bir avantajı yoktur (Roach ve ark. 2003). Daha uzun takiple, progresyonsuz sağkalım ve biyokimyasal başarısızlık (Phoenix tanımlaması) hala WPRT kolunu desteklemeye devam etmektedir (p=0,034 ve 0,0098). Ancak, yeteri kadar olay oluşmadığı için, ikinci sonlanım noktaları olan, nedene özgü ve toplam sağkalım sonuçlarını beklemekteyiz (Lawton ve ark. 2007).

3.1.6 Sadece Uzun Dönem Androjen Deprivasyonu Tedavisi, Uzun Dönem Androjen Deprivasyonu ile Beraber Radyoterapiye Göre Daha Az Etkilidir

Yukarıda bahsedilen çalışmalar RT ile kombine edilen hormon tedavisinin etkinliğini göstermiştir, ancak sadece LTADT'nin etkisi şu ana kadar araştırılmamıştır. SPCG-7/ SFUO-3 çalışması; T1b-T2, G2-G3 ya da T3 ile birlikte herhangi bir WHO histolojik evresine (1-3) (%78'i T3) sahip, başlangıç PSA değerleri <70 ng/ml olan toplam 875 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar, 3 aylık toplam androjen blokajı sonrası devamlı flutamidden (n=439 hasta) oluşan endokrin tedavi ya da aynı endokrin tedavinin RT ile kombine edildiği (n=436 hasta) iki kola randomize edilmişlerdir. Medyan 7,6 yıllık takipten sonra, 10 yıllık PCa'ya özgü kümülatif mortalite insidansı sadece endokrin tedavisi verilen grupta %23,9 iken, endokrin tedavisi artı RT grubunda %11,9 olarak saptanmıştır ve rölatif risk 0,44 olarak bulunmuştur (0,30-0,66). Toplam mortalitenin kümülatif insidansı %39,4 ve %29,6 ve rölatif risk 0,68 (0,52-0,89) olarak bulunmuştur (Widmark ve ark. 2009). Sonuç olarak, lokal ileri ya da yüksek riskli lokalize prostat kanseri bulunan hastalarda, RT ve HT kombinasyonu, sadece HT ile karşılaştırıldığında, 10 yıllık PCa'ya özgü mortaliteyi yarıya indirmekte ve tüm kabul edilebilir risklerle birlikte toplam mortaliteyi düşürmektedir.

NCIC CTG PR-3/MR PRO7/ SWOG protokolünde, T3-4 (n=1057) ya da T2, PSA>40 ng/ml (n=119) ya da T2, PSA >20 ng ve Gleason skoru >8 (n=25) ve N0-XM0 prostat kanserine sahip toplam 1205 hasta yaşam boyu ADT (bilateral orşiektomi ya da LHRH agonistleri) ile birlikte RT ya da tek başına ADT olmak üzere (Prostata 65-70 Gy±pelvik lenf nodlarına 45Gy) iki kola randomize edilmiştir. Medyan 6 yıllık takipte, ADT'te RT eklenmesi, anlamlı oranda ölüm riskini (p=0,033) ve spesifik ölüm riskini (p=0,001) düşürmektedir (Warde ve ark. 2010).

Mottet çalışması, lokal ileri PCa T3-4 ya da pT3N0M0 olan 273 hastayı içermektedir ve hastalar LHRH agonisti ile birlikte (Löprolid) yaşam boyu ADT'ye RT eklenen (prostata 70 Gy, pelvik lenf nodlarına 48±2 Gy) ve eklenmeyen olmak üzere iki kola randomize edilmişlerdir. Medyan 67 aylık takiple, 5 yıllık hastalıksız sağkalımda (p<0,001), metastik hastalıksız sağkalımda (p<0,018), lokorejyonel progresyonsuz sağkalımda (p< 0,0002) anlamlı iyileşmeler gözlenirken toplam sağkalımdaki etkisi bildirilmemiştir (Mottet ve ark. 2010).

3.1.7 Kısa Dönem Androjen Deprivasyon Tedavisi, Uzun Dönem Androjen Deprivasyonuna Göre Daha Az Etkilidir

Toplam 1554 T2c-4N0 hastadan oluşan RTOG 92-02 protokolünün amacı kısa dönem ADT (short term ADT-STADT) sonrası uzun dönem adjuvan ADT (long term ADT-LTADT)'nin değerini araştırmaktır. Tüm hastalar, RT öncesinde Zoladex® ve flutamid ile 2 aylık CADT almış ve RT sırasında devam edilmiştir. Prostata 65-70 Gy RT uygulanmıştır. Hastalar, ek tedavi almayanlar ya da 24 ay Zoladex® alanlar olarak iki gruba randomize edilmişlerdir. STADT ile karşılaştırıldığında, LTADT kolu, 5 yıllık toplam sağkalım dışında tüm etkinlik sonlanım noktalarında iyileşme göstermiştir. Gleason skoru 8-10 olan bir hasta alt grubunda, LTADT kolu, daha iyi toplam sağkalım oranı göstermiştir: %81'e karşı %70,7 (p=0,04) (Hanks ve ark. 2003). On yıllık sonuçlar, toplam sağkalım dışında (p=0,35), tüm 10 yıllık etkinlik sonlanım noktalarında anlamlı fayda göstermiştir, alt grup analizinde, toplam sağkalım faydası sadece Gleason skoru 8-10 olan hastalarla sınırlı kalmıştır (p=0,006) (Horwitz ve ark. 2008).

EORTC (22863) ve RTOG (85-31) çalışmaları, yüksek riskli PCa tedavisinde LTADT'nin (>2 yıl) önerildiğini ortaya koymuştur (kanıt düzeyi I), ancak RT ile kombine edilen hormon tedavisinin optimum süresini belirleyememiştir. Bu nedenle de EORTC 22961 çalışması, 3D-CRT ile birlikte 6 ay ADT verilen hastaları iki gruba randomize etmiştir: bir gruba başka tedavi verilmemiş (STADT kolu) ve diğerine ise bir LHRH agonisti olan, triptorelin, Decapeptyl 11.25 mg® ile 2,5 yıl daha tedavi verilmiştir (LTADT kolu). LTADT ile karşılaştırıldığında STADT'nin daha aşağı olmadığı sonucu, tek taraflı alfa sonucunun 0,05 olması ile birlikte toplam sağkalım için 1,35'den daha fazla hazard oranına gereksinim duymuştur. Ara analiz anlamsızlık göstermiş ve sonuçlar ayarlanmış 0,429 tek yanlı alfa seviyesi ile gösterilmiştir. Toplam 970 hasta randomize edilmiştir: 483 STADT ve 487 LTADT. Medyan 6,4 yıllık takipte, 5 yıllık toplam sağkalım LTADT için %84,8 ve STADT için ise %81 olarak saptanmıştır, öngörülen hazard oranı 1,42'dir (p=0,008). Beş yıllık klinik progresyonsuz sağkalım, LTADT için %80,5 iken STADT için %68,7 olarak saptanmıştır (p<0,0001). Beş yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım LTADT kolu için %77,7 ve STADT kolu içinse %56,8 olarak bulunmuştur (p<0,0001). Sonuç olarak, RT ile 6 aylık ADT kombinasyonu, RT ile 3 yıllık ADT ile karşılaştırıldığında daha düşük sağkalım sağlamaktadır (Bolla ve ark. 2009).

Ek destek, HT ile RT' yi kombine eden bir retrospektif analizden (medyan takip >45 ay) gelmektedir ve bu çalışmada, PSA düzeyi >20 ng/ml ve Gleason skoru ve T evresini önemsemeksizin, uzun dönem ADT'nin (%87,5) (medyan süre 26,6 ay), kısa dönem ADT'ye oranla (%75) 5 yıllık toplam sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (p=0,009) (Berthelet ve ark. 2005).

3.2 Orta ve Yüksek Riskli Lokalize Prostat Kanseri

3.2.1 6 Aylık Neoadjuvan ve Konkomitan Kısa Dönem Androjen Deprivasyonu Tedavisi

Boston grubu, lokalize (T1b-T2bN0-XM0) ancak kötü risk faktörleri bulunan (başlangıç PSA ≥10 ng/ml ve ≤40 ng/ml ya da Gleason skoru en az 7) toplam 206 hasta ile ilgili küçük bir çalışmayı yayınladılar. Hastalar, sadece RT alanlar (70 Gy 3D-CRT) ya da RT ile beraber 6 ay ADT alanlar olarak randomize edildiler. Düşük riskli hastalar, ekstrakapsüler ya da seminal vezikül yayılımı radyolojik olarak gösterilmediği sürece, çalışmaya dahil edilmediler. Medyan 4,5 yıllık takip sonrasında, 3D-CRT ile beraber ADT alan hastalarda daha yüksek sağkalım (p=0,04) ve daha düşük kansere özgü mortalite gösterdiler (p=0,02) (D'Amico ve ark. 2004). Medyan 7,6 yıllık takipte, RT ile karşılaştırıldığında, RT ve ADT'ye randomize edilen hastalar daha yüksek toplam sağkalım göstermişlerdir: %74'e karşı %61 (p=0,01). Ancak, sağkalım faydası komorbiditeye göre değişmektedir. Orta derecede veya ciddi komorbiditesi olan 49 hastada, 8 yıllık sağkalım, RT ve ADT' ye randomize edilenlerde %25 ve sadece RT'ye randomize edilenlerde ise %54 bulunmuştur (p=0,008) (D'Amico ve ark. 2008a).

3.2.2 4 Aylık Neoadjuvan ve Konkomitan Kısa Dönem Androjen Deprivasyon Tedavisi

RTOG 94-08 (Jones ve ark. 2011) çalışması, T1b-T2b lokalize PCa bulunan 1979 hastayı içermektedir, PSA (≤ 20 ng/ml), histolojik evre ve lenf nodu durumuna göre stratifikasyon yapılmıştır. Hastalar neoadjuvan CADT, konvansiyonel RT'den (66,6 Gy) 2 ay önce ve RT sırasında 2 ay, ve sadece RT alan grup olmak üzere randomize edilmişlerdir. Kombine yaklaşımda, 10 yıllık toplam sağkalım %62 iken sadece RT alanlarda %57 olarak bulunmuştur (p=0,03). İki yılda; biyokimyasal başarısızlık, uzak metastazlar ve tekrarlanan prostat biyopsisinde pozitif bulgular olma durumu, RT+ STADT grubunda, anlamlı bir şekilde iyileşme göstermiştir. Ancak, toplam sağkalımda ve hastalığa özgü mortalitede azalma ile ilgili kazanımlar sadece orta riskli altgrup ile sınırlı kalmıştır.

Sonuç olarak, 3D-CRT (70 Gy) ile kombine edilen 6 aylık neoadjuvan ve konkomitan CADT, orta ya da kötü riskli olan ama orta dereceli ya da ciddi komorbiditesi bulunmayan prostat kanseri hastalarında toplam sağkalımı iyileştirmektedir. Aynı zamanda, konvansiyonel RT (66,6 Gy) ile beraber c4 aylık CADT, sadece orta dereceli lokalize PCa bulunan erkeklerde toplam sağkalımı iyileştirmektedir.

4 Yeni Eğilimler

4.1 4–6 Aylık Kombine Androjen Yoksunluk Terapisine Karşılık 6 Aylık LHRH Analoğu

Bir LHRH agonisti ile beraber olarak bir anti-androjenin kullanımının gerekçeleri şunlardır: (1) PCa'yı uyarmaya devam edebilecek olan adrenal bez kaynaklı androjenleri bloklamak, (Labrie ve ark. 1993); (2) LHRH agonistinin kullanımından dolayı oluşan testosterondaki dalgalanmaya bağlı gelişen "parlama"yı ("flare") önlemek için androjen reseptörlerini (AR) bloklamak ; (3) bağımsız anti-tümör aktivite oluşturmak. Yüksek riskli hastalarda kombine androjen blokajının optimal süresini bilmek için geniş bir randomize faz III çalışmaya gereksinim bulunmaktadır. İleri evre PCa ile ilgili 27 randomize çalışmanın meta-analizi göstermiştir ki, androjen deprivasyonuna bir anti-androjenin eklenmesi 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %2 ya da %3 iyileştirmektedir. %0-%5 arasında bir belirsizlikle, etkinin çok büyük olması olası değildir (PCTCG 2000). Ancak, metastatik hastalığı olan hastalarda küçük olan bir etki, yüksek riskli lokalize PCa bulunan hastalarda daha büyük olabilir. Bu durum, bölgesel ile metastatik hastalığın karşılaştırıldığı adjuvan 5-FU kemoterapisinin faydalarına benzerdir (Bauer ve Spitz 1998; Colucci ve ark.1999; Focan ve ark. 2000). Orta dereceli ya da yüksek riskli lokalize PCa'da 4 aylık (Jones ve ark. 2011) ya da 6 aylık (D'Amico ve ark. 2008a) CADT'nin pozitif etkisini ve lokal ileri PCa'da 6 aylık CADT'nin pozitif etkisini (Denham ve ark. 2011) göz önüne aldığımızda, CADT, sadece LHRH agonisti kullanılmasına tercih edilmelidir. Dahası, lokalize ama kötü riskli PCa bulunan ve RT ile birlikte 6 aylık planlı kombine ADT ile tedavi edilen erkeklerde; daha az tedavi edilip 6 aylık antiandrojenle karşılaştırıldığında; nüks riski, prognostik faktörler için analiz ayarlamasından sonra, her eklenen antiandrojen ayı için anlamlı olarak azalmaktadır (D'Amico ve ark. 2008b).

4.2 Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Doz Eskalasyonu

IMRT ve görüntü kılavuzluğunda RT, akut ya da geç toksisiteye yol açmadan doz eskalasyonuna olanak tanımaktadır. Toplam 2812 hastadan oluşan 7 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, yüksek doz RT ile tedavi edilen hastalarda biyokimyasal başarısızlık insidansında anlamlı bir azalma saptanmıştır (p<0,0001) (Viani ve ark. 2009). MD Anderson Cancer Center (MD Anderson Kanser Merkezi) faz III çalışmasında (Kuban ve ark. 2008) , evre T1b ile T3 arasında, toplam 301 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışma, 78 Gy kolunda, %78 ve 70 Gy kolunda %59 (p=0,004) ile, biyokimyasal ve klinik başarısızlıkta iyileşme olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca, başlangıç PSA düzeyi >10 ng/ml olanlarda %78'e %39 (p=0,0014) olmak üzere daha fazla fayda gösterilmiştir. Doz eskalasyonu, bu konuya ayrılmış olan ileriki bölümde daha ayrıntılı anlatılacaktır.

4.2.1 Orta Riskli Lokalize Prostat Kanseri

Konvansiyonel RT ile ADT'nin kombinasyonu ile toplam sağkalımda bir kazanım olduğunu gösteren iki tane faz III çalışma bulunmaktadır (D'Amico ve ark. 2008a; Jones ve ark. 2011) Sadece doz eskale edilmiş eksternal RT, brakiterapi ya da yüksek doz brakiterapi+ pelvik eksternal RT ile tedavi edilen orta derece riskli (n=782) ya da yüksek riskli (n=262) toplam 1044 PCa hastasının bulunduğu bir kohortun retrospektif analizinde; -5 yıllık medyan takiple- ADT verilmesi ile 8 yılda hiçbir klinik son noktada avantaj bulunmadığı gösterilmiştir: Lokorejyonel başarısızlık oranı ADT ile veya olmaksızın %5'tir ve 8 yıllık nedene özgü sağkalım ADT ile %97 iken ADT'siz %99'dur (p=0,209 (Krauss ve ark. 2011). Bu yaklaşımı destekleyen başka bir retrospektif çalışmada, evre T1-T3 N0M0 toplam 919 hasta – medyan 97 aylık takiple- sadece RT ile tedavi edilmiştir. Yedi yıllık lokal başarısızlık oranları doz grupları ile tabakalandırılmıştır: <72 Gy, >72 ama<82 Gy ve≥82 Gy: Lokal başarısızlık oranları sırasıyla %6, 2 ve 2'dir (p=0.012). Yedi yıllık uzak metastaz oranları ise sırasıyla %9,6 ve 1 bulunmuştur (p=0.008) (Kupelian ve ark. 2008). GETUG 14 randomize çalışması bu soruyu lokalize orta riskli PCa bulunan 377 hastayı dahil ettikleri çalışmada araştırdılar: Lenf yayılımı riski ≥%10 olduğunda lenfadenektomi zorunluydu. Hastalar sadece yüksek doz RT (prostat 80 Gy; seminal veziküller 46 Gy) ve birlikte 4 aylık CADT (flutamid+ decapeptyl, radyoterapiden 2 ay önce başlayan) gruplarına randomize edilmişlerdir. 37 aylık medyan takipte, 3 yıllık biyokimyasal ya da klinik kontrol olasılıkları RT ve CADT-RT gruplarında sırasıyla %86 ve %92 olarak bulunmuştur (p=0,09). Üç yıllık biyokimyasal kontrol olasılıkları ise %91 ve %97'dir (Dubray ve ark. 2011).

Sadece doz eskalasyonu, kısa dönem ADT'ye komorbiditeler ya da cinsel sağlıklarını korumak istedikleri için uygun olmayan hastalara önerilebilir. Görüntü kılavuzluğunda IMRT'de prostata verilen doz 80 Gy civarındadır.

4.2.2 Yüksek Riskli Lokalize Prostat Kanseri

Elimizde, sadece yüksek doz RT ile (78/80 Gy) 70 Gy ile beraber ADT'yi karşılaştıran veri bulunmamaktadır. Kombine yaklaşımda doz eskalasyonu yapılmalıdır. Dearnaley ve ark., MRC RT01 çalışmasının bulgularını bildirmişlerdir. Bu çalışmada lokalize PCa bulunan 843 erkek random olarak standart doz (64 Gy) ya da eskale edilmiş doza (74 Gy) ayrılmışlardır. Her iki kolda da neoadjuvan CADT ile birlikte konformal RT uygulanmıştır. Doz eskale edilen kolda PSA başarısızlığı açısından (p=0,0007) daha etkili bulunmuştur. Beş

yıllık kontrol oranları doz eskale edilen kolda %71 iken konvansiyonel doz kolunda %60 (p=0,16) olarak saptanmıştır. Not olarak, ayrıca kurtarma ADT'si ihtiyacında (p=0,12) ve metastazsız sağkalımda da (p=0.21) iyileşmeler gözlenmiştir (Dearnaley ve ark. 2007).

4.2.3 Lokal İleri Prostat Kanseri

Doz eskalasyonunun sağkalım sonuçları üzerinde kesinlikle bir etki yaratacağı, Zapatero ve arkadaşlarının (2005) 416 hastanın dahil olduğu çalışmasında da öne sürülmüştür. Düşük riskliler sadece 3D-CRT ile tedavi edilmiş (n= 181), orta riskliler 3D-CRT öncesinde ve sırasında 4-6 ay neoadjuvan tedavi almış (n=160) ve yüksek riskliler ise neoadjuvan ve 3D-CRT'den sonra 2 yıl süreyle adjuvan tedavi almışlardır (n= 75). Tedavi gruplarının stratifikasyonu ile birlikte, 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım, yüksek riskli ve ADT verilen hastalar için, ≥72 Gy alanlarda %63 ve ≥72 Gy alanlarda %84 olarak saptanmıştır (p=0,003). Bir MSKCC retrospektif analizinde (Zelefsky ve ark. 2008), 296 T3 hasta doz eskalasyonu ile tedavi edilmiş ve 189 (%49) hasta da RT öncesi STAS almıştır. 3D-CRT ± IMRT'nin mükemmel tümör kontrolü ve sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiş, 10 yıllık lokal kontrol oranları %88 ve 10 yıllık nedene özgü sağkalım %83 olarak gözlenmiştir. T3a için ise %88 ve T3b için de %79 gözlenmiştir. Evre 3 geç üriner ve rektal toksisite insidansları %4 ve %1'dir.

Sonuç olarak, toplam sağkalımda anlamlı etki oluşturacak evre I düzeyinde kanıt olmamasına rağmen, lokal ileri PCa'nın kombine yaklaşımla tedavisinde IMRT ile 76-78 Gy'ye kadar doz eskalasyonu önerilmektedir.

4.3 Pelvik Lenf Nodu Radyoterapisi

Bu konu hala tartışmalıdır. RTOG94-13 çalışmasında (Crook ve ark. 2004; Roach ve ark. 2003; Lawton ve ark. 2007) progresyonsuz sağkalım üzerinde, tüm pelvik RT ile neoadjuvan ADT'nin olumlu etkisi olduğu gösterilmiş ama GETUG-01 çalışmasında desteklenmemiştir (Pommier ve ark. 2007): (i) GETUG-01 çalışmasında 444 T1b-T3N0-pNXM0 hastaları bulunmaktayken, RTOG 94-13'de 1200'den fazla hasta dahil edilmiştir (ii) GETUG çalışmasında STADT' ye izin verilmiş ama yüksek riskli grupta gerekmemiş ve ayrıca bu çalışmadaki hastaların %56,8'de lenf nodu riski Roach formülüne göre %15'in altında bulunmuştur (böylece, pozitif lenf nodu riski altındaki hastaların sayısı RTOG91-13'dekine göre oldukça düşüktür) (Roach ve ark. 2006). (iii) GETUG'da hiçbir hasta, RTOG eşik değeri L5 Sı aralığında olan, tüm pelvis radyoterapisi almamışlardır ve bu da RTOG araştırıcıları tarafından faydanın belirlenmesinde kritik bir belirleyici olarak kabul edilmiştir (Pommier ve ark. 2007). (iv) GETUG çalışmasında, 42 aylık medyan takiple, pelvik (46 Gy) ve prostat (66-70 Gy) RT kolları arasında 5 yıllık PFS açısından bir fark gözlenmemiştir. Pelvik alanların sınırının tanımı, olağanüstü derecede önemlidir ve Shih ve arkadaşları (Shih ve ark. 2005) lenfotrofik nanopartiküllerin kullanıldığı manyetik rezonans görüntüleme kullanarak, metastatik lenf nodlarının %80'inin sadece pelviste ve üst sınırının common iliak bifürkasyonun 2 cm üzerinde olduğunu göstermişlerdir. Dahası, rektal dozu azaltmak için, lateral rektal koruma kullanılması, presakral lenf nodlarına daha az doz verilmesi ile sonuçlanmıştır (Sanguineti ve ark. 2006).

Günlük pratikte, pelvik radyasyon, lokalize ya da orta derecede riskli lokalize PCa'da kullanılmamaktadır. Aksine, yüksek riskli ve lokal ileri PCa'da ise pelvik radyasyon gereklidir. Pelvik lenf nodu CTV'leri için bir RTOG konsensusu bulunmaktadır ve uygun bir doz vermek ve optimal IMRT tekniğini seçebilmek için, web-temelli bilgisayarlı görüntüleme teknikleri de bulunmaktadır (Lawton ve ark. 2009a, b).

4.4 Adjuvan Kemoterapi

Taksanlar, hücre siklüsünü G2/M fazında bloke eden, bcl-2'nin antiapoptotik etkisini inhibe eden ve apoptozisi indükleyen radyosensitize edici ajanlardır (Milas ve ark. 1999, Schiff ve ark. 1979).

Dahası, docetaxel' in, radyorezistan olarak bilinen S fazında bir sitotoksik etki ürettiği gösterilmiştir (Hennequin ve ark. 1995). Androjen bağımlı ve bağımsız insan PCa ksenograflarında, docetaxel'in, mitoxantrone ve estramustine ile karşılaştırıldığında, hormon sensitif tümörlerde anlamlı antitümöral etki gösterdiği gösterilmiştir (Oudard ve ark. 2003). Kastrasyona rezistan prostat kanserine sahip hastalarda, randomize çalışmaların sonuçları, referans tedavi ile karşılaştırıldığında, docetaxel içeren rejimlerin daha iyi biyolojik yanıt ve sağkalım sağladığını göstermiştir (Petrylak ve ark.2004; Tannock ve ark. 2004). Bu sonuçların ışığında, lokal ileri PCa'da, faz II çalışma içinde konkomitan (Kumar ve ark. 2004) ya da konkomitan ve adjuvan (Bolla ve ark. 2010b) docetaxel'in RT ile beraber ve faz III çalışmada da adjuvan docetaxel ile ADT ve RT'nin uygunluğunu değerlendiren çalışmalar yapılmalıdır (RTOG 2009). GETUG 12 çalışması, PFS üzerinde docetaxel ile neoadjuvan kemoterapinin rolünü göstermiştir. Toplam 413 hastalık yüksek riskli erkeklerde yapılan bu kohortta, hastalar, aşağıdaki kriterlere göre ≥1 olarak tanımlanmışlardır: T3-4, Gleason skoru ≥ 8, PSA ≥20 ng/ml, pN +; hastalar, 3 yıl boyunca her 3 ayda bir 10,8 mg goserelin ve 70 mg/m^2 q3w 4 kür docetaxel + estramustine 10 mg/kg/d d1-5(kol1) ya da sadece goserelin (kol2) olarak randomize edilmişlerdir. 358 hastada (%87) 3. ayda lokal RT uygulanmıştır. Toksisite olarak evre 3-4 nötropeni (%27) ile nötropenik ateş %2 olarak gözlenmiştir ama toksisite ile ilgili ölüm ya da ikincil lösemi gözlenmemiştir. Medyan 4,6

yıllık takiple birlikte, 4 yıllık PFS, kol1'de %85 iken kol2' de %81 olarak bulunmuştur (p = 0,26) (Fizazi et al. 2011), ancak bu verilerin olgunlaşması gerekmektedir.

5 Androjen Yoksunluk Terapisi ile İlişkili Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

ADT ile birlikte LHRH'nin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilediği bilinmektedir. Sıcak basması, yorgunluk, bilişsel fonksiyonda etki, depresyon, cinsel yan etkiler, anemi, kilo alma, insülin rezistansı, kemik dansite kaybı (Israeli ve ark. 2008; Shahinian ve ark. 2005), artmış kardiyak hastalık tanısı (D'Amico ve ark. 2007) ve metabolik yan etkiler (Smith ve ark. 2008a) ortaya çıkmaktadır. Kendi kendine doldurulan bir anket formu ile değerlendirilen bu yan etkiler, (Potpsky ve ark 2001) hastaların komorbiditeleri ve tedavinin süresi ile ilişkilidir. Kardiyovasküler mortalite göz önüne alındığında, EORTC ve TROG çalışmalarından alınan veriler üzerine yapılan retrospektif analizde, kardiyovasküler hastalıkla ilişkili tüm ölümler incelenmiş ve göstermiştir ki, kısa dönem ADT ya da hiç ADT olmaması ile karşılaştırıldığında, LTDAT, kardiyovasküler mortalitenin tahmini kümülatif insidansını arttırmamaktadır (Bolla ve ark. 2009, 2010a; Efstathiou ve ark 2008, 2009). RTOG 92-02 çalışmasının verilerini kullanarak, Smith ve arkadaşları (2008b), kombine tedavi alan erkeklerde; belirgin diyabetin değil, ama, kilonun, PCa mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak, belirgin diyabet daha çok tüm nedenler ve PCa dışındaki mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Pek çok çalışmada, kronik ADST'nin artmış fraktür riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir: Shahinian ve arkadaşları (2005), SEER (Surveillance Epidemiology and end results) ve Medicare veritabanlarını kullanarak; en az 5 yıl yaşayan erkeklerde, ADT alanların %19,4'ünde fraktür saptarken, bu tedaviyi almayanlarda bu oranı %12,6 olarak bulmuşlardır (p<0,001). RT ve 6 aylık androjen blokajı sonrasında; yorgunluk, sıcak basması ve cinsel problemler anlamlı oranda hem istatistiksel ve hem de klinik olarak artmıştır (p<0,001) (Bolla ve ark. 2009). 6 ay sonrasında ADT'ye 2,5 yıl daha devam eden hastalar için, gruplar arasında uykusuzluk (p=0,006), sıcak basması (p<0,001) ve cinsel istek ve aktivite (p<0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuş ancak toplam yaşam kalitesinde bir fark saptanmamıştır (p=0,37) (Bolla ve ark 2009). Faz III bikalutamid çalışmasında, 150 mg ile beraber RT alanlarda yan etkiler (n=694) arasında meme ağrısı (%74,8), jinekomasti (%66,6), ishal (%15,4), asteni (%13,4), impotans (%12,7) , sıcak basması (%9,8) bulunmaktadır ve bunlar vakaların %90'ından fazlasında orta derecede ve hafiftir.

Bütün bu potansiyel yan etkiler; yaş, WHO performans durumu, komorbiditeler, kan sayımı ve multidisipliner önerilerle birlikte, hastalarla derinlemesine tartışılmalıdır. Bütün bunlar, radyasyon onkoloğunu, onam formu alındıktan sonra LHRH agonisti reçetelemekten caydırmamalıdır. Ancak, radyasyon onkoloğu, bu yan etkileri önlemek ya da azaltmak için, hastalara düzenli egzersiz ve beslenme değişikliği önerilerinde de bulunmalıdır. Ayrıca, aile hekimlerinin de yardımı ile; kan basıncını, lipid ve glukoz düzeylerini takip etmesi önerilmelidir. Uzun dönem ADT kullanımı durumunda ise, bir dual –enerji- X ışını absorbtiometri ile kemik mineral dansitesinin ölçümü uygun zamanda yapılar, T skoru <2,5 olduğunda osteoporoz için bifosfonatla farmakolojik tedavi başlanılabilmelidir (Diamond et al. 2004).

6 Devam Eden Prospektif Çalışmalar

RTOG-0815 çalışması orta riskli lokalize PCa hastalarına adanmıştır. Amaç, doz eskalasyonunun, konvansiyonel dozdaki RT ve RT'den 2 ay önce başlanan kısa dönem ADT'ye oranla avantajını göstermektir. RT, tedavi eden doktorun seçimine bırakılmıştır: 3D-konformal RT ya da IMRT. Aynı zamanda, doz eskalasyonu sadece EBRT ile ya da brakiterapi ile (LDR ya da HDR) yapılmıştır. Hedef örnek sayısı 1520 hastadır.

GETUG 18 faz III çalışması, uzun dönem androjen deprivasyon tedavisi verilen yüksek riskli lokalize PCa hastalarında doz eskalasyonunun (80Gy/40 fraksiyona karşı 70Gy/35 fraksiyon) yerini incelemektedir.

Esas sonlanım noktası, 5 yıllık biyokimyasal ve klinik hastalıksız sağkalımdır. Hedef örnek büyüklüğü 500 hastadır.

RTOG 1115 faz III çalışmasının amacı; EBRT ve EBRT'den 2 ay önce başlanan 24 aylık CAB alanlarla, aynı tedaviye ek olarak 24 aylık steroid tedavisi olarak 17 alpha-monooksijenaz TAK700 alan yüksek riskli PCa hastalarının toplam sağkalım açısından karşılaştırılmasıdır. Her iki kolda da hastalara tüm pelvise IMRT ya da 3D konformal RT verilmiş ve arkasından EBRT ya da brakiterapi ile prostata boost uygulanmıştır. Hedef örnek büyüklüğü 900 hastadır.

7 Sonuçlar

Yüksek riskli PCa'da, ADT'nin amacı, tekniğe bakmaksızın radyasyonu potansiyalize etmek ve radyasyon verilen hacmin dışında kalan infraklinik hastalığı yok etmektir. Pek çok faz III randomize çalışma, ADT ile eksternal radyasyon kombinasyonunun endikasyonu için yol oluşturmuştur. Lokal ileri PCa için, LHRH agonisti ile uzun dönem ADT (≥ 2 yıl)'nin eksternal RT ile beraber uygulanması al-

tın standarttır (seviye I kanıt). Ciddi komorbidite, hasta uyumsuzluğu ve/veya kötü tolerans durumlarında 6 aylık tedavi uygulanması önerilmiştir. Yüksek riskli lokalize PCa' da 4-6 aylık komplet ADT önerilmektedir (seviye 2a kanıt). Orta derecede riskli lokalize PCa için, hastalar kısa dönem ADT ile kombine yaklaşımdan fayda görebilirler. Görüntü kılavuzluğunda IMRT, yüksek riskli PCa' da doz eskalasyonuna olanak tanımaktadır ve orta derecede riskli PCa'nın ADT'siz tedavisine imkan sağlayabilir. Hiçkimse bilgi tekeline sahip değildir ve yeterli uzlaşıyı bulmak için doğru yol kılavuzlar temelinde çok disiplinli yaklaşımdır (Heidenreich ve ark.2011). Hastalar ADT'nin morbiditesi konusunda tam olarak bilgilendirilmelidirler ve olası yan etkilerin önlenmesi konusunda aile hekimleri ve uzmanlarla yakın kooperasyon gerekmektedir.

Kaynaklar

Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR (1988) Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. NCI Monogr 7:47–60

Bauer TW, Spitz FR (1998) Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation therapy for primary colorectal cancer. Surg Oncol 7:175–181

Berthelet E, Pickles T, Lee KW, Liu M, Truong PT (2005) Long-term androgen deprivation therapy improves survival in prostate cancer patients presenting with prostate-specific antigen levels >20 ng/mL. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:781–787

Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al (1997) Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserilin. N Engl J Med 337:295–300

Bolla M, Collette L, Blank L et al (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 360:103–106

Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al (2009) Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 360:2516–2527

Bolla M, van Tienhoven G, Warde P et al (2010a) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randmized study. Lancet Oncol 11:1066–1073

Bolla M, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM et al (2010b) Concurrent and adjuvant docetaxel with three-dimensional conformal radiation therapy plus androgen deprivation for high-risk prostate cancer: preliminary results of a multicentre phase II trial. Radiother Oncol l97: 312–317

Colucci G, Maiello E, Gebbia V et al (1999) 5-fluorouracil and levofolinic acid with or without recombinant interferon-2b in patients with advanced colorectal carcinoma: a randomized multicenter study with stratification for tumor burden and liver involvement by the Southern Italy Oncology Group. Cancer 85:535–545

Crook J, Ludgate C, Malone S et al (2004) Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months versus 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:15–23

D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW (2004) 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 292:821–827

D'Amico AV, Denham JW, Crook J et al (2007) Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. J Clin Oncol 25:2420–2425

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW (2008a) Androgen suppression and radiation versus radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 299:289–295

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo B, Kantoff PW (2008b) Risk of prostate cancer reccurence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. J Clin Oncol 26:2979–2983

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8:475–487

Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al (2005) Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 6:841–850

Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. (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(5): 145–149 (Epub ahead of print)

Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR (2004) Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. Cancer 100:892–899

Dubray BM, Beckendorf V, Guerif S et al (2011) 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) J Clin Oncol 29(6):726–732:(suppl; abstr 4521)

Early Breast Cancer Trialists Collaboration Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 365:1687–1717

Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU et al (2008) Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. Eur Urol 54:816–823

Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU et al (2009) Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. J Clin Oncol 27:92–99

Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL et al (1992) Treatment of advanced localised prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. A medical research council study. Urological cancer working party-subgroup on prostatic cancer. Br J Urol 70:304–309

Fizazi K, Lesaunier F, Delva R et al (2011) Docetaxel-estramustine in high-risk localized prostate cancer: first results of the French Genitourinary Tumor Group phase III trial (GETUG12) J Cli Oncol 29 (suppl; abstr 4513)

Focan C, Bury J, Beauduin M et al (2000) Importance of 5-fluorouracil dose-intensity in a double randomised trial on adjuvant portal and systemic chemotherapy for Dukes B2 and C colorectal cancer. Anticancer Res 20:4665–4672

Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R (1998) Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. J Urol 159:2030–2034

Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R (2006) Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. J Urol 176:544–547

Hanks GE, Corn BW, Lee WR, Hunt M, Hanlon A, Schultheiss TE (1995) External beam irradiation of prostate cancer. Conformal treatment techniques and outcomes for the 1990. Cancer 75:1972–1977

Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol 21:3972–3978

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localized Disease. Eur Urol 59(6):1–71

Hennequin C, Giocanti N, Favaudon V (1995) S-phase specificity of cell killing by docetaxel (Taxotere) in synchronised HeLa cells. Br J Cancer 71:1194–1198

Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al (2008) Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 26:2497–2504

Huggins C, Stevens RE, Hodges CV (1941) Studies on prostatic cancer. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 43:209–243

Israeli RS, Ryan CW, Jung LL (2008) Managing bone loss in men with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. J Urol 179:414–423

Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al (2011) Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med 365:107–118

Joon DL, Hasegawa M, Sikes C et al (1997) Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:1071–1077

Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL, Meistrich M, Hachem P, Pollack A (2003) Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:24–28

Krauss D, Kestin L, Ye H et al (2011) Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate and high risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80:1064–1071

Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70:67–74

Kumar P, Perrotti M, Weiss R et al (2004) Phase I trial of weekly docetaxel with concurrent three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of unfavorable localized adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol 22:1909–1915

Kupelian PA, Ciezki J, Chandana AR et al (2008) Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:16–22

Labrie F, Belanger A, Simard J, Labrie C, Dupont A (1993) Combination therapy for prostate cancer. Endocrine and biologic basis of its choice as new standard first-line therapy. Cancer 71:1059–1067

Lawton CA, Winter K, Byhardt R et al (1997) Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:931–939

Lawton CA, Winter K, Murray K et al (2001) Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:937–946

Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd et al (2007) An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:646–655

Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I et al (2009a) Variation in the definition of clinical target volumes for pelvic nodal conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:377–382

Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I et al (2009b) RTOG GU Radiation Oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:383–387

Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Lancet 355:1491–1498

Milas L, Milas MM, Mason KA (1999) Combination of taxanes with radiation: preclinical studies. Semin Radiat Oncol 9:12–26

Mottet N, Peneau M, Mazeron J et al (2010) Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus ADT alone for local control in clinically locally advanced prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 28(19):3107–3114 abstr CRA4505

Oudard S, Legrier ME, Boye K et al (2003) Activity of docetaxel with or without estramustinephosphate versus mitoxantrone in androgen dependent and independent human prostate cancer xenografts. J Urol 169:1729–1734

Parmar H, Philipps RH, Lightman SL, Edwards L, Allen L, Schally AV (1985) Randomised controlled study of orchidectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. Lancet 2:1201–1205

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al (2004) Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351:1513–1520

Pilepich MV, Winter K, John MJ et al (2001) Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1243–1252

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA et al (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma–long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1285–1290

Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL et al (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 25:5366–5373

Potosky AL, Knopf K, Clegg LX et al (2001) Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol 19:3750–3757

Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C et al (2003) Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 94-13. J Clin Oncol 21:1904–1911

Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R et al (2006) Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate only external beam radiotherapy after neoadjuvant, concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:647–653

Roach M 3rd, Bae K, Speight J et al (2008) Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 86-10. J Clin Oncol 26:585–591

RTOG 05-21:A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3D CRT/IMRT vs AS and 3D CRT/IMRT followed by chemotherapy with docetaxel and prednisone for localized high risk prostate cancer. [PDF]. 2009; http://rtog.org/members/protocols/0521/0521.pdf. Accessed 8 April, 2010

Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, Brandon GG, Bayouth JE (2006) Is IMRT needed to spare the rectum when pelvic lymph nodes are part of the initial treatment volume for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:151–160

Scardino PT, Abbas F, Adolfson J (2003) Management of localized and regional diseases. In: Denis K, Bartsch G, Khoury S, Murai M, Partin A (eds) Prostate cancer: the 3rd international consultation on prostate cancer. Health Publications, Paris, pp 219–247

Schiff PB, Fant J, Horwitz SB (1979) Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. Nature 277:665–667

Schröder FH (1990) What is new in endocrine therapy of prostatic cancer? EORTC Genitourinary Group Monograph 7. In: Newling DWW, Jones WG (eds) Prostate cancer and testicular cancer. Wiley-Liss, New York, pp 45–52

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 360:1320–1328

Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL (2005) Goodwin JS (2007) Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 352:154–164

Shih HA, Harisinghani M, Zietman AL, Wolfgang JA, Saksena M, Weissleder R (2005) Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63:1262–1269

Smith MR, Lee H, McGovern F et al (2008a) Metabolic changes during gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. Differences from the classic metabolic syndrome. Cancer 112:2188–2194

Smith MR, Bae K, Efstathiou JA et al (2008b) Diabetes and mortality in men with locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 26:4333–4339

Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502–1512

Tyrell CJ, Payne H, Wa See et al (2005) Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer:results from the randomised early prostate cancer programme. Radiat Oncol 76:4–10

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL (2009) Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:1405–1418

Warde PR, Mason MD, Sydes MR et al (2010) Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) pus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP)(NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK,INT:T94-0110;NCT00002633). Proc Am Soc Clin Oncol. 28 abstr CRA4504

Widmark A, Klepp O, Solberg A et al (2009) Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 373:301–308

Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH (1988) Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:1085–1091

Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA et al (2005) Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. J Clin Oncol 23:6561–6568

Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA (2008) Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. Eur Urol 53:1172–1179

Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ (1997) Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:1067–1070

Klinik Olarak Etkilenen Lenf Nodlarının Tedavisi

Arne Grün

İçindekiler

1 Klinik Olarak Etkilenen Lenf Nodlarının Tedavisi 149
Kaynaklar.....151

Özet

Pelvik lenf nodu yayılımı bulunan ve başka metastatik yayılımı olmayan prostat kanseri hastalarında, tedavi yaklaşımlarının oldukça kişisel olması ve bu yaklaşımların herhangi birisi ile ilgili bir üstünlüğü gösteren kanıtların olmamasına rağmen, günümüzde, lenfatik hastalıkla prezente olan hastalarda uzun dönem sağkalım görülmesi seyrek değildir. Pratik yaklaşımlar, yüksek riskli hastalarla ilgili çalışmalardan ortaya konabilir.

Kısaltmalar

ADT	Androgen deprivation therapy- Androjen Blokajı tedavisi
CSS	Cancer-specific survival- Kansere özgü sağkalım
DFS	Disease free survival- Hastalıksız sağkalım
DSS	Disease-specific survival- Hastalığa özgü sağkalım
EBRT	External beam radiotherapy- Eksternal radyoterapi
ePLND	Extensive pelvic lymph node dissection- Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu
FU	Follow-up - Takip
LAPC	Locally advanced prostate cancer- Lokal ileri prostat kanseri
LN	Lymph node-Lenf nodu
PFS	Progression-free survival- Progresyonsuz sağkalım
OS	Overall survival-Toplam sağkalım

1 Klinik Olarak Etkilenen Lenf Nodlarının Tedavisi

Lenf nodu metastazları, prostat kanserindeki majör prognostik faktördür (Gervasi ve ark. 1989). Kanser tedavisinin sonucu ile pozitif lenf nodu sayısını korele eden çalışmalarda, artan nodal tümör yükü ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toplam sağkalım (OS) arasında negatif bir eğilim olduğunu gösterilmiştir (Boorjan ve ark. 2007; Briganti ve ark. 2009).

A. Grün (✉)
Department for Radiation Oncology and Cyberknife Cente, Charité - University Medicine Berlin Campus Virchow-Clinic, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany
e-mail: arne.gruen@charite.de

PSA döneminin başlangıcından beri, erken lokalize hastalığa doğru bir kayma olmuştur ve lenf nodu pozitif prostat kanseri hastalarının rölatif sayısı düşmüştür (Palapattu ve ark. 2004). Günümüzde, RRP serilerinde pN+ hastalık prevalansı %2,5-5 civarındadır (Nguyen ve ark. 2009; Paul ve ark. 2009) ve cN+ durumu ise daha da seyrektir. Sadece cN+ hasta alt grubu ile ilgili veriler oldukça seyrektir ve bu nedenle de klinik olarak LN pozitif hastalar için optimal tedavi yaklaşımı da belirsizdir. Kanıtlar, sadece, evre III-IV hastaların havuzlandığı geniş çalışmalar (böylece lokal ileri T3-4 hastalar veya histolojik olarak lenf nodu metastazı gösterilen pN+ hastalar dahil edilebilmektedir) ya da "yüksek riskli" hastaları inceleyen çalışmalar (belirgin metastatik hastalığı olmayan ama nomogramlarla lenfatik hastalık riskinin yüksek olduğu öngörülen hastalar da dahil edilebilmektedir) sayesinde ortaya konabilecektir.

AJCC kanser evrelemesi elkitabının 7. baskısında N+ ve M+ hastalar evre IV olarak gruplansa da, bugün lenfatik tutulumu bulunan hastaların uzun dönem sağkalımı seyrek değildir. Güncel NCCN prostat kanseri tedavi kılavuzuna göre (baskı 2.2014), cN+ hastaları ya sadece ADT ve ya 2-3 yıllık neoadjuvan/konkomitan ya da adjuvan ADT ile birlikte RT almalıdır.

Herhangi bir tedavi almaya istekli olmayan ya da alamayan hastalar takip de edilebilir. Lenf nodu pozitif prostat kanserli hastalarda bile semptomatik hastalığa progresyon için aylar ve hatta yıllar geçmesi gerekebileceği için, yaşlı hastalarda ya da lokal ya da sistemik tedavi almak istemeyen hastalarda, gözlem mantıklı bir yaklaşım olabilir. EORTC 30891 çalışması, histolojik olarak prostat kanseri olduğu doğrulanan (T0-4), lenf nodu yayılımı olan ya da olmayan (cN0-2) ama metastatik hastalığı olmayan (M0) ve lokal tedavi için uygun olmayan hastalarda hemen ya da ertelenen ADT'yi incelemiştir. Geciktirilen kolda, ADT'ye, semptomatik hastalık progresyonunun olduğunda başlanmıştır. Ortanca 7.8 yıllık takipte, hemen ADT verilmesini destekleyen, OS ile ilgili, küçük ama anlamlı bir istatistiksel fark saptanmıştır (%42'ye karşın %48). DSS'de ya da semptomsuz sağkalım konusunda bir avantaj gösterilememiştir. Geciktirilen kolda, ADT'nin başlamasına kadar geçen ortanca süre 7 yıl olarak saptanmıştır (Studer ve ark. 2006).

Yakın zamanlı SEER veri analizinde, Tward ve yardımcıları, 1988 ve 2006 arasında, histolojik olarak konfirme edilen prostat kanseri bulunan ve lenf nodu yayılımı bulunan ve radyoterapi ya da definitif tedavi alan toplam 1100 hastayı incelediler (Tward ve ark. 2013). Ortanca 90 aylık takip ile, 10 yıllık CSS; definitif tedavi almayan hastalarda %50.3 iken radyoterapi alanlarda %62.5 olarak saptanmıştır (HR %0,66, 95 CI 0,93–0,99, p=0,01). Multivaryan analizde; radyoterapi, tanı yılı ve düşük ve orta dereceli evre, iyileşmiş CSS ile ilişkili bulunmuştur.

Yaşam beklentisi sınırlı olan ya da definitif tedavi istemeyen hastalarda tek başına hormon tedavisi etkili bir hastalık kontrolü sağlayabilir. pN+ hastaları içeren çalışmalardan biliyoruz ki, tek başına ADT, definitif ya da lokal tedavi yaklaşımları ile karşılaştırıldığında, 5 yılda benzer OS ve DFS oranlarına ulaşabilmektedir. Zagar ve arkadaşlarının bir serisinde, sadece ADT ile tedavi edilen pN+ hastalarda, 8 yılda sağkalımda %57'ye inen keskin bir düşüş gösterilmiştir (5 yılda %80 olarak saptanmıştır). Sonuçlar ile ilgili açık bir prediktif faktör saptanamamıştır. Tümör evresi progresyon riskini etkilemiş ama OS'yi etkilememiştir (Zagars ve ark. 1994). Bu durum Aus ve arkadaşlarının sonuçları ile uyuşmaktadır. pN+ hastalarda sadece ADT kullanmışlar ve tümörün evresine bağımlı olarak daha kötü bir CSS eğilimi olduğunu göstermişlerdir (Aus ve ark. 2003).

Kombinasyon uygulamaları, uzun dönemli iyileşme için, daha büyük bir şans sunmaktadır ve böylece yineleyen ya da progresif hastalıktan dolayı gelişen semptomların önlenmesi olasılığını da yükseltmektedir. Geniş RCT'lerden (RTOG 85-31, 86-10, 92-02 çalışmaları ve EORTC 22961 çalışması) biliyoruz ki, EBRT'nin hormon tedavisi ile kombinasyonu, lokal ileri prostat kanserli hastalarda bile mükemmel uzun dönem hastalık kontrolü sağlamaktadır. Tüm bu çalışmalarda, pN+ ve cN+ hastalar dahil edilmiştir. Prostata verilen dozlar 65 ila 70Gy arasında değişmektedir ve lenfatiklere de 44-50 Gy verilmiştir.

Bolla ve arkadaşlarının, LAPC hastalarında (T3-4, N0-1) EBRT ve daha fazla tedavi verilmemesi ile EBRT ile beraber 3 yıllık LHRH agonistini karşılaştıran öncü EORTC çalışması yayınlanmıştır. Ortanca 66 aylık takiple, 5 yıldaki OS ve DSS sırasıyla %62'den %78'e ve%79'dan %94'e yükselmiştir (Bolla ve ark. 2002). Bu sonuçlar 2010'da yayınlanan 10 yıllık güncellemede de doğrulanmıştır (Bolla ve ark. 2010).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda hormon tedavisinin süresi ile ilgili büyük farklılıklar bulunmaktadır. EORTC 22961 çalışması, uzun dönem ADT'nin (3 yıl) kısa dönem ADT'ye oranla (6 ay) üstünlüğünü doğrulamıştır ve 5 yıllık prostata özgü mortalitede istatistiksel fayda olduğunu göstermiştir (Bolla ve ark. 2009). Bu nedenle, güncel kılavuzlar, EBRT alan LAPC hastalarında kısa dönem ADT (6 ay) yerine uzun dönem kullanımı (2-3 yıl) önermektedir.

2 Pratik Kılavuz

Eğer standart girişimsel olmayan evreleme uygulamaları bir sonuç sağlamıyorsa ve cerrahi evreleme yaklaşımları uygulanamıyorsa; nodal hastalığı saptamak için, PET taraması yardımcı olabilir. Atipik lokalizasyonlu şüpheli lenf nodlarına bağlı olarak radyasyon portallarının gereksiz genişletilmesinden sakınmak için, lenf nodu biyopsisi almak gerekebilir.

Pelvik lenf nodu yayılımı olan ama başka metastatik yayılımı olmayan prostat kanserli hastalarda tedavi yaklaşımı oldukça kişiseldir. Çünkü, herhangi bir yaklaşımın daha üstün olduğunu gösteren açık bir kanıt yoktur. Pelvik lenfatiklere 45-50 Gy verilen, sadece EBRT yaklaşımı, nodal hastalık yığınını ortadan kaldırmaya yetmeyecektir. Bulky lenf nodlarına yönelik 70 Gy'lik küratif dozlar, risk altındaki organları etkilemeden, seyrek olarak verilebilmektedir.

Bu nedenle, cerrahi girişim planlanmayan cN+ hastalarında, biz, nodal hastalığın boyutunu azaltmak için 3 aylık neoadjuvan ADT planlamaktayız. Bir CR durumunda, mikroskopik rezidü hastalığı eradike etmek için, pelvik lenfatiklere 45-50 Gy verilmesi yeterli olacaktır. Bir PR durumunda; ya ADT ile neoadjuvan tedavi 3 ay daha uzatılmakta ya da geri kalan nodal hastalığa yaklaşık 60 Gy boost eşzamanlı olarak ya da aşamalı olarak verilmektedir. Persistan bulky lenf nodu durumunda ise, SBRT ya da Cyberknife™ gibi yüksek hassasiyetli teknikler, risk altındaki organlara zarar vermeden kalan bölgelere küratif dozların verilmesini sağlayabilir (Jereczek-Fossa ve ark. 2012).

Kaynaklar

Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D (2003) Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a swedish population-based cohort. Eur Urol 43:627–631

Bolla M, Collette L, Blank L et al (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

Bolla M, de Reijke TM, van Tienhoven G (2009) Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 360:2516–2527

Bolla M, van Tienhoven G, Warde P et al (2010) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 11:1066–1073

Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S (2007) Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. Urol 178:864–870

Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF et al (2009) Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. a new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol 55:261–270

Gervasi LA, Mata J, Easley JD et al (1989) Prognostic significance of lymph node metastases in prostate cancer. J Urol 142:332–336

Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L et al (2012) Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:889–897

Nguyen PL, Chen MH, Hoffman KE et al (2009) Predicting the risk of pelvic node involvement among men with prostate cancer in the contemporary era. Int J Radiat Biol Phys 74:104–109

Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ et al (2004) Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term follow-up. J Urol 172: 1860–1864

Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N et al (2009) Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostataectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. Eur Urol 57:267–272

Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. J Clin Oncol 24:1868–1876

Tward JD, Kokeny KE, Shrieve DC (2013) Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. Pract Radiat Oncol 3:234–240

Zagars G, Sands ME, Pollack A (1994) Early androgen ablation for stage D1 (N1 to N3, M0) prostate cancer: prognostic variables and outcome. J Urol 151:1330–1333

Bölüm V

Hipofraksiyonasyon

Prostat Kanserinde Hipo-fraksiyonasyon: Biyolojik Bakış Açısı

Nicolaus Andratschke ve Klaus-Rudiger Trott

İçindekiler

1 **Radyoterapide Doz Fraksiyonasyonunun Tarihçesi ve Radyobiyolojik Temeli** 155

2 **Tümör Kürü Dozunun Fraksiyon Başına Doza Bağımlılığı: Tümörlerin Alfa /Beta Oranı** 156

3 **İnsan Tümör Kürü Dozlarının Fraksiyon Başına Doza Bağımlılığı: Özellikle Prostat Kanserinde Olmak Üzere İnsan Kanserlerinde Alfa/Beta Oranı** 156

4 **Radyoterapide Kritik Normal Dokuların Fraksinasyon Sensitivitesi** 158

5 **Hipo-fraksiyonasyonun Tedavi Edici Oranı: Klinik Kanıtlar ve Sınırlamaları** 159

6 **Sonuç** 160

Kaynaklar 161

N. Andratschke (✉)
Department of Radiation Oncology,
University Hospital Zurich, Raemistrasse 100,
Zürich 8091, CH, Switzerland
e-mail: n_andratschke@yahoo.com

K.-R. Trott
Department of Oncology, University College London,
London, UK

Özet

Deneysel ve klinik verilerin güncel radyobiyolojik modellemesi, prostat kanseri için düşük bir α/ß oranı olduğunu düşündürtmektedir. Eğer bu düşünce doğruysa, özellikle prostat kanserinde α/ß oranının rektal komplikasyonlardan daha düşük olduğu durumlar için, hipo-fraksiyone RT ile bir tedavi penceresi açılması için eşsiz bir fırsat ortaya çıkmaktadır. Bu bölümde – fraksiyonasyon ve α/ß oranı için genel bir tartışmadan sonra- kabul edilen α/ß prostat kanseri ve ilişkili normal doku komplikasyonları ile ilgili güncel bilimsel durum özetlenecek ve prostat kanserinde hipo-fraksiyonun potansiyeli ve uyarılar tartışılacaktır.

1 Radyoterapide Doz Fraksiyonasyonunun Tarihçesi ve Radyobiyolojik Temeli

Radyoterapide doz fraksiyonasyonu, esas olarak Fransız radyoterapistlerin, özellikle de Regaud'un 1920'lerde baş ve boyun kanserleri ile ilgili yaptığı sistematik klinik çalışmalardan temel almaktadır. Buradaki kriter, lokal tümör kontrolü ve kabul edilemez normal doku komplikasyonları arasındaki en iyi dengeyi sağlayan tedavi programıdır. 1930'lardan beri, günlük fraksiyonasyon ile 4-6 haftalık tedavi genel olarak kabul edilmiştir ve en iyi tedavi sonucunu vermektedir. Tümör histolojisi ve normal doku sensitivitesine bağlı olarak küçük değişiklikler yapılmıştır. Radyasyon onkolojisindeki fraksiyonasyon şemalarının genel konseptinde, biyolojik mekanizmalar herhangi bir rol oynamamamıştır.

Bu yaklaşım Withers'in yayınları ile (1975, 1985) radikal bir şekilde değişmiştir. Doz fraksiyonları arasındaki zamanda oluşan, tümör ile normal dokuların toplam tedavi yanıtını belirleyen dört farklı biyolojik süreç saptamıştır. Bunlar genellikle fraksiyone radyoterapinin dört R'si olarak bilinmektedir:

R1 Recovery from sublethal radiation damage (Subletal radyasyon hasarından kurtulma)
R2 Reoxygenation (Reoksijenizasyon)

R3 Redistribution (Yeniden dağılma)
R4 Repopulation (Repopülasyon)

R1, subletal radyasyon hasarından kurtulma, genellikle fraksiyon başına doza bağlıyken; R2-4 zamana örneğin, fraksiyonlar arasındaki süreye ve toplam tedavi süresine bağımlıdır. En önemli faktörün subletal radyasyon hasarından kurtulmak olduğu genel olarak kabul edilmiştir ve ilk olarak Elkind ve Sutton tarafından 1960' da in vitro olarak gösterilmiştir (Elkind ve Sutton 1960). Bu yeni paradigma, hücre sağkalım eğrilerinin nasıl tanımlanacağı ile ilgili formülasyonun sağlam bir şekilde tekrar değerlendirmesine neden olmuştur. Hedef teorisini temel alan eski formüller, Rossi'nin (1979) ikili radyasyon aksiyon modelinden kaynak alan lineer kuadratik formülle yer değiştirmiştir.

Arka planda teorik biçimselci anlayışın olduğu her iki formülasyon da, ne tümör küründe, ne de erken ve geç doku hasarında yer alan radyobiyolojik mekanizmalar tarafından desteklenmemiştir. Bununla birlikte, lineer kuadratik formül geniş bir oranda "işe yarar" olarak kabul edilmiştir; kullanması kolaydır ve aşırı yüklenilmediği sürece güvenlidir.

2 Tümör Kürü Dozunun Fraksiyon Başına Doza Bağımlılığı: Tümörlerin Alfa /Beta Oranı

Elkind ve Sutton tarafından 1960' da yapılan in vitro çalışmalarda, multipl fraksiyon deneylerindeki her bir ardışık radyasyon dozu ile klonojenik hücrelerin yaşayan fraksiyonlarının sabit bir faktör ile azaldığı gösterilmiştir (Elkind ve Sutton 1960). Böylece, artan radyasyon dozu ile birlikte, hücre popülasyonundaki klonojenik hücrelerin sayısı katlanarak azalmaktadır. Aynı etkilerin in vivo olarak mürin tümörlerde de olduğu gösterilmiştir. İki Gy'lik 30 fraksiyondan oluşan bir tedavide, 2Gy'den sonra sağkalım fraksiyonu %50 olarak göz önüne alınırsa, bu tedavinin toplam etkisi 10^{-9} sağkalım fraksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu şu anlama gelmektedir: Eğer tümör 1 milyon kök hücre içerirse, sadece ortalama 1 hücre yaşayabilecektir ve Poisson istatistikleri kurallarına göre lokal tümör kontrolü olasılığı %37 olacaktır. Böylece ve en önemlisi, 2 Gy'deki sağkalım fraksiyonlarındaki minör farklar, kür olasılığında majör farklar yaratmaktadır. Bu değerlendirmeler, tümör radyosensitivitesi, SF değeri için, örneğin, 2 Gy sonrası sağkalım fraksiyonu gibi, tek bir basit kriter kullanılmasının nedenidir. Fraksiyone radyasyonda, üstel sağkalım eğrisine göre, hücre sağkalımı kesin bir şekilde düşmektedir. Bu eğrideki eğim ilk dozun sağkalım fraksiyonu olarak tanımlanmıştır. Tek bir doz için sağkalım eğrisinin gerçek şekli ve bunun üstel sapması "omuz" olarak tanımlanmıştır ve genellikle lineer kuadratik formül olan α/ß oranından elde edilen bir parametre ile belirlenmektedir. α/ß oranı ne kadar düşükse, fraksiyonasyonun etkisi o kadar fraksiyon başına doza bağımlıdır. Böylece, α/ß oranı, genellikle, normal doku ya da tümör dokusunun en önemli fraksiyonasyon sensitivite kriteri olarak kullanılmaktadır. α/ß oranını in vivo (ve in vitro) olarak belirlemenin en güvenli yolu farklı fraksiyon başına dozlar ile birlikte fraksiyone radyasyonda verilen izoetkili dozları karşılaştırmaktır. Bu da Withers ve arkadaşlarının hazırladığı denklem ile yapılmaktadır (1983):

$$D1 * \left(1 + \frac{d1}{\alpha/\beta}\right) = D2 * \left(1 + \frac{d2}{\alpha/\beta}\right) = D3 * \left(1 + \frac{d3}{\alpha/\beta}\right) \quad (1)$$

D1, D2 ve D3 izoetkili toplam dozlardır, örneğin, lokal tümör kontrolünün %50'sine neden olan dozlar (TCD-50); d1, d2 ve d3 fraksiyon başına respektif dozlardır; α/ß doku etkisi ya da tümöre özgü sabittir.

Bu şekilde elde edilen α/ß değerinin validitesi önemli oranda şu duruma bağlıdır: çalışmadaki farklı doz fraksiyonasyonları hariç fraksiyonasyon çalışmasının her iki kolundaki tüm diğer durumların aynı olması. Bu durum özellikle tümör büyüklüğü ve evresi, takip ve tedavi sonuçlarının kriterleri, doz spesifikasyonu, diğer tedaviler ve hepsinin üzerinde toplam tedavi zamanı için geçerlidir. Eğer retrospektif çalışmalar analiz edilecekse, bu durumu sağlamak insan tümörlerinde zordur. Ancak, transplante fare tümörleri kullanılarak yapılan deneylerde oldukça mümkündür.

Bu metodu kullanarak, çok geniş sayıda deneysel çalışmada, özellikle de izojenik fare tümörlerinde, α/ß oranları belirlenmiştir. Bu değerler Williams ve arkadaşları tarafından sıralanmıştır (1985). 48 farklı deneysel tümörden elde edilen α/ß oranlarının değerleri 1 ile 35 Gy arasında değişmektedir ve ortalama değer ise yaklaşık 10 Gy'dir. Bu derlemeye dayanılarak, genellikle şu önerilmektedir: Değerlendirilen partiküler tümör için spesifik veri olmadığında, tümörler için 10 Gy varsayılan α/ß değeri olarak kullanılabilir.

3 İnsan Tümör Kürü Dozlarının Fraksiyon Başına Doza Bağımlılığı: Özellikle Prostat Kanserinde Olmak Üzere İnsan Kanserlerinde Alfa/Beta Oranı

α/ß değerlerinin analizine izin veren güvenilir klinik çalışma sayısı sınırlıdır. Cilt kanserlerinde, Trott ve arkadaşları, yaklaşık 10 Gy'lik bir değer hesaplamışlardır (Trott ve ark. 1981). Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomaları ile ilgili birkaç çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (Stuschke ve Thames 1999). Ancak, farklı tümör grupları hacim, doz dağılımı ve toplam tedavi süresi açısından değişkenlik gösterdiğinden, ciddi varyasyonlar bulunmaktadır.

Klinik radyorezistansın yüksek fraksiyonasyon sensitivitesi/düşük α/ß değerine atfedildiği ilk kanser malign melanomdur. *In vitro* olarak, insan malign melanomundan izole edilen ve a/ß değerlerinin 1 ile 50 Gy arasında ve SF2 değerlerinin 0.15 ile 0.75 arasında değiştiği farklı hücre dizileri gözlenmiştir (Rofstad 1986).Transplante edilebilir fare melanomları çalışmaları α/ß değerlerini 6 ve 14 Gy arasında saptamıştır. Klinik fraksiyonasyon programlarının erken retrospektif değerlendirmesinde ise fraksiyonasyon başına daha yüksek dozlarla, ya daha yüksek (Habermalz 1981) ya da daha düşük (Trott ve ark. 1981) komplet yanıt oranlarını gösteren karışık sonuçlar elde edilmiştir. Fraksiyonasyon sensitivitesi ile ilgili en geniş retrospektif çalışmada α/ß oranı 2,5 Gy olarak öngörülmüştür (Overgaard ve ark. 1986) ve bu değer daha sonra 0,6'ya eşit olacak şekilde tekrar hesaplanmıştır (Bentzen ve ark 1989). Son olarak, metastatik melanom bulunan 126 hasta üzerinde yapılan ve 8Gy'lik dört fraksiyon ile 2,5 Gy'lik 20 fraksiyonu karşılaştıran randomize klinik çalışmada, sonuç için anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Sause ve ark. 1991). Sonuç olarak, melanomların farklı fraksiyonasyon protokollerine yanıt oranlarının retrospektif analizi güvenilir α/ß öngörüsünü imkansız kılan karmaşık sonuçlar ortaya koymuştur.

Daha yakın zamanda, Whelan ve arkadaşları (2002) meme kanseri için düşük bir α/ß oranı öne sürmüştür. Bu da, START adı verilen geniş bir randomize klinik çalışmaya yol açmıştır ve hala devam etmekle beraber çeşitli raporlar yayınlanmıştır (Haviland ve ark. 2013).

Şu ana kadar, insan kanserlerinde fraksiyonasyon sensitivitesi ile ilgili en önemli retrospektif klinik analizler prostat kanseri üzerinedir ve bundan beri pek çok α/ß öngörüleri yayınlanmıştır.

In vitro deneyler ve klinik verilerde, eksternal RT sonrası PSA ikileme zamanının hesaplanması; prostat kanserinde, diğer tümör tipleri ile karşılaştırıldığında, yavaş bir hücre siklüsü zamanının olduğunu göstermiştir (Pollack ve ark. 1994; Haustermans ve ark 1997). Belirli bir tümörün hücre ikileme zamanı potansiyelinin fraksiyonasyon sensitivitesine bağlı olduğu öngörüsü temele alınarak, deneysel bulgular öngörülen >8Gy α/β oranı ile yarışamaz olduğunu ortaya koymuştur. Bu nosyon, prostat kanserinde öngörülen α/β oranının tekrar değerlendirilmesini sağlamış ve Brenner ve Hall (1999) ile Fowler ve arkadaşlarının (2001) retrospektif klinik verilerden bir α/β oranı öngörüp ortaya çıkarmaları için bir seminal çalışma yapmaları ile sonuçlanmıştır. Yukarıda detaylandırıldığı gibi, bir α/β oranı hesaplamak için izoefektif fraksiyonasyon programları yapılmalıdır. Brenner ve Hall, 1,5 Gy öngörülen α/β oranına gelebilmek için (%95 GA 0,8-2,2 Gy) eksternal radyoterapi ve düşük doz oranında iyot kaynaklı brakiterapiden oluşan izoefektif tedaviler üzerine iki veriyi kullanmışlardır. Bu yaklaşımı, 103 – Paladyum ile izoefektif LDR implant stratejilerini (Fowler ve ark. 2001) ve eldeki hipofraksiyone verileri (Chappel ve ark. 2004) kullanarak uzatmak, 1,5 Gy civarında benzer α/β oranını ortaya koymuştur.

Şu akılda tutmalıdır ki, bu yaklaşımla bir α/β oranı elde etmek için basitleştirilmiş bir varsayım yapılmıştır ve ayrıntılı bir şekilde tartışılacaktır.

Hesaplamalarında ß içeriğini elimine etmek için ve hipofraksiyonasyon verilerinin eksikliği nedeni ile, Brenner ve Hall (1999), komplet subletal hasar onarımının öngörülebildiği LDR brakiterapi verilerini kullanmışlardır. Prensipte elegan olmasına rağmen, LDR brakiterapinin doğasından gelen doz heterojenitesi ile birlikte tamamen farklı doz dağılımı ve doz oranı, tüm faktörlerin biyolojik etkili dozu farklı etkilediği homojen EBRT ile karşılaştırılmıştır. İmplantasyon ödeminin doz oranını ve böylece BED'i negatif olarak etkileyebileceği bildirilmiştir (van Gellekom ve ark. 2002).

α ve β için elde edilen parametrelere bakarak, farz edilen klonojenik hücrelerin sayısının ciddi oranda daha az saptandığı ve LDR ile EBRT arasında uyumlu olmadığı iddia edilmiştir.

Ancak, bu retrospektif analizlerin her biri, radyoterapi sırasında prostat kanserinin repopülasyonunun önemsenemeyebileceği ve "zaman faktörü"nün olmadığı varsayımına dayanmaktadır. Prostat kanserinde, normofraksiyone radyoterapi sırasında, varsayılan 42 günlük T_{pot} değeri ile repopülasyonun, anlamlı olmadığı düşünülerek, hesaba alınmamaktadır. Aslında, en azından LDR brakiterapi gibi uzun süren tedavilerde, bu durum göz önüne alınmalıdır.

Bu yaklaşımın özünde bulunan, varsayımların belirsizliği tartışılsa da; bu analizler, özellikle de hipofraksiyone rejimlerden elde edilen verilerin, EBRT ve BT verilerinin karşılaştırılmasındaki kısıtlamaların üstesinden gelmek üzere kullanılmasıyla birçok araştırma konusu doğurmuştur.

Brakiterapi verilerinin kullanılmasında ortaya çıkan bazı sınırlamaların üstesinden gelmek için, birkaç çalışma, sadece EBRT uygulanan geniş hasta serilerini karşılaştırmış ve 1.4 ile 3.7 arasında bir α/β oranı hesaplamıştır (Williams ve ark. 2007; Proust-Lima ve ark. 2011; Leborgne ve ark. 2012).

İlginç bir şekilde, şu ana kadar, farklı prostat kanseri risk grupları arasında α/β oranlarında bir farklılık saptanmamıştır (Nickers ve ark. 2010; Miralbell ve ark. 2012).

Farklı radyoterapi programları ile tedavi edilen prostat kanserli yaklaşık 5000 hastadan oluşan dokuz enstitüden oluşan veritabanının analizinde, Thames ve ark. (2010), 70 Gy ve daha fazla dozla tedavi edilen düşük ve orta riskli hastalarda, toplam tedavi zamanının anlamlı bir sonuç belirleyicisi olduğunu ispatlamışlardır. 0,24 Gy/d eşdeğerinde bir zaman faktörü öngörülmüştür. Bu da, Baumann ve arkadaşlarının (2010), düşük α/β oranının, yapay olarak hipofraksiyone ve konvansiyonel tedavi programlarının farklı toplam tedavi süreleri nedeni ile oluştuğunu düşünmelerine neden ol-

Tablo 1 Eksternal beam radyoterapi (EBRT) ya da yüksek-/ düşük doz brakiterapi (HDR-BT ya da LDR-BT) ile farklı fraksiyonasyon programlarını karşılaştıran klinik veriye dayalı yayınlanmış α/β öngörüleri

Yazar	Radyoterapi	Öngörülen α/β değeri (%95 güven aralığı)
Brenner and Hall (1999)	EBRT, LDR-BT	1,5 Gy (0,8–2,2 Gy)
King ve ark. (2000)	EBRT, LDR-BT	4,96 Gy (4,1–5,6 Gy)
Fowler ve ark. (2001)	EBRT, LDR-BT	1,49 Gy (1,25–1,76 Gy)
Brenner ve ark. (2002)	EBRT + HDR-BT	1,2 Gy (0,03–4,1 Gy)
Wang ve ark. (2003) [a]	EBRT + HDR-BT	3,41 Gy (2.56–4.26 Gy)
Chappell ve ark. (2004)	EBRT, LDR-BT	1.44 Gy (1.22–1.76 Gy)
Bentzen ve ark. (2005)	EBRT	1.12 Gy (3.3–5.6 Gy)
	EBRT (Hiperfraksiyonasyon)	8.3 Gy (0.7–16)
Wiliams ve ark. (2007)	Tüm hastalar	2.6 Gy (0.9–4.8 Gy)
	Sadece EBRT hastaları	3.6 Gy (0.9–∞)
Nickers ve ark. (2010)	EBRT	3.41 Gy (2.56–4.26 Gy)
Shaffer ve ark. (2011)	EBRT, LDR	>30 Gy (5.5–∞)
Proust-Lima ve ark. (2011)	Sadece EBRT	1,55 Gy (0,46–4,52 Gy)
Nickers ve ark. (2010)	EBRT	3,41 Gy (2,56–4,26 Gy)
Leborgne ve ark. (2012)	EBRT	1,86 Gy (0,7–5,1)
Miralbel ve ark. (2012)	EBRT	1,4 (0,9–2,2 Gy)
Vogelius ve Bentzen (2012) [a]	EBRT	1.93 Gy (0,27–4,14)

[a]*Sadece zaman faktörünü dikkate alan çalışmalar*

muştur. Vogelius ve Bentzen (2012), çeşitli çalışmalardan 0,3 Gy/gün şeklinde bir ortalama zaman faktörü öngörmüşlerdir. Bu zaman faktörünün α/β değeri analizine dahil edilmesi, 1 gamma 50 ile lojistik doz yanıtını kullanan farklı şemalardaki izoetkinlik eksikliğini düzeltmekte ve α/β değerini sıfırdan 4 Gy'ye yükseltmektedir (Tablo 1).

Diğer karışıklığa neden olan faktörleri göz önüne alan, tekrar hesaplamaları da, α/β oranlarını 5 Gy'in altında saptamışlardır.

Sonuç olarak, eldeki verilere bakarak, prostat kanserinin α/β değeri, gerçekten de diğer tümörlerle göre ciddi oranda daha düşük gözlenmekte ve yaklaşık 3-4 Gy civarında olduğu öngörülmektedir. Bu nedenle, biz, Vogelius ve Bentzen (2012) tarafından saptanan α/β değerini en güvenilir sonuç olarak kabul etmekteyiz ve prostat kanserinde hipofraksiyone radyoterapinin radyobiyolojik gerekçesinin tartışmasında kullanacağımız değer budur.

Retrospektif verilerin teorik analizlerinden elde edilen α/β oranındaki belirsizlikler nedeni ile, daha dar bir güven aralığında güvenilir bir α/β öngörüsü, sadece, yeterli uzun dönem takibi olan ve farklı EBRT fraksiyonasyon programlarını karşılaştıran geniş prospektif randomize çalışmalardan elde edilebilir. Ancak, bu yakın gelecekte olabilir gibi görülmemektedir.

4 Radyoterapide Kritik Normal Dokuların Fraksiyonasyon Sensitivitesi

Hipofraksiyone radyoterapinin radyobiyolojik gerekçesi, kanserli dokunun fraksiyonasyon sensitivitesinin ya da α/β oranının, kaçınılmaz olarak yüksek dozda radyasyona maruz kalan normal dokulardaki kritik komplikasyonlardan anlamlı olarak daha düşük olduğu öngörüsüne dayanmaktadır. Brenner ve Hall (1999), prostat kanseri dokusunun α/β değerini 1,5 Gy ve rektal komplikasyonlar için ise α/β değerini 5 Gy olarak öngörmüşlerdir. Eğer bu değerler doğru olabilseydi, prostat kanserinin radyoterapisinde hipofraksiyonasyonun radyobiyolojik temeli ile ilgili daha fazla tartışma olmazdı. Ancak, sadece kanser dokusundaki fraksiyonasyon sensitivitesi için değil, ayrıca rektal komplikasyonlar için de bunun kesinliği konusunda ciddi şüpheler bulunmaktadır.

Prostat kanseri radyoterapisinin optimizasyonunda göz önüne alınacak en kritik normal dokular rekto-sigmoid, rektum ve anal kanaldır. Klinik pratikte, tedavi sonucunu bildirmek için birkaç skor kullanılmaktadır. Ancak, bu skorlar farklı şekillerde ortaya çıkan geç radyasyon hasarının bir karışımıdır. Bu skorlar, örneğin, RTOG tarafından değişik tedavi protokollerde komplikasyon oranlarını ve şiddetini karşılaştırmak için, geliştirilmiştir. Ancak, klinik radyobiyoloji araştırmalarında, örneğin α/β oranlarının tahmin edilmesi gibi, çok sınırlı değeri vardır (Trott ve ark. 2012). Prostat kanseri tedavisinden sonra rektumda geç normal doku hasarı gelişiminin ardından dört farklı semptom tipi saptanmıştır: rektal kanama, ani dışkılama hissi/ sık dışkılama, tenesmus ve fekal inkontinans (Trott ve ark. 2012). Bu semptomların her biri farklı patojenik mekanizma ile oluşmuştur ve bunların her biri de rektumda farklı radyasyon dozu dağılımı ile ilişkilidir. Bu şu anlama gelmektedir: Doz dağılımını normalize etmek için kullanılan hacim temelli ya da yüzey temelli NTCP modelleri klinik araştırma için çok sınırlı değere sahiptir. Kanamanın ciddiyeti, eşik değeri geçen rektal duvar alanı ile ilişkilidir. Ani defekasyon hissi ve sık defekasyona çıkma da ciddi erken reaksiyon gelişen rektal mu-

koza alanı ile ilişkilidir. Ancak, farklı geometrik doz dağılımı da şiddetini etkileyebilir. Fekal inkontinans, anal sfinkterdeki radyasyon dozuna bağımlı bir etkidir. Deneysel veriler, sadece hedef alan/ hacmin farklı komplikasyon tipleri arasında farklılaşmadığını, ayrıca fraksiyon başına dozun etkilerinin de farklı olduğunu öngörmektedir (Trott ve ark. 1981). Bununla beraber, telanjiektazi için α/β oranı düşükken ve <3 Gy olabilirken, fibrozise neden olan kronik inflamasyon için daha yüksektir. Sfinkter hasarı için elde veri bulunmamaktadır. Prostat kanseri radyoterapisinin potansiyel anorektal komplikasyonlarının dört farklı radyobiyolojik mekanizması için tek bir değer kullanmak, prostat kanseri için hipofraksiyonasyon radyoterapisinde hipofraksiyonasyon gerekçesinde olduğu gibi, kesinlikle yetersizdir.

Prostat kanseri radyoterapisinde α/β değerini öngörmek yapılan birçok çalışmada hipofraksiyonasyon ve konvansiyonel fraksiyonasyonu karşılaştıran randomize ve nonrandomize klinik çalışmaların sonuçları kullanmıştır (Marzi ve ark. 2009; Tucker ve ark. 2011; Leborgne ve ark. 2012) ve hepsi de Brenner ve Hall'ın (1999) orijinal öngörüsünden çok az daha düşük değerinde buluşmuşlardır. Bu belki de, hepsinin RTOG evre 2 ya da daha üstü skorlarının insidansını karşılaştıran aynı yaklaşımı kullanmasına bağlıdır. Prostat kanseri dokusu için kabul edilen α/β oranını da içeren bu öngörülerin güven sınırları yüksekti. Asıl amaç, yaşam kalitesini bozan geç komplikasyonları önlemektir (örneğin evre 3'e eşit ya da daha fazla). Ancak, bu şiddetteki komplikasyonlar çok seyrektir (tüm hastaların %1'inden az, ama evre 2 komplikasyon oranı >%10). Bu nedenle de, ciddi komplikasyonların fraksiyonasyon sensitivitesinin orta derecede ciddi komplikasyonlarla aynı olduğu ümit edilerek, analiz için, orta derecede ciddi komplikasyonlar kullanılmıştır. Ancak, bu öneriyi destekleyecek bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Şu açıktır ki, ciddi rektal komplikasyonların fraksiyonasyon sensitivitesinin doğrudan öngörüsü, yukarıda bahsedilen çeşitli nedenlerden ötürü sadece klinik çalışma verilerinden elde edilemez.

Bu hedefe yardımcı olacak sadece birkaç deneysel çalışma bulunmaktadır. Dubray ve Thames (1994) hayvan deneylerinden elde edilmiş olan verileri incelemişlerdir. Kemirgen rektumunun fraksiyone ya da düşük doz oranına yanıtı, özellikle Münih grubu tarafından incelenmiş ve özetlenmiştir (Trott ve ark. 1981). α/ β değerinin 4-5 Gy civarında olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Bu değer de hipofraksiyone tedavi programlarının gerekçesinde kullanılan değerlerle benzerdir. Ancak, Kummermehr ve Trott (1994), bu değerlerin, çok farklı radyobiyolojik mekanizmalarla ilişkili havuzlandırılmış verilerin sonucu olduğuna dikkat çekmişlerdir. Hastalarda ve aynı zamanda sıçanlarda ülserasyon, ciddi telanjiektazi, ciddi fibrozis gibi "geç" normal doku hasarının büyük bir oranı tipik bir ardışık geç normal doku hasarıdır. Bu da az çok "hakiki" geç normal doku hasarı gibi çok farklı bir fraksiyonasyon sensitivitesi ile ilişkilidir. Erken hasar ve geç hasar arasındaki yarı yolda bir alfa beta değeri elde etmek için, fraksiyonasyon verisini klinik son noktalardan tek bir son noktaya toplamak olasıdır. Kummermehr ve Trott (1994), aynı doku komponentinin çeşitli tedavi protokollerindeki yanıtlarını temsil etmeyen geç normal doku etkilerinin havuzlanmasının güvenilir olmayan sonuçlar doğurabileceği konusunda uyarıda bulunmuşlardır. Erken ve geç normal doku hasarındaki bu ilişkideki ana faktör, ciddi oranda toplam tedavi zamanına bağlı olan repopülasyon gibi rejeneratif proseslerdir. Ayrıca, Dubray ve Thames (1994), klinik bir son nokta oluşturmak için (telenjiektazi, fibrozis, kronik inflamasyon olabilir) rektumda erken ve geç hasarı birleştirme konusunda uyarıda bulunmuşlardır. Böylece, "geç" rektal radyasyon hasarının azalmış toplam tedavi zamanı ile oluşması beklenebilir.

Ancak, fraksiyon başına doz ve toplam tedavi süresinin yanında, rektum duvarındaki anatomik doz dağılımı, rektal komplikasyonların tip ve şiddetini belirleyen belki de daha önemli bir belirleyicidir. Ancak, rektum/rektum duvarının nasıl betimleneceği ve "güvenli" doz hacim histogramları için hangi kriterlerin kullanılacağı konusunda henüz bir uzlaşı ortaya konulamamıştır.

5 Hipo-fraksiyonasyonun Tedavi Edici Oranı: Klinik Kanıtlar ve Sınırlamaları

Yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğu şu sonuca gelmiştir: Prostat kanserleri, fraksiyon başına dozdaki değişiklikler konusunda özellikle hassastır ve bu da <2 Gy'de çok düşük α/β oranı ile uyumludur. Bu değer, genellikle 3 Gy olarak önerilen kritik normal dokulardaki geç komplikasyonlardan daha düşüktür ve hipofraksiyonasyonda daha iyi bir terapötik oran beklenebilir. Bu ilgi çekici durum, prostat kanseri tedavisindeki terapötik pencereyi anlamlı oranda iyileştirecek iki yaklaşıma izin vermektedir.

İzotoksik doz eskalasyonu: Modern görüntü kılavuzluğunda ve yoğunluk ayarlı radyoterapiyi kullanan ve >70 Gy olan güncel standart konvansiyonel fraksiyone radyoterapi, zaten düşük toksisite oranları sağlamakla beraber, daha ileri radyasyon dozu intensifikasyonunun, aynı teorik toksisite profilini koruyarak tedavi süresinin gereksiz uzamasını önleyebileceği görülmektedir.

İzoefektif doz redüksiyonu: Tüm risk grupları doz intensifikasyonundan fayda göremeyeceğinden; izoefektif tümör dozu sağlarken, normal dokulara biyolojik etkili olan dozu azaltan başka bir yaklaşım olmalıdır. Toplam tedavi süresini azaltırken, hastalar ciddi yan etkilerin ihmal edilebilecek miktarda görülmesi şeklinde fayda sağlayabilirler.

Bu tartışmayı takibeden birçok randomize klinik çalışma başlatılmıştır. Sıkı güven aralıklarında bir α/β değerini öngörebilmek konusunda ciddi belirsizlikler bulunmasına rağ-

Tablo 2 Prostat kanseri ve rektal toksisite için farklı α/ß oranları için tekrar hesaplanmış klinik çalışmalarda kullanılan fraksiyonasyon programları için seçilmiş izoefektif programlar

Fx program (fraksiyon başına doz/ toplam doz)	NTD_{2Gy} Prostat kanseri α/ß = 1,5 Gy		NTD_{2Gy} Rektal toksisite α/β=2,0 Gy		Kaynaklar
	α/ß = 3,0 Gy		α/β=8,0 Gy		
2,625 Gy/52,5	61,9 Gy	59,1 Gy	60,7 Gy	55,8Gy	Lukka ve ark. (2005)
3,13 Gy/50 Gy	66,2 Gy	61,4 Gy	64,2 Gy	55,7Gy	Livsey ve ark. (2003)
3,0 Gy/57,0 Gy	73,3 Gy	68,4 Gy	71,3 Gy	62,7 Gy	Khoo ve Dearnaley (2008)
2,5 Gy/70,0 Gy	80,0 Gy	77,0 Gy	78,8 Gy	73,5 Gy	www.rtog.org/members/protocols/0415/0415.odf
2,7 Gy/70,2 Gy	84,2 Gy	80,0 Gy	82,5 Gy	75,1 Gy	Pollack ve ark. (2006)
3,63 Gy/58,1 Gy	85,1 Gy	77,0 Gy	81,7 Gy	67,5 Gy	Ritter ve ark. (2007)
7,25 Gy/36,25 Gy	90,6 Gy	74,3 Gy	83,8 Gy	55,3 Gy	Pawlicki ve ark. (2007)

Randomize faz III çalışmaları durumunda sadece hipofraksiyone programlar seçilmiştir. NTD2 Gy : normalize toplam doz 2 Gy

men, izoefektif/izotoksik programları oluşturmakta temel olması için 1,5 Gy'lik bir tümör α/β oranı çok dikkatle kullanılmalıdır. Bu çalışmaların bazıları, şimdi, geçici bir α/β tahmini oluşturabilecek matür veriler almaya başlamıştır. Ancak, klinik sonuçlar, öngörülen 1,5 Gy'den çok, 3-4 Gy'lik düşük bir α/β değerini göstermekle beraber çok cesaret vericidir (Arcangeli ve ark. 2012; Lukka ve ark. 2005; Pollack ve ark. 2006; McBride ve ark. 2011).

Prostat kanseri için radyoterapide hipofraksiyonasyona doğru gelişen yaygın eğilimin aksine, Valdagni ve ark. (2005), prospektif bir çalışma başlatarak 2 Gy fraksiyon dozuyla 74 Gy ile günlük 2 fraksiyon 1,2 Gy ile 79 Gy hiperfraksiyonasyonu karşılaştırdıkları çalışmada tedavi aynı toplam tedavi süresinde tamamlanmıştır. Şu ana kadar yayınlanan sonuçlar hiperfraksiyone yaklaşımı desteklemektedir.

Tablo 2'de, varsayılan izoefektif tedavi programlarının teorik farklılıkları, eğer prostat kanseri (1,5 Gy) ya da rektal toksisite (3 Gy)'deki başlangıç öngörülerinin Bölüm 17.3 ve 17.4'de altı çizildiği gibi yanlış olduğu kanıtlanmışsa, gösterilmektedir. Tekrar hesaplamak için seçilen α/β değerleri, prostat kanseri için dört olan daha gerçekçi α/β oranını temsil etmektedir. Ayrıca, rektal toksisitenin farklı toksisite son noktaları için teorik α/β oranlarını da temsil etmektedir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, tümöre verilen dozu ciddi oranda eskale ederken normal dokuyu korumayı sağlamak için, klinik olarak uyumlu geniş bir tedavi penceresine ulaşılabilir. Özellikle, aşırı hipofraksiyonasyon, bu senaryoda çekici bir yaklaşım gibi görülmektedir. Eğer prostat kanseri ve normal doku α/β değeri için varsayımlar doğruysa, bu durum malign tümörlerin radyoterapisi için benzersiz bir fırsat sağlamaktadır. Prostat kanseri için α/β değeri, pek çok çalışmada öngörülen 1,5 Gy'den çok 3-4 Gy'ye yaklaşsa bile, toplam tedavi süresini azaltırken izoefektiviteyi ve izotoksisiteyi sağlayabilecek bir fayda hala elde edilebilir.

Diğer yandan, tüm varsayımların yanlış olacağı konusunda bir teorik risk bulunmaktadır. Hipofraksiyonasyondan gelen kazanım sadece toplam tedavi süresini azaltmak olabilir. Bu durumda bazı hazırlanmış programlar daha düşük değerli olacaktır. Özellikle, aşırı hipofraksiyone programlar, varsayılan α/β oranlarında bu sapmalara maruz kalabilir. Çünkü, LQ modelinin geçerliliği, 8 Gy'den daha büyük tek fraksiyon için sorgulanmaktadır.

Prostat kanseri için, rektal toksisiteye benzer ya da biraz daha yüksek, orta derecede bir α/β değeri ile (yaklaşık 3-4 Gy) tedavi kazanımına ulaşılabileceğini doğru olarak değerlendirebilmek için geç toksisite ile ilgili uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır.

6 Sonuç

Pek çok çalışma, prostat kanserinde düşük bir alfa-beta oranını gösterse de, henüz sıkı güvenlik değerleri ile birlikte güvenilir bir değer ortaya konmamıştır. Şu ana kadar zaman faktörü önemsenmediğinden, hipofraksiyonasyon için klinik sonuçlar, toplam tedavi süresindeki azalmaya bağlı (repopülasyonun kompansasyonu için) sadece düşük bir alfa-beta oranını değil, bir miktar izoefektiviteyi yansıtmaktadır.

Ek olarak, rektal toksisite için tek bir alfa-beta oranı varsayımı da değerlendirilmelidir. Fraksiyonasyona, klinik ve planlanan hedef hacimlere, normal dokuların nasıl tanımlandığına, normal doku hasarının skorlaması ve kantifiye edilmesine bağlı olarak farklı tedavi programlarından farklı etkiler gözlenebilir.

Böylece, prostat kanserindeki α/β değerinin gerçekten rektal toksisiteden daha düşük olması konusunda ve tedavi programlarının biyolojik optimizasyonunun sadece doz fraksiyonasyon parametrelerine dayanması konusunda bazı belirsizlikler bulunmaktadır.

Bununla birlikte, prostat kanseri ve normal doku α/β varsayımları doğru ise, bu durum, çok ileri yaşta olan hastalarda, prostat radyoterapisi için doz eskalasyonu, normal doku koruması ya da toplam tedavi süresini kısaltılması konusunda eşsiz bir fırsat sunmaktadır. Öforik varsayımlar, zaten, orta dereceden ultra düzey fraksiyone programları içeren farklı klinik çalışmaların yapılmasını tetiklemiştir. Şu ana kadar, klinik sonuçlar cesaret vericidir ve düşük bir α/β değerini göstermektedir. Ancak, öngörülen 1,5 Gy'den çok 3-4 Gy'ye yaklaşmaktadır. Bu programları klinik pratikte rutine almadan önce, biyokimyasal başarısızlık oranlarının ve geç toksisistenin uzun dönemli incelenmesi gereklidir.

Tüm bu uyarılara rağmen, (orta derecede) hipofraksiyonun modern IGRT ve IMRT teknikleri ile birleştirilmesi, radyobiyolojiyi ve radyasyon fiziğini optimal şekilde eşleştiren ilgi çekici bir modeldir ve prostat kanserinin sonuçlarını anlamlı oranda iyileştirebilecek potansiyele sahiptir

Kaynaklar

Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al (2012) Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:1172–1178

Baumann M, Holscher T, Denham J (2010) Fractionation in prostate cancer is it time after all? Radiother Oncol 96:1–5

Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD et al (1989) Clinical radiobiology of malignant melanoma. Radiother Oncol 16:169–182

Bentzen SM, Ritter MA (2005) The alpha/beta ratio for prostate cancer: what is it, really? Radiother Oncol 76:1–3

Brenner DJ, Hall EJ (1999) Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:1095–1101

Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK et al (2002) Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:6–13

Chappell R, Fowler J, Ritter M (2004) New data on the value of alpha/beta-evidence mounts that it is low. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:1002–1003

Dubray BM, Thames HD (1994) Chronic radiation damage in the rat rectum: an analysis of the influences of fractionation, time and volume. Radiother Oncol 33:41–47

Elkind MM, Sutton H (1960) Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. Radiat Res 13:556–593

Fowler J, Chappell R, Ritter M (2001) Is alpha/beta for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1021–1031

Habermalz HJ (1981) Irradiation of malignant melanoma: experience in the past and present. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:131–133

Haustermans KM, Hofland I, Van Poppel H et al (1997) Cell kinetic measurements in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 1067–1070

Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al (2013) The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol 14:1086–1094

Khoo VS, Dearnaley DP (2008) Question of dose, fractionation and technique: ingredients for testing hypofractionation in prostate cancer—the CHHiP trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 20:12–14

Kummermehr J, Trott KR (1994) Chronic radiation damage in the rat rectum: an analysis of the influences of fractionation, time and volume. Radiother Oncol 33:91–92

King CR (2000) What is the T(pot) for prostate cancer? Radiobiological implications of the equivalent outcome with(125)I or (103)Pd. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47:1165–1167

Leborgne F, Fowler J, Leborgne JH et al (2012) Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:1200–1207

Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP et al (2003) Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:1254–1259

Lukka H, Hayter C, Julian JA et al (2005) Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol 23:6132–6138

Marzi S, Saracino B, Petrongari MG et al (2009) Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. J Exp Clin Cancer Res 28:117

McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ et al (2011) Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. Cancer 118:3681–3690

Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al (2012) Dose-Fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: alpha/beta = 1.4 (0.9–2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(1):e17–e24

Nickers P, Hermesse J, Deneufbourg JM et al (2010) Which alpha/beta ratio and half-time of repair are useful for predicting outcomes in prostate cancer? Radiother Oncol 97:462–466

Overgaard J, Overgaard M, Hansen PV et al (1986) Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. Radiother Oncol 5:183–192

Pawlicki T, Cotrutz C, King C (2007) Prostate cancer therapy with stereotactic body radiation therapy. Front Radiat Ther Oncol 40:395–406

Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM et al (2006) Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:518–526

Pollack A, Zagars GK, Kavadi VS (1994) Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. Cancer 74:670–678

Proust-Lima C, Taylor JM, Secher S et al (2011) Confirmation of a low alpha/beta ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:195–201

Ritter MA, Forman JD, Kupelian PA et al (2007) A phase I/II trial of dose-per-fraction escalation for prostate adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:S174

Rofstad EK (1986) Radiation biology of malignant melanoma. Acta Radiol Oncol 25:1–10

Rossi HH (1979) The role of microdosimetry in radiobiology. Radiat Environ Biophys 17:29–40

Sause WT, Cooper JS, Rush S et al (1991) Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20:429–432

Shaffer R, Pickles T, Lee R et al (2011) Deriving prostate alpha-beta ratio using carefully matched groups, long followup and the phoenix definition of biochemical failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1029–1036

Stuschke M, Thames HD (1999) Fractionation sensitivities and dose-control relations of head and neck carcinomas: analysis of the randomized hyperfractionation trials. Radiother Oncol 51: 113–121

Thames HD, Kuban D, Levy LB, et al (2010) The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4,839 men treated between 1987 and 1995. Radiother Oncol 96:6–12

Trott KR, Doerr W, Facoetti A et al (2012) Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design of NTCP models. Radiother Oncol 105:79–85

Trott KR, von Lieven H, Kummermehr J et al (1981) The radiosensitivity of malignant melanomas part I: experimental studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:9–13

Tucker SL, Dong L, Bosch WR et al (2011) Late rectal toxicity on RTOG 94-06: analysis using a mixture Lyman model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78:1253–1260

Valdagni R, Italia C, Montanaro P et al (2005) Is the alpha-beta ratio of prostate cancer really low? A prospective, non-randomized trial comparing standard and hyperfractionated conformal radiation therapy. Radiother Oncol 75:74–82

Van Gellekom MP, Moerland MA, Kal HB et al (2002) Biologically effective dose for permanent prostate brachytherapy taking into account postimplant edema. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:422–433

Vogelius IR, Bentzen SM (2012) Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? Int J Radiat Oncol Biol Phys 118(21):5432–5440

Wang JZ, Li XA, Yu CX et al (2003) The low alpha/beta ratio for prostate cancer: what does the clinical outcome of HDR brachytherapy tell us? Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:1101–1108

Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al (2002) Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 94: 1143–1150

Williams MV, Denekamp J, Fowler JF (1985) A review of alpha/beta ratios for experimental tumors: implications for clinical studies of altered fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:87–96

Williams SG, Taylor JM, Liu N et al (2007) Use of individual fraction size data from 3,756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:24–33

Withers HR (1975) The four R's of radiotherapy. Adv Radiat Biol 5:241–247

Withers HR (1985) Biologic basis for altered fractionation schemes. Cancer 55:2086–2095

Withers HR, Thames HD Jr, Peters LJ (1983) A new isoeffect curve for change in dose per fraction. Radiother Oncol 1:187–191

Hipofraksiyonasyon ve Stereotaktik Tedavi: Klinik Veri

Giorgio Arcangeli, Stefano Arcangeli ve Lidia Strigari

İçindekiler

1 Giriş 164

2 Orta Derecede Hipofraksiyonasyon 164

3 Randomize Çalışmaların Sonuçları 164

3.1 Tümör Kontrolü 164

3.2 Geç Toksisite 167

3.3 Akut Toksisite 168

4 Ekstrem Hipofraksiyonasyon (Sterotaktik Beden Radyoterapisi) 169

5 Sonuç 170

Kaynaklar 170

G. Arcangeli (✉) _ S. Arcangeli _ L. Strigari
Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy
e-mail: arcangeli.gio@tiscali.it

Özet

Son on yılda, en yeni teknolojilerle normal dokuların fiziksel olarak daha iyi korunması ve prostat kanserinin radyobiyolojisinin daha iyi anlaşılması, daha kısa tedavi programlarının sonuçlarını ve toksisitelerini araştırmayı amaçlayan ve farklı tedavi şemalarını kullanan, orta derecede ya da ekstrem hipofraksiyonasyon çalışmalarını teşvik etmiştir. Hipofraksiyone şemalar, çalışmalardaki çok farklı değişkenlere, risk kategorilerindeki değişik dağılıma ve androjen yoksunluğu tedavisinin uygulanmamasına rağmen, mükemmel sonuçlarla beraber konvansiyonel fraksiyonasyondakine benzer toksisite gözlenmektedir. Ancak, bu bildirilerin oldukça kısa takip süresi ve tek kollu yapısı, konvansiyonel rejimlerle anlamlı bir karşılaştırma yapmaya izin vermemektedir. Bugüne kadar, orta dereceli hipofraksiyonasyon ile ilgili altı kontrollü randomize çalışma yayınlanmıştır. Hipo ve konvansiyonel fraksiyonasyon arasında benzer tedavi ve toksisite sonuçları saptanmasına rağmen, bu çalışmaların ikisinde, şu anda prostat kanseri tedavisi için yetersiz kabul edilen total doz, 2D tekniği ile uygulanmıştır. Benzer iki yıllık toksisite oranları bildirilmiş olan en yakın zamanlı çalışmada, bu iki şemanın klinik sonuçlarını incelemek için takip süresi halen oldukça kısadır. Geri kalan üç çalışmada kısa ve standart şemalar arasında benzer biyokimyasal sonuçlar bildirilmiştir. Sadece bir çalışma, iki rejimin biyokimyasal, klinik lokal, uzak başarısızlık ve toplam ve hastalığa özgü sağkalımda eşitliğini doğrulayabilecek yeterli uzun takip süresine sahiptir. Bu çalışma, ayrıca, bazı hasta alt gruplarında (örneğin tedavi öncesi PSA ≤20 ng/ml ya da T evresi ≥2c), hipofraksiyonasyonun lokal başarısızlık ve hastalığa özgü sağkalımda konvansiyonel fraksiyonasyondan daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar şunu önermektedir: Prostat kanseri için orta derecede hipofraksiyonasyon, tedavi ile ilişkili toksik etkileri arttırmamakta ya da etkinliği düşürmemektedir, ancak, bu durum daha fazla hastanın bulunduğu çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ekstrem hipofraksiyonasyon (ya da SBRT) çalışmalarının erken sonuç-

ları, iyi tedavi toleransı, mükemmel erken biyokimyasal sonuçlar ve düşük geç toksisite oranları ile ilişkili olmakla beraber; bu rejimlerin klinik faydaları eskale edilmiş konvansiyonel doz fraksiyonasyonu ile karşılaştırıldığında net bir sonuca elde edilmemektedir. Biyolojik etkilerin çok büyük fraksiyon dozlarına ekstrapole edilmesinde çok sayıda belirsizlikler olmasından dolayı, ekstrem hipo-fraksiyonasyonun sonuçları, yeteri kadar uzun takipli ve uzun dönemli tolerans ve toksisiteyi inceleyen uygun randomize çalışmalarla doğrulanmalıdır.

1 Giriş

Üç boyutlu (3D) ya da yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri (IMRT) kullanılarak normal dokuların fiziksel olarak daha iyi korunması, daha kısa tedavi süresi ile birlikte biraz daha yüksek fraksiyon dozlarının kullanılmasının tekrar değerlendirilmesini sağlamıştır. Daha yüksek dozlu, azaltılmış sayıda fraksiyonların uygulanması (hipofraksiyonasyon), prostat kanserinin düşük bir α/β oranına sahip olduğu varsayımına dayanmaktadır. Radyobiyolojide, α/β oranı, hücrelerin lineer (α) ve kuadratik (β) komponentlerindeki ölümün eşit olduğu ve de dokuların ve tümörlerin fraksiyonasyon sensitivitelerini kantifiye etmek için kullanılan doz olarak tanımlanmaktadır. Prostat kanserinde tümör kontrolü ile ilgili yakın zamanlı analizler ve derlemelerde (Fowler ve ark. 2001; Brenner ve ark. 2002; Williams ve ark. 2007) 1-3 Gy olduğu ileri sürülen α/β değeri, geç yanıt veren yakın yerleşimli normal dokulara atfedilen değerden daha düşüktür (Steel 2003). Eğer bu gerçekten böyleyse, hipofraksiyonasyon tedavi edici oranı optimize etmek için eşsiz bir fırsat sunmaktadır. Bu da, çevredeki risk altındaki organlarla (örneğin, rektum, mesane ve üretra) karşılaştırıldığında, prostat kanserinde radyasyon fraksiyonasyon dozlarına potansiyel olarak artmış sensitivite avantajı sağlamaktadır. Konvansiyonelden daha az fraksiyon sayısı ama daha yüksek fraksiyon dozları kullanarak sağlanan daha düşük toplam dozun, konvansiyonel fraksiyonasyon ile uygulanan daha yüksek dozlarla eşit etkinliğe sahip olması gerekecektir. Bununla birlikte, daha az fraksiyonda uygulanan radyoterapi, prostat kanserli yaşlı hastalarda daha az stresli olabilir. Bu durum, özellikle radyoterapi merkezine uzak yaşayanlar ve radikal prostatektomi gibi daha hızlı tedavilerin ya da androjen deprivasyon terapisi gibi küratif olmayan yaklaşımların (ADT) çekici gelebileceği hastalar için daha geçerlidir. Konvansiyonel fraksiyonasyon tedavilerine oranla hipofraksiyonasyonda olan toplam tedavi süresinde 3-4 haftalık azalma, yaşam kalitesi ve sağlık masrafları üzerinde belirgin bir etki yaratabilir.

"Ekstrem hipofraksiyonasyon" olarak bilinen teknik ile fraksiyon sayılarında ve toplam tedavi süresinde daha fazla azalma sağlanabilir ve bu da stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT- stereotactic body radiotherapy) ile eşanlamlıdır ve çok yüksek dozlarda (genellikle fraksiyon başına 7-8 Gy) birkaç fraksiyon (genellikle 4-5) uygulamasından oluşmaktadır. Bu tedavi rejimlerinin güvenli bir şekilde uygulanması ancak, prostat kanserinin düşük α/β oranı ile elde edilen teröpatik oran avantajından başka, radyasyonun oldukça odaklanmış olarak çevredeki normal dokulara verilen doz minimalize edilerek, hedef hacime tam doz verilmesi gerektirmektedir. Fraksiyon başına çok yüksek dozlar verildiği için, ekstrem hipofraksiyonasyon, ayrıca, günlük görüntü kılavuzluğu içeren bir tekniğin kullanılmasına ihtiyaç duymaktadır. Bu da minimal CTV- PTV emniyet payı sağlamalı ve günlük hasta repozisyonları ile intrafraksiyon organ hareketlerini düzelterek tedavi etkinliğini arttırmalıdır.

2 Orta Derecede Hipofraksiyonasyon

Fraksiyon sayısının azaltılabilme olasılığı, hipofraksiyonasyon rejimlerinin sonuçlarını ve toksisitelerini araştırmak amacı ile farklı tedavi programlarını uygulayan birkaç hipofraksiyonasyon çalışmasının yapılmasını teşvik etmiştir. Tablo 1'de, eldeki yayınlanmış randomize faz III çalışmaları ile birlikte daha uzun süre takipli çalışmalar listelenmiştir. Bu çalışmalardaki ADT sıklığındaki farklılıklar ya da risk kategorilerinin farklı dağılımları gibi çok sayıda kontrolsüz değişkenlere rağmen, hipofraksiyone rejimler, mükemmel sonuçlar ve konvansiyonel fraksiyonasyonda gözlenenle benzer şekilde toksisite ile ilişkili görülmektedir. Ancak, bu raporların oldukça kısa takip süresi ve tek kollu yapısı konvansiyonel rejimlerle anlamlı bir karşılaştırma yapılmasına izin vermemektedir (Fonteyne ve ark. 2012; Kupelian ve ark. 2007; Leborgne ve Fowler 2009; Miralbel ve ark. 2012; Cowan ve ark. 2007; Faria ve ark. 2011; Higgins ve ark. 2006; Livsay ve ark. 2003; Rene ve ark. 2010; Thomson ve ark. 2012; Ritter ve ark. 2001; Martin ve ark. 2007).

3 Randomize Çalışmaların Sonuçları

3.1 Tümör Kontrolü

Tablo I'de tüm yayınlanmış faz III hipofraksiyonasyon çalışmaları özetlenmiştir. Kanada çalışmasında, (Lukka ve ark. 2005), toplam 936 hasta iki kola randomize edilmiştir: 6,5 haftada 33 fraksiyonda 66 Gy ya da 4 haftada 20 fraksiyonda 52,4 Gy. Bu da, 1,5 Gy α/β değeri için, 61,9 Gy için fraksiyon başına 2,0 Gy (EQD2)'ye eş değerdir. Hastaların hiçbirisi ADT almamıştır. Konvansiyonel fraksiyona karşı hipofraksiyon grubunda, 1,18 hazard oranı ile (%95 GA 0,99-1,41), daha iyi 5 yıllık biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık oranı yönünde bir eğilim bulunmaktadır (%59,95'e karşın %52,95). Toplam sağkalımda ise bir fark saptanmamıştır (%87,6'ya karşın %85,2). Avustralya ça-

Tablo 1 Nonrandomize ve randomize* hipofraksiyonasyon çalışmaları: Şemalar, fraksiyonda 2Gy'e eşdeğer dozlar ve biyokimyasal sonuçları

Referans	Hasta sayısı	Doz/fx hacim/# fxs	EQD2 α/β= 1,5 Gy (tumor) (Gy)	EQD2 α/β = 3Gy (geç etkiler) (Gy)	Med F/U (mos	Risk sınıfı	% 5-yıl FFBF
Fonteyne ve ark. (2012)	113	55Gy/3,4 Gy/16 fx	77,0	70,4	47	L-I-H	94
Kupelian ve ark. (2007)	770	70 Gy/2,5 Gy/28 fx	80	77	45	L-I-H	82
Leborgne ve Fowler (2009)	130	78 Gy/2 Gy/39fx	78	78	49	L-I-H	90
	89	61,5Gy/3,1 y/20fx	80,8	75,0		L-I-H	88
Miralbel ve ark. (2012)	403	74,2 Gy/1,86 Gy38,5fx	71,2	72,1	52	L-I-H	70
	71	56 Gy/4 Gy/14 fx	88,0	78,4	41	L-I-H	78
Cowan ve ark. (2007	325	50 Gy/3,1 Gy/16fx	65,7	61,0	84	L	77
Faria ve ark. (2011)	89	66 Gy/3 Gy/22fx	84,9	79,2	51	I	95
Livsay ve ark. (2003)	705	66 Gy/3 Gy/22fx	84,9	79,2	60	L-I-H	56
Higgins ve ark. (2006)	300	52,5 Gy/2,625 Gy/20 fx	61,9	59,1	58	L-I-H	45
Rene ve ark. (2010)	129	66 Gy/3 Gy/22fx	84,9	79,2	51	L-I	98
Thomson ve ark. (2012)	30	60 Gy/3 Gy/20fx	77,1	72	84	H	50
	30	57 Gy/2,85 Gy/20fx	70,8	66,7			58
Ritter ve ark. (2001)		64,7 Gy/2,9 Gy/22fx	81,3	76,3	56	I	91,5
	317	58,1 Gy/3,63 Gy/16fx	85,2	77,0	37	I	96,1 (3y)
		51,6 Gy/4,3 Gy/12fx	85,5	75,3	28	I	98,7 (3y)
Martin ve ark. (2007)	92	60 Gy/3 Gy/20 fx	77,2	72	38	L-I-H	85
Lukka ve ark. (2005)*	466	52,5/2,625 Gy/20 fx	61,9	59,1	68	L-I-H	57,7
	470	66 Gy/2 Gy/33 fx	66	66		L-I-H	62,3
Yeoh ve ark. (2011)*	108	55 Gy/2,75 Gy/20 fx	66,8	63,2	48	L-I-H	57,4
	109	64 Gy/2 Gy/32 fx	64	64		L-I-H	55,5
Pollack ve ark. (2011)*	150	70,2 Gy/2,7 Gy/26 fx	84,2	80	>60	L-I-H	86,1
	150	76 Gy/2 Gy/38 fx	76	76	>60	L-I-H	85,6
Kuban ve ark. (2010)*	101	75,6 Gy/1,8 Gy/42 fx	71,3	72,6	56	L-I	92
	101	70,2 Gy/2,7 Gy/26 fx	84,2	80,0		L-I	96
Arcangeli ve ark. (2012)*	85	80 Gy/2 Gy/40 fx	80,0	80,0	70	H	79
	83	62 Gy/3,1 Gy/20 fx	81,5	75,6		H	85

EQD2 Fraksiyonda 2 Gy'e eşdeğer doz, L düşük risk, I orta derecede risk, H yüksek risk, FFBF biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık

lışmasında (Yeoh ve ark. 2011), 217 hasta iki kola randomize edilmiştir: 6,5 haftada 32 fraksiyonda 64 Gy ya da 5 haftada 20 fraksiyonda 55 Gy (1,5 Gy α/β değeri için EQD2 66,8 Gy). Hastaların hiçbirisine ADT verilmemiştir. Hipofraksiyone ve konvansiyonel programlar arasında 5 yıllık biyokimyasal başarısızlık ± klinik başarısızlıktan bağımsızlıkta fark saptanmamıştır (%57,4'e %55). Toplam sağkalımda da fark saptanmamıştır (%86,4'e karşın %84,1). Her iki çalışmada da verilen toplam doz şuanda standart olarak kabul edilen 76-80 Gy'den azdır. Her iki çalışma da, prostat kanserinde düşük α/β oranını öneren çalışmalar (kolları izoefektif yapmaya çalışmadan) öncesinde dizayn edilip gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar konusunda herhangi bir kanıt sağlamamaktadır (Lukka ve ark. 2005; Yeoh ve ark. 2011).

Başka iki randomize çalışma ise (Pollack ve ark.201; Kuban ve ark. 2010) ABD'de yapılmış ve sadece abstrakt olarak bildirilmiştir. Pollack ve ark.'nın (2011) randomize çalışmasında, 303 orta ve yüksek riskli hastada, konvansiyonel 2,0 Gy fraksiyon dozuyla uygulanan 76 Gy (CIMRT) ve 2,7 Gy fraksiyon dozuyla uygulanan 70,2 Gy (HIMRT) karşılaştırılmıştır. Beş yılda, iki fraksiyonasyon programı arasında sonuçlar açısından bir fark gözlenmemiştir. Beş yıllık biyokimyasal başarısızlık oranları sırasıyla %14,4 ve %13,9 olarak saptanmıştır. Kuban ve arkadaşlarının (2010), 204 hastada, 42 fraksiyonda uygulanan 75,6 Gy konvansiyonel CIMRT ile 30 fraksiyonda

Tablo 2 Konvansiyonel radyoterapi ile hipofraksiyone radyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışmalarda prognostik faktörlere göre 5 yıllık başarısızlıktan bağımsızlık oranları (Arcangeli ve ark. 2012).

Başarısızlıktan Bağımsızlık oranları	Prognostik faktörler						Toplam
	iPSA≤20	iPSA>20	GS ≤(3+4)	GS≥(4+3)	T<2c	T≥2c	
Biyokimyasal							
Konvansiyonel	83	72	94	66	85	74	79
Hipo	95	73	88	83	89	83	85
p-değeri	0,02	0,4	0,5	0,01	0,3	0,08	0,06
Lokal							
Konvansiyonel	92	91	97	87	93	90	91
Hipo	100	85	95	91	100	89	93
p-değeri	0,01	0,5	0,5	0,15	0,05	0,9	0,35
Uzak							
Konvansiyonel	87	84	98	76	91	82	86
Hipo	98	81	91	89	89	91	90
p-değeri	0,04	0,95	0,25	0,08	0,85	0,2	0,3

Konvansiyonel: Konvansiyonel fraksiyonasyon; Hipo: Hipofraksiyonasyon; iPSA: tedavi öncesi PSA, T :T-evresi, GS Gleason Skoru

uygulanan 72 Gy hipofraksiyone HIMRT karşılaştırdıkları çalışmada bazı hastalara geçici ADT de verilmiştir. Her iki fraksiyonasyon grubunda 5 yıllık biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık konusunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 5 yıllık oranlar sırasıyla %92 ve %96 bulunmuştur.

Bizim grubumuzun (Arcangeli ve ark. 2010) yaptığı randomize faz III çalışmada; 9 aylık ADT alan yüksek riskli prostat kanserli hastalarda 3D-CRT kullanılarak prostat ve seminal veziküllere yönelik 8 haftada 2 Gy fraksiyon dozu ile toplam 80Gy konvansiyonel fraksiyonasyon ile 5 haftada 3,1 Gy fraksiyon dozu ile (haftada 4 fraksiyon) 62 Gy'lik hipofraksiyonasyonun etkilerini karşılaştırmak için dizayn edilmiştir. Her iki kolun da, 1,5-1,8 Gy gibi düşük α/β oranı öngörülerek, tümör kontrolü ile ilgili izoefektif oldukları hipotezi kurulmuştur. Çalışmanın sonuçları yakın zamanda güncellenmiştir (Arcangeli ve ark. 2012). Toplam 70 aylık ortanca takiple, hipofraksiyonasyon sadece küçük bir oranla daha iyi bulunmuştur. Konvansiyonel fraksiyonasyonla karşılaştırıldığında, 5 yıllık biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlıkta önemli olmayan bir gelişme gözlenmiştir. 5 yıllık oranlar sırasıyla %85 ve %79 olarak saptanmıştır (p=0,065). İki fraksiyonasyon programı arasında lokal (beş yıllık lokal başarısızlıktan bağımsızlık sırasıyla %93'e karşın %91, p=0,33) ya da uzak (beş yıllık uzak başarısızlıktan bağımsızlık sırasıyla %90'a karşın %85, p=0,29) başarısızlık açısından bir fark gözlenmemiştir. Ancak, prognostik faktörlere göre sınıflandırılan bir hasta alt grubunun analizinde, tedavi öncesi PSA düzeyi 20 ng/nL ya da daha az olanlarda, hipofraksiyonasyon, konvansiyonel fraksiyonasyona göre tüm üç son nokta konusunda da anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık (FFBF), lokal başarısızlıktan bağımsızlık (FFLF) ve uzak başarısızlıktan bağımsızlık (FFDF) için 5 yıllık oranlar sırasıyla %95'e karşın %83 (p=0,02), %100'e %92 (p=0,001) ve %98'e karşın %87, p=0,04) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Ayrıca, Gleason skoru ≥ (4+3) olan bir alt grupta, hipofraksiyonasyon anlamlı şekilde konvansiyonel fraksiyonasyona göre sadece FFBF için daha iyi bulunmuştur (5 yıllık oranlar %83'e karşın %66 [p=0,01]). Tüm popülasyon için sağkalımın aktüeryal analizi şunu göstermiştir: Kısa ve uzun radyoterapi programları arasında toplam ve kansere özgü sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. 5 yıllık toplam sağkalım oranları %92'ye karşın %82 (p=0,16) olarak saptanmıştır. Nedene özgü sağkalım ise %98'e karşın %92 (p=0,13) olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi PSA 20 ng/mL ya da daha düşük ve T evresi ≥2c olan bir başka alt grupta, nedene özgü sağkalımın aktüeryal analizi, hipofraksiyone grupta, konvansiyonel fraksiyonasyon grubuna göre daha iyi sonuçlar göstermiştir. 5 yıllık oranlar ise sırasıyla %100'e %89 (p=0,03) ve %100'e %87 (p=0,01) olarak bulunmuştur (Tablo 3). Biz aynı zamanda Toplam Hazard Riski (OM) ve Kansere Özgü Mortaliteyi (CSM) hesaplayıp her iki fraksiyonasyon kolunda sürenin bir fonksiyonu olarak mortaliteye de baktık (Şekil 1). CSM, hipofraksiyonasyon kolunda OM'nin küçük bir fraksiyonu olarak bulunmasına rağmen, konvansiyonel fraksiyonasyon kolunda ölümlerin çoğu prostat kanserindendir. Hipofraksiyonasyon, multivaryant analizde CSS'nin anlamlı bir öngörücüsü olarak doğrulanmıştır (HR = 0,15, CL = 0,019–1,27).

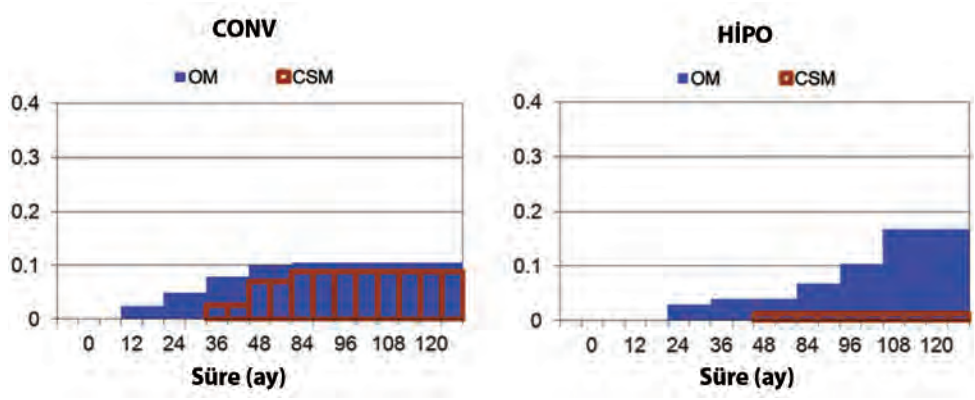
Bazı fraksiyonasyon programlarının etkinliğinin kaba bir tahminini elde etmek için, tüm hipofraksiyonasyon çalışmalarının (Tablo 1) biyokimyasal sonuçlarını grafikleştirdik. Bunu Tablo 4'de bildirilen konvansiyonel fraksiyonasyonun doz eskalasyonu çalışmalarının en uygun olanları ile birlikte yaptık.

Şekil 2'de 5 yıllık biyokimyasal tümör kontrolü olasılığı (TCP) ile EQD2'nin doz yanıt eğrisi gösterilmiştir. Her bir çalışmada FFBF noktaları, 1,5 olarak varsayılan α/β oranla-

Tablo 3 Konvansiyonel e karşı hipofraksiyone randomize çalışmada prognostik faktörlere göre 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları (Arcangeli ve ark. 2012)

Prognostik faktörler	5 yıllık kansere özgü sağkalım oranı		p-değeri
	Konvansiyonel fraksiyon	Hipofraksiyon	
iPSA≤20	89	100	0,03
iPSA>20	96	97	0,85
GS≤3+4	97	100	0,90
GS≥4+3	87	97	0,10
T-evre<2c	97	96	0,90
T-evre≥2c	87	100	0,01
Tüm hastalar	92	98	0,15

iPSA tedavi öncesi PSA GS Gleason Skoru, T-stage T-evresi



Şekil 1 Konvansiyonele karşı hipofraksiyonasyon randomize çalışmasında; her iki konvansiyonel ve hipofraksiyonasyon kolunda sürenin bir fonksiyonu olarak, toplam (OM) ve kansere özgü (CSM) mortalitenin hazard riski (Arcangeli ve ark. 2012)

rı için, eşdeğerli EQD2'ye grafiklendirilmiştir. Bu çalışmalarda çok çeşitli değişkenlerle (hasta risk sınıfı, ADT kullanımı vs) birlikte; konvansiyonel doz eskalasyonu ve hipofraksiyonasyon çalışmalarının tüm verileri, mantıklı bir şekilde, solid line (kalın çizgi) doz yanıt eğrilerine uymuştur ve bu da prostat kanseri için düşük değerli α/β oranını doğrulamaktadır.

3.2 Geç Toksisite

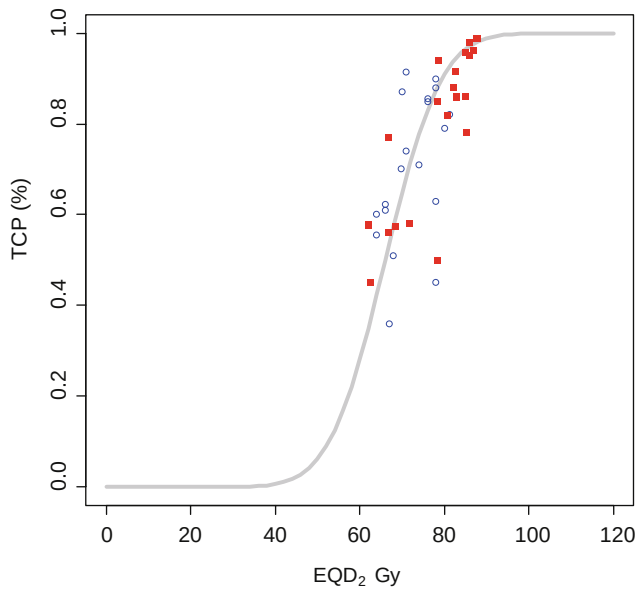
Tüm çalışmalar göstermiştir ki, prostat kanserinde orta derecede hipofraksiyonasyon, tedavi ile ilişkili toksik etkileri arttırmamakta ve etkinliği düşürmemektedir. 3 yıldan daha uzun süreli toksisite sonuçlarını bildiren beş randomize çalışmadan, Avustralya ve Kanada çalışmaları (Lukka ve ark.2005; Yeoh ve ark. 2011) daha düşük EQD2 dozlarını vermiştir ve daha güncel çalışmalarla karşılaştırılamaz. Ancak, hiçbir çalışmada, uzun ve kısa şemalar arasında geç toksisite açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İki ABD çalışmasında, α/β oranı 3 Gy varsayılarak, normal kritik organlara verilen EQD2 dozları, hipofraksiyonasyon kolunda, konvansiyonel kola oranla daha yüksektir. Ancak, Pollack ve ark. (2011), 5 yıllık ≥G2 geç toksisite oranlarını konvansiyonel ya da hipofraksiyone kol için sırasıyla GÜ toksisite için %8,9 ve %13,8 (p=0,2) ve Gİ toksisite için %4,1 ve %5,9 (p=0,5) olarak bildirmişlerdir. Denk gelen ≥G2 toksisite oranları Kuban ve ark. (2010)'nın çalışmasında GÜ için %19 ve %19, GI için %6 ve %14 (p=NS) olarak bildirilmiştir.

Yakın zamanlı bir İngiltere çalışması (Dearnaley ve ark. 2012), 153 hastada 37 fraksiyonda verilen 74 Gy ile; 151 hastada 19 fraksiyonda verilen 57 Gy'yi ve 153 hastada 20 fraksiyonda verilen 60 Gy'i karşılaştırmıştır. Hastalar evre I-II prostat kanserine sahiptir. Ortanca 50 aylık takiple, 2 yılda, üç tedavi programında karşılaştırılabilir toksisiteye ulaşılmıştır. Sonunda, yan etkilerin insidansı aynı düzeyde kalmıştır. Gr 2 yada daha kötü geç Gİ toksisite; 74, 60 ve 57 Gy alan hastalarda sırasıyla hastaların %4.3, 3,6 ve 1,4'ünde görülmüştür. Grad 2 ya da daha yüksek GÜ toksisite oranları ise sırasıyla %2,2, 2,2 ve 0 olarak saptanmıştır. Ancak, uzun dönem takip sonuçları, özellikle geç GÜ toksik etkiler için gereklidir. Çünkü, prostatik üretra ve mesane boynu hala yüksek fraksiyon dozları almaktadır. Bizim grubumuz tarafından yapılan randomize çalışmada, normal dokulara verilen konvansiyonel 80 Gy toplam doz ile yaklaşık 75 Gy EQD2 dozu karşılaştırılmıştır. HHHipofraksiyonasyon ve konvansiyonel fraksiyonasyon programlarında, 3 yıllık geç ≥G2 komplikasyon oranları sırasıyla Gİ toksisite için %17 ve %14, GÜ toksisite için ise %16

Tablo 4 En güncel doz eskalasyon çalışmalarındaki biyokimyasal sonuçlar

Referans	Hasta sayısı	Doz/fx hacmi/≠fx	Ortanca F/U (ay)	Risk sınıfı	% 5 yıllık FFBF (*)
Kuban ve ark. (2008)	150	70Gy/2Gy/35fx	116	L-I-H	87
	151	78Gy/2Gy/39fx	116	L-I-H	88
Dearnaley ve ark. (2007)	421	64Gy/2Gy/32fx	64	L-I-H	60
	422	74Gy/2Gy/37fx	63	L-I-H	71
Al-Magmani ve ark. (2010)	331	68Gy/2Gy/34fx	70	L-I-H	51
	333	78Gy/2Gy/39fx	70	L-I-H	63
Kuban ve ark. (2003)	1087	67Gy/2Gy/33.5fx	65	L-I-H	36
		78Gy/2Gy/39fx	65	L-I-H	45
Zelefsky ve ark. (2008)	358	70.2Gy1.8Gy/39fx	79	L-I-H	61
	471	75.6Gy/1.8Gy/42fx	79	L-I-H	74
	741	81Gy/1.8Gy/45fx	79	L-I-H	85
	477	86.4Gy/1.8Gy/48 fx	79	L-I-H	82

L l düşük risk, I orta derecede risk, H yüksek risk, FFBF biyokimyasal başarısızlıktan bağımsızlık. (*) ADT ile birlikte ya da tek başına FFBF hastalarının ortalaması



Şekil 2 Prostat kanseri için 1.5 Gy α/β oranını varsayan 5 yıllık FFBF ' ye karşı 2 Gy fraksiyonda eşit dozun (EQD2) doz-yanıt eğrisi (kalın çizgi). Kareler ve daireler, Tablo 1 ve 4'te de bildirildiği gibi, hipofraksiyonasyon ya da konvansiyonel programlarla tedavi edilen hastalarda 5 yıllık FFBF verisini temsil etmektedir.

ve %11 olarak bulunmuştur. Her iki kol arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Komplikasyon insidansı zamanla artmıştır. Ancak, rektal toksisite, her iki tedavi grubunda, tedaviden 20-26 ay sonra bir platoya ulaşmıştır. Ancak, üriner toksisite 4 yıl sonra bile artmaya devam etmiştir (Arcangeli ve ark. 2011).

3.3 Akut Toksisite

Akut toksisiteyi bildirmek için genellikle RTOG skorlama kriterleri kullanılmaktadır. Çoğu çalışmada, objektif son nokta olarak yaşam kalitesini etkileyen, rektal kanama bildirilmektedir. Geç toksisiteden farklı olarak, akut rektal toksisite, tedavi sırasında ya da tedavinin bitiminden sonraki 3 ay içinde olmaktadır ve geçicidir. Ancak, hastaların %10'unda, akut yan etkiler, planlanmış tedavi sürecini bozacak kadar ciddi olabilir. Ek olarak, konvansiyonel fraksiyonasyon rejimleri ile, yüksek oranda akut rektal toksisite gözlenmektedir ve bu da geç proktopati ile ilişkili olabilir (Michalski ve ark. 2010).

Altı randomize çalışmanın içinde, akut toksisitenin detaylı tanımlaması sadece Birleşik Krallık'ta ve bizim çalışmamızda bildirilmiştir (Dearnalety ve ark. 2012; Arcangeli ve ark. 2011). Her iki çalışmada, evre 2 ya da daha fazla Gİ ve GÜ akut toksisitenin, kısa tedavi kolunda, uzun tedavi koluna göre az miktarda daha yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede görüldüğünü bildirilmiştir. Kısa tedavi kolunda rektal ve üriner toksisite erken tepe noktası yapmaktadır. Bizim çalışmamızda, hipofraksiyonasyon ve konvansiyonel fraksiyonasyonda toksisitenin saptanması için ortanca aralık sırasıyla Gİ için 22 ve 36 gün (p=0,001) ve GÜ için 15 ve 23 gündür (p=0,002). Ancak, iki tedavi programı arasında Gİ ya da GÜ toksisitelerin süresinde bir fark saptanmamıştır (sırasıyla, p=0,31 ve 0,34) (Arcangeli ve ark. 2011).

Biz, ayrıca, akut ve geç ≥G2 toksisite arasındaki korelasyonu da test ettik ve şunu bulduk: Konvansiyonel fraksiyonasyon ile tedavi edilen hasta grubunda istatistiksel olarak Gİ için anlamlı ve GÜ için marjinal anlamlıdır. Ancak, hipofraksiyonasyon kolunda Gİ ya da GÜ için bir korelasyon bulunmamıştır (Arcangeli ve ark. 2011). Bunun nedeni de, olasılıkla, geç hasarın yüksek doz/fraksiyona olan daha yüksek sensitivitesidir.

Bunun aksine, akut etkiler, toplam tedavi süresine daha fazla bağımlıdır. Böylece, hipofraksiyonasyon programlarında aşırı toksisiteden sakınmak için, tedavi süresi mukozal repopülasyonu sağlayacak kadar uzun olmalıdır. Bu ilişki Fowler formülü ile (Fowler 2005) ve bizim grup verilerimi-

Tablo 5 En az 40 hastanın dahil edildiği ve 30 aydan fazla takipli SBRT çalışmalarının sonuçlarının özeti

Çalışma	Program	Hasta sayısı	Risk sınıfı	Ortanca F/U (ay)	Geç evre 3 GÜ toksisite (%)	Geç evre 3 Gİ toksisite (%)	FFBF (%)
Cyber knife							
Katz ve ark (2011)	5fx de 35–36,25 Gy	304	L-I-H	48	2	-	4 yılda 97, 93, 75
Freeman ve King (2011)	5 fx de35 Gy	41	L	60	<1	-	5 yılda 93
Mc Bride ve ark. (2011)	5 fx de 36,25–37,5 Gy	45	L	44,5	<1	-	3 yılda 97,7
Fuller ve ark (2011)	4 fx de 38 Gy _	49	L-I	36	4	-	3 yılda 96
Kang ve ark. (2011)	4 fx de 32–36 Gy	44	L-I-H	40	-	-	5 yılda 100,100,90.9
King ve ark (2012)	5 fx de 36,25 Gy	67	L	32.4	3.5	-	4 yılda 94
Ganrty temelli sistemler							
Madsen ve ark (2007)	5 fx de 33,5 Gy	40	L	41	-	-	4 yılda 90
Boike ve ark. (2011)	5 fx de 45–47,50 Gy	45	L-I	30, 18, 12	4	2 artı 1 evre 4	1-2.5 yılda 100

L düşük, I orta derecede H yüksek

ze göre geliştirilen bir modelle çok iyi tanımlanmıştır (Strigari ve ark. 2009).

4 Ekstrem Hipofraksiyonasyon (Sterotaktik Beden Radyoterapisi)

Son yıllarda, birkaç klinik çalışmada, düşük riskli prostat kanserinde ekstrem hipofraksiyonasyon programlarının uygunluğunu araştırmak için, az sayıda, yüksek doz fraksiyonları kullanılmıştır. Prostat kanserinde tedavi süresini daha da düşürmek için yapılan girişim, HDR- brakiterapi hipofraksiyone yaklaşımının, alternatif ve daha uygun bir yol olarak, emülasyonuna dayanmaktadır. Bu şekilde, brakiterapi doz dağılımına benzeyen doz gradientleri ile hospitalizasyona ve kateterizasyona gerek olmayacak ve uzamış periyotta uygulanan iğnelerin verdiği rahatsızlık olmayacaktır. Prostat kanserinde ekstrem hipofraksiyonasyonun mantığı, büyük oranda, orta derecede hipofraksiyonasyonun henüz tam olarak ortaya konmayan sonuçlarına dayanmaktadır. Dahası, bu tarz geniş doz fraksiyonlarına tümör yanıtını öngörecek lineer kuadratik modelin geçerliliğinde hala anlamlı belirsizlikler bulunmaktadır.

Ekstrem hipofraksiyonasyon ile ilgili birkaç prospektif çalışma zaten yayınlanmıştır ve birkaç başka çalışma da yayınlanmak üzeredir. Tablo 5'te güncel SBRT çalışmalarının sonuçları özetlenmiştir. Bu çalışmaların çoğu CyberKnife® ile yapılmıştır ve düşük/ orta derece riskli lokalize prostat kanserinde daha kısa şemaların uygunluğunu araştırmak için planlanmıştır. CyberKnife® ile, 2003'den beri, yaklaşık 10.000 prostat hastasının tedavi edildiği varsayılmaktadır (Katz ve ark. 2010). Katz ve ark. (2011), günümüze kadar yapılan toplam 304 prostat kanseri hastasının tedavi edildiği en büyük CyberKnife® SBRT serisini yayınlamışlardır. İlk 50 hasta 5 fraksiyonda 35 Gy ile tedavi edilmiştir. Geri kalan 254 hasta da ise, 5 fraksiyonda 36,25 Gy'e eskalasyon yapılmıştır. Ortanca 48 aylık takip ile, evre 3 Gİ geç toksisite gözlenmemiştir ve eskale edilen grupta sadece bir evre 3 geç üriner toksisite (%2) bildirilmiştir. Aktüeryal 4 yıllık biyokimyasal kontrol oranları düşük, orta dereceli ve yüksek riskli hastalarda sırasıyla %97,93 ve 75 olarak saptanmıştır. Toplam potans korunması %87'dir. Freeman ve King (2011), düşük riskli prostat kanseri hastalarında, 5 fraksiyonda toplam 35 Gy verilmesinden sonra, 5 yıllık ortanca takipteki sonuçları açıklamışlardır: Sadece bir geç evre 3 genitoüriner toksisite olmuştur. Aktüeryal 5 yıllık FFBF oranı %93'tür. McBride ve ark. (2011), 5 ardışık fraksiyonda verilen toplam 36,25-37,5 Gy doz ile tedavi edilen düşük riskli prostat adenokarsinomu bulunan 45 hastayı bildirmişlerdir. Ortanca 44,5 aylık takip sonrasında sadece bir epizotluk geç evre 3 üriner obstrüksiyon ve iki epizotluk geç evre 3 proktit saptanmıştır. FFBF oranı, 3 yılda, %97,7 olarak bulunmuştur. Fuller ve ark. (2011), toplam 49, düşük ve orta derecede riskli ve HDR benzeri doz dağılımı ile 4 fraksiyonda 38 Gy verilerek tedavi edilen hastayı bildirmişlerdir. Ortanca 36 aylık takip sonrasında, evre 3 geç Gİ toksisite gözlenmemiş ama sadece %4 geç evre3

GÜ toksisite saptanmıştır. Ortanca PSA, 24, 36 ve 48 ayda, sırasıyla, 0,4, 0,2 ve 0,1 ng/mL saptanmıştır. 3 yıllık aktüeryal FFBF %96'dır. Kang ve ark. (2011), prostat kanseri bulunan ve 4 fraksiyonda toplam 32-36 Gy doz verilen 44 hastanın retrospektif analizinin sonuçlarını bildirmişlerdir. Ortanca 40 aylık bir takip sonrasında, tedavi ile ilişkili evre 3 ya da daha üzeri toksisite saptanmamıştır. 5 yıllık FFBF oranı, düşük, orta dereceli ve yüksek riskli hastalarda sırasıyla 100, 100 ve 90,8 olarak saptanmıştır.

Düşük riskli prostat kanserinde prospektif SBRT çalışmasının ilk uzun dönem sonuçları, King ve ark. (2012) tarafından yayınlanmıştır. Burada 67 düşük riskli hastaya 5 fraksiyonda 35-36,25 Gy verilmiştir. Ortanca 2,7 yıllık takip sonrasında evre 3 ya da daha yüksek rektal toksisite ve evre 4 üriner toksisite gözlenmemiştir. Evre 3 üriner toksisite ise %3,5 oranında gözlenmiştir. Yazarlar, ayrıca, düşük evreli toksisitelerin; her iki gastrointestinal ve genitoüriner toksisite için, günaşırı (QOD) doz verilmesiyle, günlük doza (QD) oranla daha az sıklıkla görüldüğünü bulmuşlardır. 4 yıllık aktüeryal FFBF %94 olarak bulunmuştur. Madsen ve ark (2007), linak temelli SBRT kullanarak öncülük ettikleri bir deneyimi bildirmişlerdir. Lokalize prostat kanseri bulunan 40 hastaya 5 fraksiyonda 33,6 Gy verilmiştir. Ortanca 41 aylık takip sonrasında, sadece bir akut evre 3 GÜ toksisite saptanmıştır ve geç evre 3 ya da daha yüksek toksisite ile karşılaşılmamıştır. Aktüeryal 4 yıllık FFBF %90'dır. Yakın zamanda, Boike ve ark (2011), orta riskli prostat kanserli hastalarda, linak temelli SBRT de doz eskalasyonunun tolere edilebilirliliğini araştırmışlardır. Bunu da fiducial işaretleyiciler kullanarak, ya megavoltaj ya da kilovoltaj CT ile günlük kurulumla yapmışlardır. 15 hastalık 3 gruba toplam 5 fraksiyonda ve günaşırı, sırasıyla 45, 47,5 ve 50 Gy (şu ana kadar bildirilen en yüksek SBRT dozu) verilmiştir. Sırasıyla 30, 18 ve 12 aylık ortanca takip sonrasında, ≥ evre 2 ve ≥3 Gİ toksisite sırasıyla %18 ve %2 olarak saptanmıştır. ≥Evre 2 ve ≥3 GÜ toksisite ise sırasıyla %31 ve %4 olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda biyokimyasal kontrol oranı %100'dür.

Bu çalışmaların erken sonuçları; iyi tedavi toleransı, mükemmel erken biyokimyasal sonuçlar ve düşük geç toksisite oranları ile ilişkili olmakla birlikte, konvansiyonel doz fraksiyonasyonu ile karşılaştırıldığında klinik faydalar konusunda belirgin yorumlar yapılmasına yol açmamıştır. Bununla birlikte, lokalize prostat kanserinde SBRT' nin adaptasyonu ile ilgili radyasyon onkolojisi çevrelerinde olan güçlü ilgi, yakın zamanda RTOG'yi, randomize faz III RTOG 0938 çalışmasını açmaya yöneltmiştir. Burada, 2 haftada 5 fraksiyonda 36,25 Gy verilmesi ile 2,5 haftada 12 fraksiyonda 51,6 Gy verilmesi karşılaştırılmaktadır (Lukka 2012).

Yeterli takiple yayınlanan tüm SBRT çalışmalarında bildirilen, güncel 3 ila 4 yıllık >%90 FFBF oranları; 75-80 Gy doz eskalasyonu kullanan konvansiyonel çalışmalarda bildirilen yaklaşık %90-95'lik 5 yıllık oranlarla tutarlı gibi görülmektedir. Ancak, biyolojik etkilerin daha büyük fraksiyon hacmine ekstrapole edilmesinde bulunan belirsizliklerle beraber, bu sonuçların, yeterli takip süreli ve prostat kanseri radyoterapisinde korunamayan risk altındaki organ olan üretranın uzun dönem toksisite ile toleransın çok iyi incelendiği, uygun randomize çalışmalarla konfirme edilmesi gereklidir.

5 Sonuç

Prostat kanseri, erkekte, en sık görülen kanserdir. 40 Avrupa ülkesinde, 2008'de, 382.000'den fazla yeni vaka (erkekteki tüm kanserlerin %22'si) ve 89.300 ölüm öngörülmektedir (Ferlay ve ark. 2012). Günümüzdeki lokal tedavi için standart seçenekler arasında radikal prostatektomi, brakiterapi (seed implantasyonu ya da interstisyel HDR) ve konvansiyonel fraksiyon dozlarında uygulanan doz eskale edilmiş eksternal beam radyoterapi bulunmaktadır. Prostat kanserinde, güncel, eskale edilmiş dozlarda verilen konvansiyonel fraksiyone radyoterapi şemaları, tüm tümörlerde kullanılan en uzun süren yöntemdir. Daha kısa, etkili rejimler daha invaziv tedavi seçeneklerine bir alternatif olabilir. Bu şekilde, hastanın, radyoterapi departmanlarına günlük sık ziyaretten, artmış toksisiteden ve uzun iyileşme zamanından kurtulup, çalışmaya devam edebilmesi sağlanmaktadır. Ancak, günümüzde, hipofraksiyone rejimlerin konvansiyonel fraksiyon radyoterapisine en azından eşit olduğu konusunda yayınlanmış kanıtlar bulunmamasına rağmen, randomize ve nonrandomize birkaç çalışmanın ilk sonuçları; orta dereceli hipofraksiyonasyonun prostat kanserinde standart tedavi olarak değerlendirilebileceğini düşündürtmektedir. Daha uzun takipli yayınlanmış sonuçlar, daha kısa gözlem süresi ile elde edilen erken iyi klinik sonuçları ve yaşam kalitesi ölçümlerini konfirme etmelidir.

Birkaç küçük ve öncü tek enstitülü çalışmanın ümit verici sonuçlarına rağmen, ekstrem hipofraksiyonasyon rejimleri geniş oranda verifiye edilmemiştir ve daha yeterli randomize çalışmalarla daha iyi incelenmeleri gereklidir. SBRT tekniğinin gerektirdiği teknolojik gelişmeler, günlük hedef lokalizasyonu ile birlikte, daha geniş bir araştırmayı garantilemek için yeterli sözü vermektedir.

Kaynaklar

Al-Magmani AA, Heemsbergen WD, Levendag PC, and Lebesque JV (2010) Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose-escalation trial. Radiother Oncol 96:13–18

Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S et al (2010) A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional

fractionation in patients with high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78:11–18
Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S et al (2011) Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1013–1021
Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S et al (2012) Updated results and pattern of failures in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:1172–1178
Boike TP, Lotan Y, Cho LC et al (2011) Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. J Clin Oncol 29:2020–2026
Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK et al (2002) Direct evidence that prostate tumors shows high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:6–13
Cowan RA, Mitchel DM, Bottomley IC et al (2007) Hypofractionated conformal radiotherapy for good prognosis carcinoma of the prostate: seven year outcome analysis. J Radiat Oncol Biol Phys 69:S339
Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8:475–487
Dearnaley D, Syndicus I, Sumo G et al (2012) Conventional versus hypofractionated high dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from CHHiP randomized controlled trial. Lancet Oncol 13:4354
Faria S, Dal Pra A, Cury F et al (2011) Treating intermediate-risk prostate cancer with hypofractionated external beam radiotherapy alone. Radiother Oncol 101:486–489
Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E (2012) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Radiother Oncol 46:765–781
Fonteyne V, Soete G, Arcangeli S et al (2012) Hypofractionated high-dose radiation therapy for prostate cancer: long term results of a multi-institutional phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:e483–e490
Fowler JF (2005) The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol 44(3): 265–276
Fowler J, Chappel R, Ritter M (2001) Is alpha/beta for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1021–1031
Freeman DE, King CR (2011) Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. Radiat Oncol 6:3
Fuller DB, Shirazi R, Naitoh J et al (2011) Virtual HDR SBRT for localized prostatic carcinoma: efficacy and quality of life assessment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:S423–S424
Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR et al (2006) Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:982–989
Kang JK, Cho CK, Choi CW et al (2011) Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. Tumori 97:43–48
Katz AJ, Santoro M, Ashley R et al (2010) Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. BMC Urol 10:1
Katz AJ, Santoro M, Di Blasio F et al (2011) Stereotactic body radiation therapy for low, intermediate and high-risk prostate cancer: disease control and quality of life. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:S100 (abstract)
King CR, Brooks JD, Gill H et al (2012) Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(2):877–882
Kuban D, Pollack A, Huang E et al (2003) Hazard of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:1260–1268
Kuban D, Tucker S, Dong L et al (2008) Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol. Biol Phys 70:67–74
Kuban DA, Nogueras-Gonzalez NG, Hamblin L et al (2010) Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(suppl):S58
Kupelian P, Willoughby TR, Reddy CA et al (2007) Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. Int J Radiat Oncol Bio Phys 68:1424–1430
Leborgne F, Fowler J (2009) Late outcomes following hypofractionated conformal radiotherapy vs. standard fractionation for localized prostate cancer: a non randomized contemporary comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(1441):1446
Livsay JE, Cowan RA, Wylie J et al (2003) Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1254–1259
Lukka HR (2012) A randomized phase II trial of hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer-RTOG CCOP study, 201125, Katz AJ Personal communication ASTRO 2012
Lukka H, Hayter C, Julian JA et al (2005) A randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol 23:6132–6138
Madsen BL, Hsi RA, Pham HT et al (2007) Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1099–1105
Martin JM, Rosewall T, Bayley A et al (2007) Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:1084–1089
McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ et al (2011) Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. Cancer 118:3681–3690
Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO (2010) Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:S20–S27
Miralbel R, Roberts SA, Zubizarreta E et al (2012) Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:e17–e24
Pollack AW, Buyounouski M, Horwitz E et al (2011) Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(suppl):S1
Rene N, Faria S, Cury F et al (2010) Hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77:805–810
Ritter MA, Forman JD, Kupelian P et al (2001) Five-year efficacy and toxicity outcomes from phase I/II trial of increasingly hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(S2):S99
Steel GG (2003) Basic clinical radiobiology. Arnold, London
Strigari L, Arcangeli G, Arcangeli S, Benassi M (2009) Mathematical model for evaluating incidence of acute rectal toxicity during conventional or hypofractionated radiotherapy courses for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(5):1454–1460
Thomson D, Merrick S, Swindell R et al (2012) Dose-escalated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy in high-risk carcinoma of the prostate: outcome and late toxicity. Prostate Cancer. doi:10.1155/2012/450246

Williams SG, Taylor JM, Liu N et al (2007) Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:24–33

Yeoh EE, Botten RJ, Butters J et al (2011) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:1271–1278

Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z et al (2008) Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastasis-free survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:1028–1033

Prostat Kanserinde Fokal Tedavi ve İndeks Lezyon Hipotezi

Mitchell Kamrava ve Patrick Kupelian

İçindekiler

1 Giriş 173

2 Fokal Tedavinin Gerekçesini Anlamak 174
2.1 Maksimum Tümör Hacmi Tedavi Sonuçları İle Korole midir? 174
2.2 İndeks Lezyonu En Agresif Prostat Kanseri Tümör Hücrelerini mi Barındırır? 174
2.3 Önemsiz Prostat Kanseri Diye Bir Şey Var mıdır? 175

3 Fokal Tedavi Adaylarının Saptanması 176

4 Radyoterapi İle Uygulanan Fokal Tedavi İle İlgili Teknik Konular 177

5 Fokal Tedavinin Klinik Sonuçları 180

6 Sonuç 181

Kaynaklar 181

M. Kamrava (✉) _ P. Kupelian
Department of Radiation Oncology, University of California Los Angeles, 200 UCLA Medical Plaza, Suite B265, Los Angeles, CA 90095, US
e-mail: mkamrava@mednet.ucla.edu

Özet

Prostat kanserinde standart olarak uygulanan tüm beze yönelik radyoterapi, yüksek kür oranları ile sonuçlanmaktadır ama yaşam kalitesini etkilemektedir. Aktif sürveyans bir alternatiftir ama geniş oranda benimsenmemiştir. Fokal tedavi, bu iki seçeneğin ortasında bulunmaktadır. Bu bölümde, fokal prostat tedavisinin gerekçesi, hasta seçimi, teknik planlama konuları ve güncel klinik veriler gözden geçirilecektir.

1 Giriş

Yeni tanı konulmuş prostat kanserli hastaların büyük kısmı düşük riskli hastalığa sahiptir. Bu hastalar definitif tedavi ya da aktif sürveyans arasında tercih yapmak durumunda kalmaktadırlar. Definitif tedavi, uzun dönem yaşam kalitesinde anlamlı değişikliklerle sonuçlanmaktadır ve yakın zamanlı veriler düşük riskli erkeklerde tedavinin, gözlemle karşılaştırıldığında, toplam sağkalım üzerine etkisini sorgulamaktadır (Sanda ve ark. 2008; Wilt ve ark. 2012). Aktif sürveyans, definitif tedaviye bir alternatif olabilir, ancak, ideal hastanın seçimi ve izlemi zordur, bu da benimsenmesini sınırlamıştır. (Klotz ve ark. 2010). Fokal tedavi, definitif olarak bütün bezin tedavisi ile aktif sürveyans arasında ortada bir yerde durmaktadır. "Erkek lumpektomisinin" hedefi, bütün bezin tedavisi ile eşit kanser kontrolüne ulaşmak ama yaşam kalitesindeki uzun ve kısa dönem değişikliklerdeki riskleri azaltmaktır. Faydalar, uzun dönem PSA kontrol oranları gibi, düşük riskli hastalarda %90 oranındadır (Grimm ve ark. 2012) ve brakiterapi için geç toksisite, genitoüriner yan etkiler için %5-10, gastrointestinal yan etkiler için %1-5 ve erektil disfonksiyon için %30-40'dır (Yamada ve ark. 2012). Sonuçta, prostat kanseri tedavisinde töropatik oran daha da iyileştirilebilir ve fokal tedavi buna ulaşmaya yardımcı olabilir. Bu yazıda biz, prostat fokal tedavisinin gerekçesi, hasta seçi-

mi, teknik planlama konuları ve yakın zamanlı klinik verileri gözden geçireceğiz.

2 Fokal Tedavinin Gerekçesini Anlamak

Fokal tedavi ile ilgili en güçlü argümanlardan biri, parsiyel prostat bezi tedavisi ile uyumlu olmayan, prostat kanserinin çok odaklı yapısıdır. (Mouraviev ve ark. 2007, Tareen ve ark. 2009). İndeks lezyon hipotezi, fokal tedavi için bir sınırlama olan multifokaliteye karşı tartışmalı bir çürütmedir. Şunu önermektedir: Prostat kanserinin multifokal olmasına ya da olmamasına bakmaksızın, hastalık progresyonunu, tipik olarak en büyük tümör odağı ya da indeks lezyon sağlamaktadır (Ahmed 2009). Tartışma daha sonra şu şekilde devam etmektedir: İndeks lezyonun tedavisi ve küçük satellit lezyonların " aktif sürveyansı" ile, fokal tedavi tüm bezin tedavisine karşı mantıklı bir alternatif haline gelmektedir. İndeks lezyon hipotezini destekleyen ya da karşı olan kanıtları araştırmak için, şu üç sorunun tartışılması gereklidir: (1) Maksimum tümör hacmi prostat kanser tedavisi sonuçları ile uyumlu mudur? (2) İndeks lezyon en agresif prostat kanseri tümör hücrelerini mi barındırmaktadır? (3) Önemsiz prostat kanseri gibi bir şey var mıdır?

2.1 Maksimum Tümör Hacmi Tedavi Sonuçları İle Korole midir?

Çoğu kanserin evreleme sisteminde tümör boyutu bulunmakla beraber, prostat kanseri için böyle değildir. Konulardan bir tanesi, prostat kanserinin büyümesinin düzensiz oluşu ve diğer bölgelerde olduğu gibi sferik olmamasıdır. Bu da, maksimum tümör yarıçapı ile tümör hacmi arasında zayıf bir korelasyona yol açmaktadır. Ayrıca, Gleason Skoru gibi, tümör hacmi ile korole ve sonuçlar açısından tümör hacminin değerini bağımsız hale getiren, iyi tanımlanmış başka prognotik faktörler de bulunmaktadır. Tümör hacmi ve tedavi sonuçlarını korole etmekte zorluklar bulunmaktadır, ancak, korelasyonu destekleyen solid veriler de vardır. Toplam 379 prostatektomi parçasının Gleason 4/5 yüzdesi, kanser hacmi, lenf nodu durumu ve vasküler invazyon açısından analizi, biyokimyasal progresyonu bağımsız olarak öngörmüştür (Stamey Ta, 1999). PSA kontrol oranları; kanser hacmi 0,5-2,0 cm^3 olan erkeklerde %86; 2,0-6,0 cm^3 olanlarda %61, 6,0-12,0 cm^3 olanlarda %33 ve >12,0 cm^3 olanlarda ise %3 olarak saptanmıştır. Bu veriler ilgi çekicidir ama şu şekilde eleştirilebilir: PSA döneminden önceki tarihleri göstermektedir ve böylece gerçek PSA taraması yapılmış popülasyonu yansıtmıyor olabilir. Literatür, maksimum tümör hacmi ve sonuçlar arasındaki korelasyon için daha güncel seriler de tarandığında, yorumlar karışıktır. Dokuz yayında, tümör hacmi, biyokimyasal nüksün bağımsız bir öngörücüsüyken, diğer sekizinde değildir (Epstein 2011). Bu uyumsuzluk multifaktöriyeldir ve değişken hasta popülasyonunu, farklı tümör kantifikasyon metotlarını ve ilişkili prognostik değişkenleri içermektedir. Maksimum tümör hacminin sonuçlarla korele olduğunu gösteren dolaylı kanıtlar da bulunmaktadır. En azından iki seride, multifokal tümörler için PSA progresyonu olasılığı, tek odaklı tümörlerden daha iyidir. Bu da şunu düşündürtmektedir: Daha küçük rastlantısal tümörler çok küçük prognostik öneme sahip olabilirler (Wise ve ark. 2002; Noguchi ve ark. 2001). Prostatektomi literatürünün dışında, radyasyon onkolojisinde de indeks lezyon hipotezini destekleyen veriler bulunmaktadır. Cellini ve ark. prostat kanserinin nüks bölgelerini yarı kantitatif olarak inceleyen ve tedavi öncesi ve sonrası görüntüleme ve klinik muayeneye dayanan bir çalışma yapmışlardır. (Cellini ve ark. 2002). 118 hastanın 12'sinde, intraprostatik nüks saptanmış ve bunun 12 sinde de nüks, başlangıç tümör hacminin içinde olmuştur. Bu bulgular, ardından 9 hastalık bir çalışmada desteklenmiştir. Burada, radyasyon başarısızlıklarının, tedavi öncesi ve radyoterapi sonrası MR'larında aynı lokalizasyonda olduğu gösterilmiştir. Bu görüntüleme bulguları, kurtarma prostatektomi patolojisilerinde kanıtlanmıştır (Pucar ve ark. 2007). Başka bir çalışmada, dokuz hastada radyoterapi sonrası başarısızlığın dominant başlangıç tümör yeri ile aynı lokalizasyonda olduğunu göstermek için MR görüntüleme ve MR spektroskopi kullanılmış ve 8/9 vakada gösterilmiştir (Arrayeh ve ark. 2012). Radyoterapi başarısızlığını takip eden kurtarma prostatektomi serilerinden gelen ek veriler, radyoterapi sonrası "rekürren" kanserin, yeni bir tümörü göstermediği, genellikle orjinal kanserin yeniden büyümesi ya da yerinde kalması olduğunu düşündürtmektedir (Arakawa ve ark. 1955; Cheng ve ark. 1999). Maksimum tümör hacmi ve klinik sonuçlar arasında korelasyonu destekleyen veriler bulunmaktadır, ancak, bunun bağımsız bir prognostik faktör olması ile ilgili kanıtlar karışıktır. Bu soruya kesin bir yanıt vermek için, güncel serilere dayanan daha fazla kanıtlar gereklidir.

2.2 İndeks Lezyonu En Agresif Prostat Kanseri Tümör Hücrelerini mi Barındırır?

Çalışmalar göstermiştir ki, hepsi değilse bile çoğu metastatik prostat kanserinin monoklonal bir orjine sahip olduğunu göstermektedir ve bu da, prostat kanserinin multifokal ve heterojen bir hastalık olmasına rağmen, tek bir öncü kanser hücresinin metastatik hastalığa yol açtığını düşündürtmektedir (Mehra ve ark. 2008; Liu ve ark. 2009). Bu veri, şunu tartışmaktadır: Prostat bezindeki tüm kanser odakları, klinik sonuçları öngörmekte önemli değildir. Hala tartışmalı olan durum ise bu tek öncü hücrenin indeks lezyonda olup olmadığı-

dır. En agresif hücrelerin indeks lezyonda bulunduğunu destekleyen veriler arasında şu bulunmaktadır: Aralarında Gleason Skoru, ekstrakapsüler uzanım ve seminal vezikül invazyonunun bulunduğu kötü prognozun histolojik özellikleri indeks lezyon ile ilişkilidir (Karavitakis ve ark. 2011). Toplam 100 radikal prostatektomi örneğinin bulunduğu yakın zamanlı bir çalışmada, uydu odağının indeks lezyondan daha yüksek Gleason Skorunun olduğunu gösteren bir örnek bulunamamıştır. Sadece iki vakada uydu odak kapsül dışına uzanım göstermiştir. Bir vakada uydu lezyon ve indeks lesyon kapsül dışına uzanım göstermiş ve ikincisinde sadece uydu lezyon dışarı uzanmıştır. Her iki vakada da uydu odağı gerçekten >0,5 cm^3 ölçülmüştür (önemli hastalık göstergesi). Seminal veziküllere yayılan uydu lezyon gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları zorlayıcıdır ve klinik takip verileri ile güçlendirilmelidir. İndeks lezyon ve biyokimyasal sonuçlar arasındaki korelasyonu gösteren daha eski seriler bulunmaktadır. Wise ve arkadaşları, 486 hastanın prostatektomi örneklerini gözden geçirmiş ve indeks tümör hacmi ile indeks tümör artı uydu lezyonlarının biyokimyasal hastalıksız sağkalım ile korele olduğunu göstermişlerdir. Ortanca 3,2 yıllık takiple, biyokimyasal sonuçlar, indeks tümör hacmi ile indeks tümör artı uydu lezyonları için benzer bulunmuştur (Wise ve ark. 2002). Radikal prostatektomi ile tedavi edilen toplam 1159 erkeklik çok daha geniş bir seride, tek odaklı hastalık ve multifokal hastalık arasında patolojik ve biyokimyasal sonuçlar karşılaştırılmıştır (Rice ve ark. 2009). Tek odaklı grupta, daha fazla oranda pozitif cerrahi sınır, Gleason skoru 8-10 hastalık ve biyokimyasal nüks saptanmıştır. Noguchi ve ark. ayrıca cerrahi ile tedavi edilen 222 hastada ikincil kanserlerin prognostik değerine bakmışlardır (Noguchi ve ark. 2001). Vakaların %24' ü tek tümöre, %39'u <0,5 mL sekonder tümörle birlikte indeks tümöre ve %37'si indeks tümörle birlikte >0,5 mL sekonder kansere sahip bulunmuştur. Her iki grupta multivaryan analizde başlangıç özellikleri açısından bir fark saptanmamıştır. Multifokal daha küçük sekonder kansere sahip olan grupta, tek indeks lezyona sahip olanlara göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Bu veriler şunu düşündürtmektedir: Multifokal hastalık daha kötü prognoz göstermektedir, ama, sonuçların ana yönlendiricisi indeks lezyondur. Bu veri, ancak, indeks olmayan lezyonların sadece patolojik evrenin değil, ayrıca, kanla ya da lenfatiklerle olan metastazında belirleyicisi olduğunu gösteren diğer çalışmalar tarafından desteklenmelidir (Ruijter ve ark. 1996; Djavan ve ark. 1999; Schmidt ve ark. 2006; Gburek ve ark. 1997; Miller ve Cygan 1994).

2.3 Önemsiz Prostat Kanseri Diye Bir Şey Var mıdır?

Prostat kanseri hastalarının %20' sinin tek odaklı hastalığa sahip olduğu varsayılmaktadır. Eğer sadece bu hastalar fokal tedavi için uygunlarsa, bu tedavi için sadece küçük bir erkek popülasyonu uygun olacaktır. Alternatif olarak, eğer sadece indeks lezyonun tedaviye gereksinimi varsa ve önemsiz hastalık için aktif sürveyans uygunsa, fokal tedavi için aday havuzu dramatik olarak büyüyecektir. Önemsiz prostat kanseri terimi, literatürde bir şekilde indolan, minimal, minüt, düşük hacim ve mikrofokal terimleri arasında değişken olarak kullanılmaktadır (Trpkoy ve ark. 2010). En sık kullanılan terimler "indolan" ve "önemsiz"dir. Ancak, bu ikisinin tanımlamasında çok hafif farklılıklar vardır. İndolan kanser, hastanın yaşam süresine bakılmaksızın, asla klinik olarak belirti vermeyecek tümördür (Ploussard ve ark. 2011). Önemsiz kanser ise, indolan kanserlerin bir alt grubudur ve hastanın yaşı ile komorbiditeleri önemsenmektedir (Ploussard ve ark. 2011). Önemsiz hastalık konsepti, McNeal'in çalışmasını temel almaktadır ve Stamey ve ark. tarafından sunulmuştur. Rastlantısal prostat kanserindeki tümör hacmini 139 sistoprostatektomi örneğinde bildirmişlerdir (Stamey Ta ve ark. 1993). Şu yoruma varmışlardır: 0,5 cm^3 hacimden küçük tümörlerin hastanın yaşamı süresince klinik olarak anlamlı olması olası değildir ve tedavi etmeye gerek yoktur. Epstein ve ark., ardından bu eşik değerini valide etmişlerdir ve önemsiz hastalığı tanımlamada "Epstein" kriterleri en sık kullanılan kriterler olmuştur (Epstein 1994). Önemsiz hastalık şöyle tanımlanmıştır: Gleason Skoru ≤6, organa sınırlı hastalık, <3 pozitif biyopsi odağı, herhangi bir odakta ≤%50 yayılım ve PSA dansitesi <0,15 ng/mL olan prostat kanseri (Epstein 1994, Bastian ve ark. 2004, Epstein ve ark. 1998). Klinik olarak, önemsiz hastalık konsepti, aktif sürveyans için bir köşetaşı olarak sunulmaktadır. Aktif sürveyanstaki düşük riskli prostat kanserli hastalarda 10 yıllık prostat kanserine özgü sağkalım %97'dir (Klotz ve ark, 2010). Bu şunu düşündürtmektedir: Gerçekten de hastalığının önemli olma ihtimali olmayan bir grup prostat kanseri hastası vardır ve bunlar sadece izlenmelidir. Buradaki sıkıntı bu grup hastanın gerçekten tanımlanabilmesidir. Örneğin, Epstein kriterleri sadece son patolojide prostat tümör hacmi <0,5 cm^3 olan kanserleri %78-80 oranında doğru bir şekilde öngörebilmektedir (Ploussard ve ark. 2011). Pek çok diğer yazar, cerrahi zamanında anlamsız hastalığı öngörecek, nomogramlar geliştirmek istemişlerdir ama tamamı vakaların %10-20'sinde yanlış sınıflama yapmışlardır (Makarov ve ark. 2007; Nakanishi ve ark.2007; Chun ve ark. 2008). Bu veriler şunu göstermektedir: Preoperatif değişkenler önemsiz hastalığı tanımlamada yetersizdir. İndeks lezyon hipotezini destekleyen ya da karşı gelen kanıtların toplamı göz önüne alındığında, hangi hastanın fokal tedavi için seçileceği konusunda belirsizlik vardır. Kişinin eldeki literatürü fokal tedavi adayları için nasıl değerlendireceğine bağlı olarak, bu adayların spektrumu gerçekten unifokal hastalığı olanlar-

dan, indeks lezyonu ve önemsiz prostat kanseri satellit lezyonları olanlara kadar uzanmaktadır.

3 Fokal Tedavi Adaylarının Saptanması

Kişinin indeks lezyon hipoteziyle hemfikir olmasına ya da sadece unifokal hastalığın tedavi edilmesine inanmasına bakmaksızın, prostat kanserinin lokalizasyonu, hacmi, uzanımı, multifokalitesi ve biyolojik potansiyelinin karakterizasyonu ile ilgili sınırlamalar bulunmaktadır. Prostat bezindeki sekonder indeks olmayan odakların %80'inin 0,5 mL'den küçük olduğu gerçeği (Villers ve ark. 1992), günümüzdeki görüntüleme tekniklerinin tüm prostat kanseri odaklarını gösterebilmesini olanaksız hale getirmektedir. Bu da, hasta seçiminde, indeks lezyon tanımlamasına ve başka bir yerde önemli hastalık olmamasına odaklanmayı daha gerçekçi hale getirmektedir. Bu biyolojik tek odaklı tümör konsepti Bostwickve ark. tarafından birleştirilmiş, fokal tedavide hasta seçiminde önemli bir konsepttir (Bostwick ve ark. 2006).Biyolojik olarak ünifokal hastalığa sahip olabileceği hasta oranı literatürde %50-65 aralığında varsayılmaktadır (Karavitakis ve ark. 2012; Bott ve ark. 2010).

Biyolojik olarak unifokal lezyonları olan hastaların saptanması için ideal yolu bulmak yoğun bir araştırma alanıdır. En büyük tartışma, hastalığın gerçek uzanımını hassas ve detaylı olarak haritalandıracak ideal biyopsi metodu noktasında odaklanmaktadır. Sistematik sekstant biyopsi metodu, hastalığın uzanımını ve önemini saptamada zayıf bir araçtır (Noguchi ve ark. 2001). Diğerleri unilateral prostat kanserini öngörmede sekstant ve 12 kor uzanımlı biyopsi stratejilerini araştırmışlardır. Daha fazla kor almak, unilateral hastalığı öngörmede tanısal keskinliği geliştirmektedir (%49'a karşın %59, p<0,05) ancak, bu teknik de ideal değildir (Tsivaian ve ark. 2010). Onik ve ark., bir adım öteye gitmiş ve transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biyopsilerle biyopsi ile kanıtlanmış unilateral prostat kanseri olan 180 hastanın, biyopsi sonuçlarını transperineal haritalama (TPM,Transperineal mapping) yaklaşımını kullanarak karşılaştırmışlardır (Onik ev ark. 2009). Haritalama, TRUS kılavuzluğunda, brakiterapi gridi ile yapılmış ve biyopsiler prostat boyunca her 5 mm de bir alınmıştır. Başlangıç TRUS'larında (ortalama 13,9) ≥10 kor alınan ve unilateral hastalık olduğu düşünülen 84 hastada gerçekte %60 oranında bilateral hastalık saptanmıştır. Düşük riskli hastalığı olduğu düşünülen 100 hastanın %26'sında Gleason skoru ≥7'ye yükselmiş ve unilateral hastalığı olduğu düşünülen %50 hastada gerçekte bilateral hastalık saptanmıştır. Bu sonuçlar şunu göstermektedir: TPM biyopsileri hastalığın yayılımını tanımlamakta yüksek kesinliğe sahiptir.

TPM biyopsilerinin günümüzde tüm hastalıkları saptamak için en kesin metod olmasına rağmen, farklı biyopsi teknikleri için önemli kanseri saptama şanslarını karşılaştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bilgisayarlı simülasyon modellemesi, klinik olarak önemli hastalığı bulmaya yönelik ideal biyopsi yöntemini belirlemek için bir görüş sağlayabilir. Bununla ilgili bir çalışmada radikal sistoprostatektomi ile elde edilen 96 prostatta modelleme yapılmıştır. 12 kor transrektal, 14 kor transrektal ve TPM biyopsilerinin klinik olarak çnemli hastalığı bulmakta ne kadar iyi olduklarını simüle etmişlerdir (Gleason skoru ≥7 ve/veya lezyon hacmi ≥0,5 mL) (Lecornet ve ark. 2012). Klinik olarak önemli hastalığı saptamak ya da ekarte etmek için, alıcının opere ettiği eğri analizi (Receiver operated curve analysis); 15 ve 10 mm random lokalizasyon hatası ile 12 kor transrektal biyopsiler, 14 kor transrektal biyopsiler ve 5 mm örnekleme kullanan TPM için 0,69, 0,75, 0,82 ve 0,91'dir. Tüm biyopsi yaklaşımları klinik olarak önemli hastaları kaçırmıştır, ancak, TPM biyopsilerinde sadece %1 iken diğer transrektal yaklaşımlarda%5-15 oranında olmuştur. Bu, TPM biyopsilerinin klinik olarak önemli hastalığı saptamakta ideal metod olduğuna işaret etmektedir. Benzer bir simülasyon tipi radikal prostatektomi örneklerinde yapılmıştır. Beş farklı biyopsi tekniği transperineal biyopsi ile karşılaştırılmıştır. TRUS biyopsi, ≥0,2 mL ve ≥0,5 mL lezyonların %30-40'ını kaçırırken, TPM biyopsisi bu lezyonların sadece %5'ini kaçırmıştır (Hu ve ark. 2012).

TPM biyopsisi, klinik olarak önemli hastalığı saptamada en kesin yol olmakla beraber, pahalıdır, hantaldır, invazivdir (yukarıdaki Onik çalışması 50 kor almıştır) ve komplikasyonları vardır. MRI görüntülemesindeki iyileşmeler ve özellikle multi parametrik MRI (mp-MRI) görüntüleme yöntemleri, mp-MRI ile hedeflenen biyopsiler TPM biyopsinin etkinliğine rakip olabileceği savunmasını ortaya çıkarmıştır.

3T MR kullanılarak çekilen difüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR spektroskopi ve dinamik kontrastlı MR içeren ve birebir histopatolojik korelasyon yapılan bir çalışmada, mp-MRI'ın prostat kanseri saptamadaki pozitif prediktif değeri, tüm prostat, periferal zon ve santral gland için sırasıyla %98, 98 ve 100 olarak bulmuştur (Turkbey ve ark. 2011). Çapı 5 mm'den büyük ve Gleason skoru 7'den yüksek tümörlerde daha yüksek sensitivite gözlenmiştir. Tüm 4 sekans da kullanıldığında, periferal zonda prostat kanseri saptama pozitif prediktif değeri %98'dir ve T2 W MRI'ın tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksektir (pozitif prediktif değer %69). Negatif prediktif değer (%83-90), farklı sekanslar için bir şekilde benzerdir ve tüm 4 sekansın kullanımıyla iyileşmemiştir. Bu sonuçlar şunu göstermektedir: mpMRI prostat kanser lezyonlarını saptamakta yüksek sensitiviteye sahiptir ama 5 mm çaptan büyük lezyonları saptamakta en iyidir.

Mp-MRI ile güvenilir bir şekilde karakterize etmek için çok küçük olan lezyonların çok az öneme sahip oldukları görülmektedir. Bir çalışmada, mp-MRI da düşük şüpheli prostat lezyonları olan 125 hastalık bir grupta, standard 12 kor TRUS biyopsi sonrasında spesifik hedef lezyonlara TRUS/MRI füzyon biyopsisi uygulanmıştır (Yerram ve ark. 2012). TRUS/MR füzyon biyopsisinde 77 hastada (%62) hiç kan-

ser saptanmamıştır, 38'inde Gleason 6 ve 10' unda Gleason 7 (3+4) saptanmıştır. Gleason 4+3 ve daha yüksek vaka saptanmamıştır. 15 hastaya prostatektomi uygulanmış ve hiçbirisi yüksek riskli prostat kanseri grubuna yükselmemiştir. Toplamda, %88'inde ya hiç kanser saptanmamış ya da klinik olarak önemsiz kanser saptanmıştır. Bu veriler şunu göstermektedir: mpMRI, yüksek riskli hastalık taşıma olasılığı olmayan düşük riskli hastaları saptayabilmektedir.

Hastalığın uzanımını haritalandırmak için en geçerli yöntemin TPM biyopsisi olduğu göz önüne alınarak, 182 erkekte, bu teknik ile transperineal mp-MRI ile hedeflenmiş biyopsileri karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır. Buradaki amaç, klinik olarak önemli prostat kanserini saptamakta farklarının olup olmadığını araştırmaktır (maksimum kanser kor uzunluğu ≥4 mm ve/veya Gleason skoru ≥ 3+4). TPM biyopsileri için medyan 30 kor alınırken, MRI-hedeflenmiş yaklaşımda 5 kor alınmıştır. İki biyopsi metodu arasındaki klinik olarak önemli kanser bulma oranları benzer bulunmuştur. Ancak, klinik olarak önemsiz kanser bulma oranı TPM biyopsilerinde, MRI hedefli olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (%17'ye karşın %9,3). Bu sonuçlar şunu göstermektedir: Hedeflenmiş bir yaklaşım ile, klinik olarak önemli prostat kanseri saptama oranları umut verici olmaklar beraber, daha ileri çalışmalar gereklidir. Çünkü, bu seride vakaların %16'sında hedeflenmiş biyopside önemsiz olarak değerlendirilen kanserler, transperineal biyopsilerde klinik olarak önemli kanser olarak değerlendirilmiştir (Kasivisvanathan ve ark. 2013).

Başka bir yaklaşımda, biyopsi öncesi, difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi içeren, mp-MRI çekimi sonrasında 14 kor biyopsi yapılmıştır (8 transperineal ve 6 transrektal) (Matsuoka ve ark. 2012). Ardından 135 hastaya radikal prostatektomi uygulanmıştır. Hastaları şu gruplara bölmüşlerdir: kanserli olmayan loblar, indolan kanserli loblar ve önemli kanserli loblar. İndolan şöyle tanımlanmıştır: <0,5 cm^3 ve GS ≤3+4. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve prostat biyopsisinin, önemli kanser bulunan lobları saptamaktaki negatif prediktif değeri %96 olarak saptanmıştır.

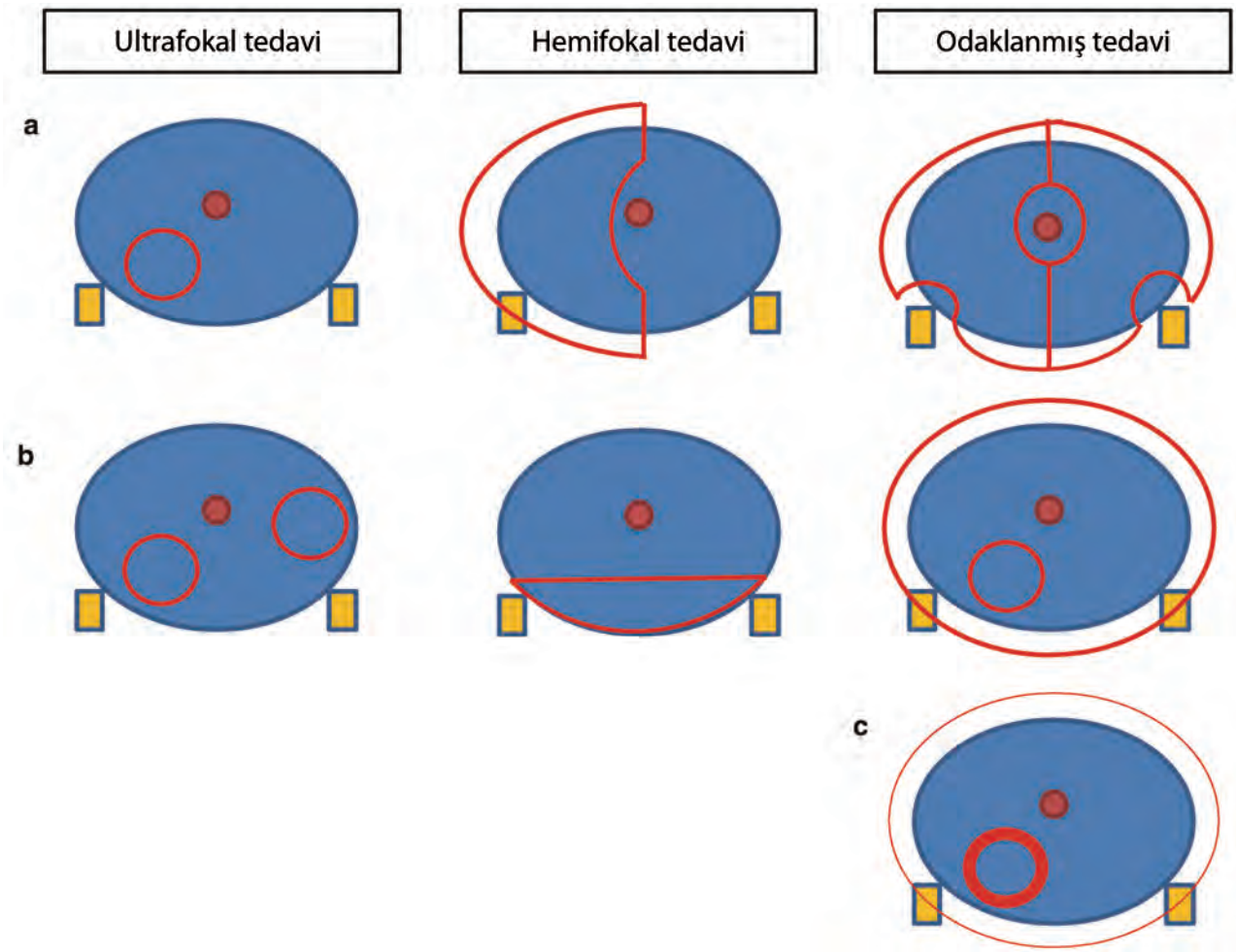
mp-MRI-hedeflenmiş görüntüleme tekniği gelişmektedir ve bu tekniğin daha fazla gelişmesi ile TPM ye rakip olacaktır. O zamana kadar, TPM biyopsileri hala hastalığın tam uzanımını göstermekte altın standart olarak kalacaktır.

4 Radyoterapi ile uygulanan Fokal Tedavi İle İlgili Teknik Konular

Fokal tedaviyi uygulamak için birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır: Yüksek intensite frekanslı ultrason (HIFU), kriyoablasyon, lazer terapisi, fotodinamik terapi ve radyoterapi. Radyoterapi dışı tekniklerle ilgili gelişen bir literatür bulunmaktadır ama radyasyon temelli olanları ile ilgili yayınlar oldukça azdır. Fokal tedavinin farklı tipleri için önerilmiş tanımlar, yakın zamanda düşük doz hızında fokal brakiterapi konsensusunda sunulmuştur (Langley ve ark. 2012). Üç tip fokal brakiterapi önerilmiştir: (1) ultra-fokal (indeks lezyon artı marjin tedavisi) (2) hemi-fokal (glandın yarısının tedavisi) ve (3) odaklanmış tedavi (etkilenen yarı-glanda tam doz ama karşı taraftaki glanda azaltılmış doz) (Şekil 1). Hedeflerin konturlanması için tanımlamalar da yapılmıştır: F-GTV gross olarak görülen ya da klinik olarak gösterilebilen hastalık, F-CTV, FGTV artı klinik olarak önemsiz hastalık için emniyet payı, F-PTV, F-CTV ile beraber görüntü rejistrasyonu ve tedavinin uygulanması sırasındaki belirsizliklerin kompansasyonu için verilen marjini içermektedir. Marjin miktarları için öneride bulunulmamıştır. Turkbey ve arkadaşları, 135 hastada, mp-MRI'daki indeks lezyonların büyüklükleri ile prostatektomi örneklerindeki gerçek büyüklüklerini korele etmişlerdir (Turkbey ve ark. 2012). MRI tümör hacmi, patolojiye göre, lezyonun büyüklüğünü ortalama %7 daha büyük göstermektedir ve hacim korelasyonu >0,5 cm^3 lezyonlar için en iyi bulunmuştur. Bu çalışmanın önemli bir sınırlaması, üniversal küçültme faktörü kullanılmış olmasıdır. Prosedür öncesi MRI ve MRI-kılavuzluğundaki prosedürler arasındaki görüntü rejistrasyon hatası 1,3 mm civarında bildirilmiştir. Ancak, TRUS ile MRI arasındaki bu değer miktar daha yüksektir: 2,4 mm (Hu ve ark. 2012; Fedorov ve ark 2012).

Yaklaşıma bakılmaksızın (ultra-fokal, hemi-fokal, odaklı), zamanda dikkate alınması gereken teknik konular da bulunmaktadır. Hemi-fokal yaklaşım, ne TRUS/MRI füzyonu ne de MRI-temelli brakiterapi seed/kateter uygulamasını içermektedir. Üretra, bir foley kateter ve havalandırılmış jel ile net olarak tanımlanıp orta hattı belirlediğinde, hedef yeteri kadar kapsanabilir. Diğer yandan, eğer hemifokal teknikle sadece periferal zona implantasyon düşünülüyorsa; sadece ultrason kullanmak büyük olasılıkla yeterli olmayacaktır. Diğer daha ultra-fokal yaklaşımlar ise, hedefin yetersiz içerilmesi açısından daha da risklidir ve TRUS/MRI füzyonu ya da MRI temelli yaklaşımlar uygulanmalıdır. Gerçekten de, fokal tedavide radyoterapinin dezavantajı, doku destrüksiyonu ile ilgili gerçek zamanlı bir geri bildirim yoktur.

Fokal tedavi için mp-MRI temelli hedeflerin tanımlanması ile ilgili ayrıca tartışmalar bulunmaktadır: mp-MRI, lezyonu, vakaların yaklaşık %84' ünde göstermektedir (NCCN'e göre düşük, orta ve yüksek riskli hastalıkta, %68, 89 ve 100'ü) (Kamrava ve ark. 2013). Bu da düşük riskli hastaların %30'unun ultra-fokal yaklaşım için tanımlanabilir bir hedefe sahip olmayacakları anlamına gelmektedir. Hastalar bir lezyona sahip olduğunda, hala biyopsi yapılmasına gerek vardır ve kanser olduğu varsayılamaz. Hedef lezyonlar için kanser şüphesinin stratifikasyonunda Avrupa Üroradyoloji Derneği'nin (European Society of Uroradiology) kılavuzlarının modifiye bir versiyonu kullanılmaktadır. TRUS/MRI füzyon biyopsilerine dayanılarak, kanser şüphe skoru 5 olan hastaların prostat kanseri olma şansı %94' dür. Ancak, düşük riskli hastaların sadece %29'u 4-5 skora sahiptir (Kamvara ve ark. 2013; Sonn ve

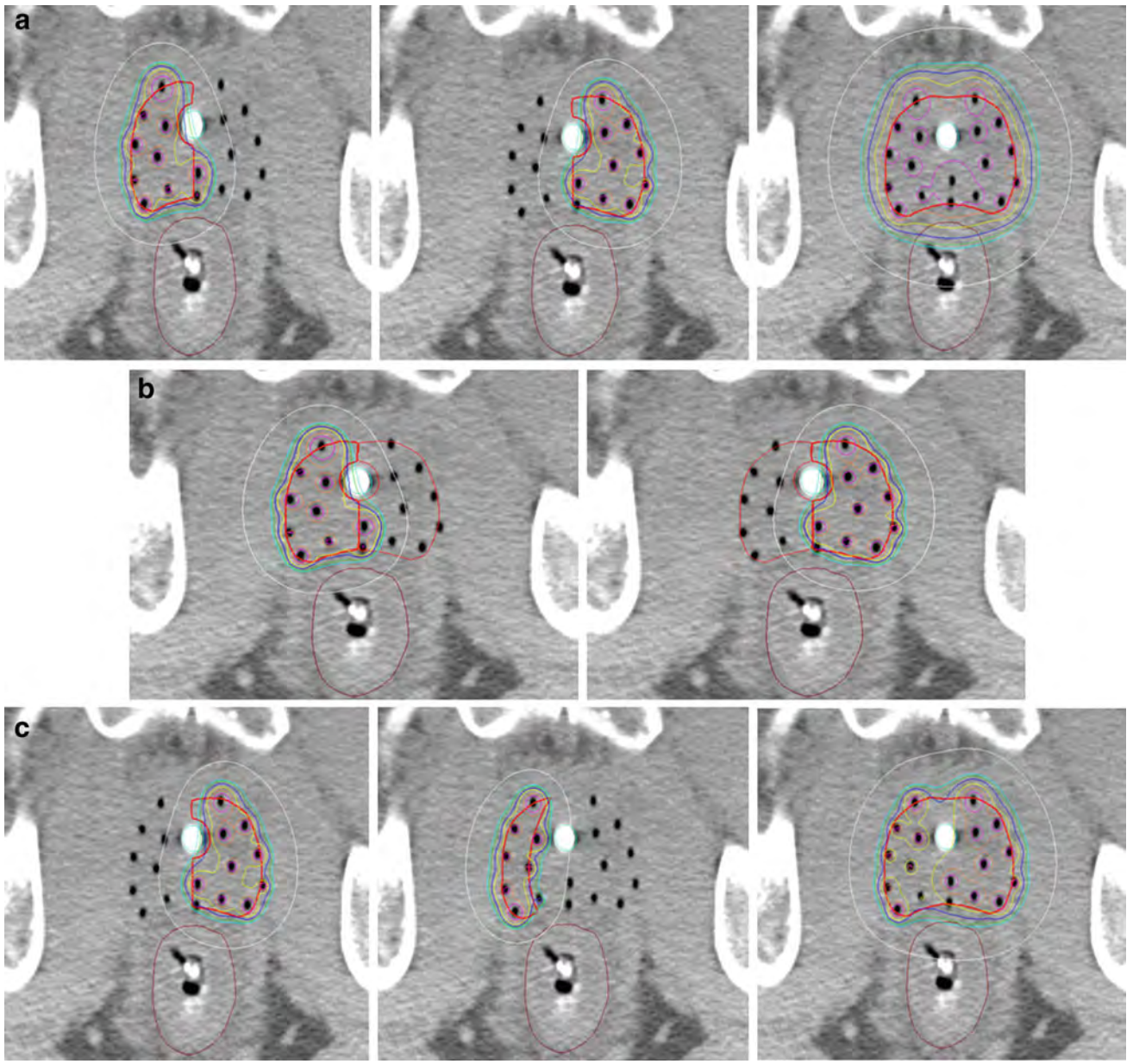


Şekil 1 Fokal tedavinin farklı tiplerinden örnekler. Ultra-fokal tedavi a spesifik hedef lezyonun ya da b çoklu hedef lezyonların bir sınırla tedavi edilmesidir. Hemi-fokal tedavi, a üretranın orta hat olarak kullanıldığı glandın yarısının ya da b prostat bezinin bazı bölümlerinin tedavi edilmesidir. Odaklanmış tedavi, prostat bezinin parçalarının farklı olarak tedavi edilmesidir. Bunun örnekleri arasında, a üretra ve nörovasküler demeti koruyarak prostat bezine tam doz verilmesi b prostat bezine tam doz verilip hedef lezyona bir boost verilmesi ve c hedef lezyona tam doz verilip tüm prostat bezine tam dozdan daha az doz verilmesi bulunmaktadır. Mavi daire: prostat bezi, kırmızı açık daireler: tedavi hedefi, portakal dikdörtgen: nörovasküler demet.

ark. 2013). Böylece, hedef lezyonu olmayan ya da düşük şüpheli lezyonu olan pek çok düşük riskli hasta bulunmaktadır. MRI hedef lezyonlarının barizliğinde hormon tedavisinin etkisi ayrıca değerlendirilmelidir. Çünkü, hormonlar hedeflerin görüntüsünü değiştirebilir (Groenendaal ve ark. 2012).

Fokal tedavi için en iyi radyoterapi tekniği de (düşük doz hızlı seedler, yüksek doz hızlı brakiterapi, stereotaktik vücut radyoterapisi, yoğunluk ayarlı proton terapisi) bilinmemektedir. Düşük doz hızı yaklaşımını kullanırken, yukarıda bahsedilen konsensus, ideal olarak, TRUS ile birlikte mp-MRI'ı da içeren yeniden planlanmış yaklaşımı önermektedir. Gerçek zamanlı intraoperatif doz planlaması da ayrıca idealdir. ^{125}I,^{103}Pd ve ^{131}Cs arasında karar verirken,^{125}I'nın en uygun karakteristik özelliklere sahip olduğu fark edilmiştir. Periferde telli ya da bağlantılı seedler önerilirken, daha fazla fleksibiliteyi sağlayabilmek için merkezde gevşek seedler önerilmektedir. Daha düşük seed aktivitesi de (yaklaşık 0,5 U), seedlerin beraber daha yakın yerleşimini sağladığı için ayrıca avantajlı görülmektedir.

Diğer radyoterapi teknikleri için bir konsensus kılavuzu bulunmamaktadır. Ancak, bütün gland ile glandın yarısına verilen standart yüksek doz hızında brakiterapide doz düşme mesafesini araştıran, dozimetrik bir yayın bulunmaktadır (Kamvara ve ark. 2013) (Şekil 2). 10 tüm gland yüksek doz hızında prostat implantı, 10 tüm gland ve 20 yarım gland (sol ve sağı içeren) tedavi planı oluşturmak için kullanılmıştır. Burada Inverse Planning Simulation Annealing, Oncentra Masterplan (Nucletron) ile uygulanmıştır. Yarı-gland kontürü, tüm gland kontürünün bir modifikasyonudur ve burada hacmi sağ ve sol hemi-gland olarak bölmek için üretra kullanılmıştır. Hemi-gland tedavisi D_{ave}'ı, rektum, mesane



Şekil 2 Yüksek doz brakiterapi ile hemi-gland tedavisinde izodoz dağılımının örnekleri (mavi = %100, sarı = %110, beyaz = %50). Bu görüntüler, yüksek doz hızında brakiterapi implantlarının aksiyel kesitleridir. Tüm prostat bezi kontürü sağ ve sol hemi-gland kontürlerine ayrılmış ve üretra orta hat olarak kullanılmıştır. Şekil 2a' da sağ hemi-gland tedavisinin izodoz dağılımı, sol hemigland tedavisi ve sağ ve sol hemi-gland planlarının toplamı gösterilmektedir. Bu da iki hemi-gland planlarının eklenmesinin normal dokularda aşırı doz yarattığını göstermektedir. Şekil 2b, sağ ve sol hemi-gland tedavisinden kontralateral hemiglande "düşüşün" uzanımını göstermektedir. Şekil 2c' de ise, sol hemi-gland tedavi örneği, kontralateral başarısızlık durumundaki uyumlu alan ve risk altındaki organlara kabul edilebilir dozları gösteren iki planın toplamı gösterilmektedir.

ve uretrada %7,0, 5,9 ve 16,3 farkla azaltmıştır. Radyoterapide, diğer ablatif teknolojilerde doğru olmayan başka bir dozimetrik değerlendirme şu gerçeğe dayanmaktadır: radyoterapinin dozu hedefin dışında hemen düşmemektedir. Eğer önemsiz hastalık bu "spill dozu" bölgesine düşerse ve bu doz önemsiz hastalığı tedavi etmekte yeterliyse avantajlı olabilir. Yukarıda bahsedilen HDR dozimetri çalışmasında, "spill doz" bir vaka için belirlenmiştir ve kontralateral glande olan V_{50} %40 olarak belirlenmiştir (Kamrava ve ark. 2013). Bu şu anlama gelmektedir: Eğer birisi kontralateral hemi-glandı tekrar tedavi edecekse, orijinal plan ve tekrar planın dozlarının toplamı risk altındaki organlarda fazla doza yol açabilir (Kamvara ve ark.2013) Güncel doz sınırlamalarını sağlamak için, modifiye doz ile beraber modifiye bir kontür gerekli-

dir (Kamvara ve ark. 2013). Bu dozimetrik çalışmada ortaya konan örnekte, tedaviyi takiben oluşan prostat deformasyonu ve hacim değişiklikleri tartışılmamıştır ve başlangıçtaki implant ile tekrar tedavi dozlarının birleştirilmesi gerçekte kesinlikle daha komplike olacaktır.

5 Fokal Tedavinin Klinik Sonuçları

Fokal tedavi ile ilgili klinik veriler giderek artmaktadır. Eldeki literatürden kesin sonuçlar çıkarmak zordur. Çalışmalar; katılım ve araştırma kriterleri, tedavi tekniği, son noktalar, başarısızlığın tanımı, tedavi sonrası değerlendirme protokolleri ve toksisite ölçümleri açısından farklılık göstermektedir. Ancak, halen bulunan literatürden büyük oranda bir kavrayış sağlanabilir. Fokal tedaviyi inceleyen ve günümüze kadar yapılan en büyük çalışma yakın zamanda Nguyen ve arkadaşları tarafından güncellenmiştir (Nguyen ve ark. 2012). Toplam 318 hasta, sadece periferal zona yönelik, intraoperatif MRI kılavuzluğunda düşük doz hızında brakiterapi, ^{125}I (minimal doz 137 Gy) kullanılarak tedavi edilmiştir. Giriş kriterleri şunlardır. T1c, PSA <15 ng/mL ve biyopsi Gleason skoru 3+4 ya da daha düşük. Hastaların %88'inde Gleason skoru 3+3 olarak saptanmıştır ve hastaların %83'ü düşük risklidir. Toplam 5,1 yıllık ortanca takiple, hastaların %91,5'inde nadir +2 ile PSA kontrolü varken, bu değer 8 yılda %78,1'dir. Düşük riskli hastalar için PSA nadir +2 değeri 5. ve 8. yıllarda %95,1 ve %80,4 olarak saptanmış ve bu oran nadir+2 ve PSA hızı >0,75 mg/mL/yıl bir arada olduğunda %95,6 ve %90'a ulaşmıştır. Orta derece riskli hastalarda PSA başarısızlığından bağımsız sağkalım 5 yılda %73 ve 8 yılda %66,4 olarak saptanmıştır. Nadir +2 tanımında başarısız olunan 36 hastalık kohorta bakıldığında, PSA velositesi >0,75 ng/mL/yıl olan 16/22 hastada, MRI'da görülen şüpheli lezyon lokal nüks için biyopsi pozitif olarak saptanmıştır (5 tanesinde Gleason 3+3, 2 tanesinde Gleason 3+4,2 tanesinde Gleason 4+3, 1tanesinde Gleason 4+4, 1 tanesinde Gleason 3+5 ve 2 tanesinde Gleason 4+5) . Nadir +2 başarısızlık olan ama PSA velositesi <0,75 ng/mL/yıl olan 10 hasta içinde, sadece 2 tanesinde MRI da şüpheli lezyon gözlenmiştir. Her ikisinde de 12 kor biyopsi uygulanmış ve bir tanesinde Gleason skoru 3+3=6 hastalık saptanmıştır. Bu verilere bakılarak, nadir +2 ile beraber PSA velositesi >0,75 ng/mL/yıl, tüm glandın tedavi edilmediği durumlarda başarısızlığı daha iyi öngörmektedir. Bu durum kanıta dayalı bir kılavuzluk sağlarken, parsiyel gland tedavisi sonrası PSA kinetikleri çok iyi anlaşılmamıştır. Parsiyel gland tedavisi sonrası PSA değişikliklerini anlamaktaki sınırlı bilgimiz, ideal takip ve başarısızlığın tanımının yapılmasında bir engel olarak bulunmaktadır.

Diğer radyoterapi ile fokal tedavi yaklaşımları, üretrayı daha odaklanmış tedavi yaklaşımı ile korumak için yoğunluk ayarlı radyoterapiyi kullanmaktadır. NCCN düşük riskli hastalarda, üretra koruyucu tedavi ile standart tüm gland tedavisini karşılaştıran randomize faz III bir çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır (Vainshtein ve ark 2012). Üretra koruyucu planlar için preskripsiyon dozu 75,6 Gy'dir ve ortalama proksimal ve distal üretra dozları sırasıyla 65Gy ve 74Gy ile sınırlandırılmıştır. Hastalarda, MRI'da görülen prostatik üretra içinde 5 mm sınırları içinde bir lezyon bulunmaması şartı aranmıştır. Primer son nokta, Expanded Prostate Cancer Index (Uzatılmış Prostat Kanser Indeksi- EPIC) anket formunu kullanarak saptanan 3. ayda yaşam kalitesindeki üriner sağlık ile ilişkili değişikliklerdir. Toplam 16 hasta randomize edilmiştir ve çalışma sonunda 3. ay sonunda EPIC üriner sağlık yaşam kalitesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Ortanca 4,7 yıllık takip sonrasında, üretra koruyucu grupta 3 hastada PSA başarısızlığı olmuş ama standart tedavi grubunda hiç olmamıştır. PSA başarısızlığı olan bu üç hastanın ikisinde, orjinal hastalığın kontralateral kısmında biyopsi ile kanıtlanmış lokal başarısızlık saptanmıştır. Multiparametrik sekans kullanılmayan 1.5T MRI'n bu hastaların bazılarını olduğundan daha düşük bir evrede göstermiş olması mümkündür.

Radyoterapi dışında, bir takım önemli fokal tedavi çalışmaları bulunmaktadır. HIFU ve kriyoablasyon en iyi geliştirilmiş tekniklerdir. Ancak, pek çok diğer teknik de ortaya çıkmaktadır (Bozzini ve ark. 2013). En önemli radyoterapi dışı veri Birleşik Krallık'tan gelmiştir ve HIFU kullanımına odaklanmıştır (Ahmed ve ark. 2011). Düşük ya da orta derece riskli hastalığı olan erkeklerde (PSA ≤15, Gleason skoru ≤4+3, evre ≤T2b) bir faz I/II çalışma yürütmüşlerdir. Hastalarda, TRUS rehberliğinde biyopsi, mp-MRI ve TPM biyopsilerinde tek taraflı hastalık olma şartı aranmıştır. Orta-glandı tanımlayan üretra ile hemi-gland tedavisi Sonablate 500 kullanılarak uygulanmıştır. Çalışma, tedavi sonrasındaki 12 ayda fokal tedavinin erektil disfonksiyon riskini anlamlı olarak düşürüp düşürmeyeceğini görmek amacı ile de güçlendirilmiştir. Toplam 20 hasta dahil edilmiştir ve %75'inde D'Amico'ya göre orta derecede riskli hastalık bulunmaktadır. 6. ayda mp-MRI, 2 hastada tedavi edilen lobda rezidiv kanser göstermiştir. Ancak, tedavi edilmeyen lobda herhangi bir şüpheli lezyon göstermemiştir. 3 ayda %80 oranında PSA düşüşü gözlenmiş ve bu 12. ayda da devam etmiştir (7,3'e karşın 1,5 ng/mL). 6. ayda pozitif mp-MRI olan 2 hastaya biyopsi yapılmıştır. Her ikisinde de 1 mm'lik düşük hacimli hastalık saptanmıştır. 4 biyopsinin 1'inde ve 5 biyopsinin 1'inde Gleason 3+3 saptanmıştır. Bir hasta aktif sürveyansı seçmiştir ve diğeri HIFU ile yeniden tedavi edilmiştir. Hastaların %89'u pedsiz, kaçırmasız kontinansa ve ilişki için yeterli ereksiyona ulaşmıştır. Bu grup ultra fokal HIFU yaklaşımının kullanıldığı ilk çalışma olarak yayınlanmıştır (Ahmed ve ark. 2012). Düşük riskli hastalar (PSA ≤15, Gleason skoru ≤ 4+3, evre ≤T2a) dahil edilmiş ve 1.5 T mp-MRI kullanılarak incelenmiş ve transperineal template haritalamalı biyopsiler yapıl-

mıştır. Ablativ bölgenin köşeleri; bir nörovasküler demetten en az 10 ya da eğer hastalık bilateralse her iki nörovasküler demetten 5 mm uzakta olmalıdır. Tedavi edilmeyen bölgelerde histolojik olarak prostat kanseri olmamalıdır. Maksimum iki bölge, en az 3-5 mm marjin ile tedavi edilebilir. Primer sonlanım noktaları, fizibilite, hasta kabul edilebilirliliği ve yan etki profilidir. İkincil sonlanım noktaları ise kanser kontrolünün histolojik ve görüntüleme ölçümleridir. 41 erkeğin, %49' una unilateral bir bölge ablasyonu, %37' sine bilateral iki bölge ablasyonu ve %15'ine orta hat bir bölge ablasyonu uygulanmıştır. Başlangıçtaki ortanca PSA düzeyi 6,6 ng/mL'dir ve 12 aylık takipte 1,9 ng/mL olmuştur. 39 hastada 6.ayda ortalama 6 korlu biyopsi uygulanmıştır. Dokuz hastada, 6. aydaki mp-MRI, tedavi edilen alanlarda rezidiv kanser göstermiştir ve yedisinde biyopsi ile konfirme edilmiştir. İki erkekte negatif mp-MRI saptanmış ama biyopsiler pozitif gelmiştir. Her ikisinde de klinik olarak önemsiz hastalık saptanmıştır. Pozitif biyopsi olan erkeklerden beşi aktif sürveyansı seçmiştir ve dördü ise HIFU ile tekrar tedaviyi tercih etmiştir. Başlangıç fonksiyonu iyi olan 31 erkekten %84' ü kaçırmasız, pedsiz ve ilişkiye girebilecek yeterli ereksiyonlu kalmıştır ve 12 ayda mp-MRI' da klinik olarak önemli hastalık saptanmamıştır. Kriyoterapi, bir başka sık kullanılan fokal tedavi tekniğidir ve bu yöntemle tedavi edilenlerden oluşan en geniş kohort Cryo On-Line Database (COLD) kayıtlarından elde edilmiştir (Ward ve Jones, 2012). Toplam 1160 hastada glandın bir bölümüne fokal tedavi uygulanmıştır (%47 düşük riskli ve %41 orta derecede riskli). 36. aydaki biyokimyasal kontrol (eski ASTRO tanımı) %75,7'dir. Bu değer, tüm gland kriyoterapisi ile tedavi edilen ve %75,1 olan biyokimyasal nükssüz sağkalım oranları ile benzerdir. Fokal tedaviye karşı tüm gland kriyoterapi grubunda toksisite oranları benzer ya da çok az daha iyidir: üriner inkontinans %1,6'ya karşın 3.1, yeni başlangıçlı erektil disfonksiyon %41,9'a karşın 67,6, rektoüretral fistül %0,1'e 0,4, üriner retansiyon %1,2'ye 1,6. Bu verilerden elde edilen kesin sonuç sınırlıdır. Çünkü hastaların tedavi edilmesinde tanımlanmış kriterler bulunmamaktadır.

Radyasyon, HIFU ve kriyoterapinin hepsi de fokal tedavi için kullanılabilecek yöntemlerdir. Bir yöntemin diğerine üstünlüğünün olup olmadığı bilinmemektedir ve her bir yöntemin ideal olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6 Sonuç

Prostat kanserinde fokal tedavi, prostat kanserinin aşırı tedavisine karşı ortaya çıkan bir tedavi opsiyonudur. Bu yaklaşımın hedefi, akut ve geç dönem morbiditeleri azaltırken benzer tümör kontrolü sağlamaktır. Başlangıç verileri ümit vericidir. Ancak, standart yaklaşım haline gelmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Fokal tedavi ile ilgilenen hastalar çok iyi tasarlanmış klinik çalışmalara dahil edilmelidirler ki bu tedavi yaklaşımı ile ilgili kesin yorumlar yapılabilsin.

Kaynaklar

Ahmed HU (2009) The index lesion and the origin of prostate cancer. N Engl J Med 361(17):1704–1706

Ahmed HU et al (2011) Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. J Urol 185(4):1246–1255

Ahmed HU et al (2012) Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. Lancet Oncol 13(6):622–632

Arakawa A et al (1995) High grade prostatic intraepithelial neoplasia in prostates removed following irradiation failure in the treatment of prostatic adenocarcinoma. Pathol Res Pract 191(9):868–872

Arrayeh E et al (2012) Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. Int J Radiat Oncol Biol Physics 82(5):787–e793

Bastian PJ et al (2004) Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. Cancer 101(9):2001–2005

Bostwick DG et al (2007) Group consensus reports from the consensus conference on focal treatment of prostatic carcinoma, celebration, florida, February 24, 2006. Urology 70(6, Supplement 1):S42–S44

Bozzini G et al (2013) Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. Urol Oncol Semin Original Invest 31:155–167

Bott SRJ et al (2010) The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. BJU International 106(11):1607–1611

Cellini N et al (2002) Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Physics 53(3): 595–599

Cheng L et al (1999) Prevalence and distribution of prostatic Intraepithelial neoplasia in Salvage radical prostatectomy specimens after radiation therapy. Am Jo Surg Pathol 23(7):803

Chun FKH et al (2008) Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. Cancer 113(4):701–709

Djavan BSM, Bursa B, Basharkhah A, Simak R, Marberger M (1999) Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. Tech Urol 5(3):139–142

EpsteinJI CD, Sokoll LJ, Wlash PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB (1998) Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol 160(6 Pt 2): 2407–2411

Epstein JI (2011) Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. J Urol 186(3): 790–797

Epstein Ji WPCCMBCB (1994) PAthologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage t1 c) prostate cancer. J Am Med Assoc 271(5):368–374

Fedorov A et al (2012) Image registration for targeted MRI-guided transperineal prostate biopsy. J Magn Reson Imaging 36(4): 987–992

Gburek BM et al (1997) Chromosomal anomalies in stage D1 prostate adenocarcinoma primary tumors and lymph node metastases detected by Fluorescence in situ hybridization. J Urol 157(1): 223–227

Groenendaal G et al (2012) The effect of hormonal treatment on conspicuity of prostate cancer: implications for focal boosting radiotherapy. Radiother Oncol 103(2):233–238

Grimm P et al (2012) 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 109:22–29

Hu Y et al (2012a) A biopsy simulation study to assess the accuracy of several transrectal ultrasonography (TRUS)-biopsy strategies compared with template prostate mapping biopsies in patients who have undergone radical prostatectomy. BJU Int 110(6):812–820

Hu Y et al (2012b) MR to ultrasound registration for image-guided prostate interventions. Med Image Anal 16(3):687–703

Kamrava M C.M, Kayode O, Wang J, Marks L, Kupelian P, Steinberg M, Park S, Demanes D (2013) Focal high-dose-rate brachytherapy: a dosimetric comparison of hemi-gland versus conventional whole-gland treatment brachytherapy. Brachytherapy 86(5):819–821

Kamrava M, M.S, Banergee R, Raman S, Marks L, Demanes D, Margolis D (2013) Evaluating the utility of a multi-parametric MRI based cancer suspicion score in defining brachytherapy focal therapy targets for prostate cancer. In: Proceedings of the American Brachytherapy society 2013 Annual Meeting

Karavitakis M et al (2011) Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis 14(1):46–52

Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH (2012) Anatomically versus biologically unifocal prostate cancer: a pathological evaluation in the context of focal therapy. Ther Adv Urol 4(4):155–160

Kasivisvanathan V et al (2013) Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. J Urology 189(3):860–866

Klotz L et al (2010) Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol 28(1):126–131

Langley S et al (2012) Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. BJU Int 109:7–16

Lecornet E et al (2012) The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. J Urol 188(3):974–980

Liu W et al (2009) Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. Nat Med 15(5):559–565

Makarov DV et al (2007) Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy gleason score (partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology 69(6):1095–1101

Matsuoka Y et al (2012) Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiablative focal therapy. Eur Urol Oct 16. pii: S0302-2838(12)01229-8

Mehra R et al (2008) Characterization of TMPRSS2-ETS gene aberrations in androgen-independent metastatic prostate cancer. Cancer Res 68(10):3584–3590

Miller GJ, Cygan JM (1994) Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and cpsule penetration. J Urol 152(5 Pt 2):1709–1713

Mouraviev V et al (2007) Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. Cancer 110(4):906–910

Nakanishi H et al (2007) A nomogram for predicting low-volume/low-grade prostate cancer. Cancer 110(11):2441–2447

Nguyen PL et al (2012) Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer: implications for focal therapy. J Urol 188(4): 1151–1156

Noguchi M et al (2001) Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. J Urol 166(1):104–110

Onik G, Miessau M, Bostwick DG (2009) Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. J Clin Oncol 27(26):4321–4326

Ploussard G et al (2011) The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. Eur Urol 60(2):291–303

Pucar D (2007) et al., Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. Int J Radiat Oncol Biol Physics 69(1):62–69

Rice KR et al (2009) Clinicopathological behavior of single focus prostate adenocarcinoma. J Urol 182(6):2689–2694

Ruijter ET et al (1996) Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. J Pathol 180(3):295–299

Sanda MG et al (2008) Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 358(12): 1250–1261

Schmidt H et al (2006) Asynchronous growth of prostate cancer is reflected by circulating tumor cells delivered from distinct, even SMALL foci, harboring loss of heterozygosity of the PTEN gene. Cancer Res 66(18):8959–8965

Sonn GA et al (2013) Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. J Urol 189(1):86–92

Stamey Ta FF McNeal JE, Redwine EA, Whittermore AS, Schmid H (1993) Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer 71(S3):993–938

Stamey Ta MJEYCMSBMJIM (1999) BIological determinants of cancer progression in men with prostate cancer.J Am Med Assoc 281(15):1395–1400

Tareen B et al (2009) Appropriate candidates for hemiablative focal therapy are infrequently encountered among men selected for radical prostatectomy in contemporary cohort. Urology 73(2): 351–354

Trpkov K et al (2010) 'Insignificant' prostate cancer on prostatectomy and cystoprostatectomy: variation on a theme 'low-volume/low-grade' prostate cancer? BJU Int 106(3):304–315

Tsivian M et al (2010) Predicting unilateral prostate cancer on routine diagnostic biopsy: sextant versus extended. BJU International 105(8):1089–1092

Turkbey B et al (2011) Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. J Urol 186(5):1818–1824

Turkbey B et al (2012) Correlation of magnetic resonance imaging tumor volume with histopathology. J Urol 188(4):1157–1163

Vainshtein J, A.-I.E., Olson KB, Ray ME, Sandler HM, Normolle D, Litzenberg DW, Masi K, Pan C, Hamstra DA (2012) Randomized phase II trial of urethral sparing intensity modulated radiation therapy in low-risk prostate cancer: implications for focal therapy. Radiat Oncol 7(82)

Villers AMJ, Freiha FS, Stamey TA (1992) Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. Cancer 70(9):2313–2318

Ward JF, Jones JS (2012) Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) registry. BJU International 109(11):1648–1654

Wilt TJ et al (2012) Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 367(3): 203–213

Wise AM et al (2002) Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. Urology 60(2):264–269

Yamada Y et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy 11(1):20–32

Yerram NK et al (2012) Low suspicion lesions on multiparametric magnetic resonance imaging predict for the absence of high-risk prostate cancer. BJU Int 110(11 Pt B):E783–E788

Bölüm VI

Brakiterapi

Kalıcı Radyoaktif Çekirdek İmplantasyonu

Reinhard Thamm

İçindekiler

1 Neden Radyoaktif Çekirdekler? 188

2 Kılavuzlar ve Öneriler 188

3 Hasta Seçimi 189
3.1 Hasta Seçimi 190

4 Risk Grupları 191
4.1 Düşük Risk 191
4.2 Orta Risk 191
4.3 Yüksek Risk 192
4.4 Gleason Skoru 3+4 ya da 4+3 193
4.5 Yaş Önemli mi? 193
4.6 Büyüklük Önemli mi? 194
4.7 Doz Önemli mi? 195

5 Endikasyonlar 195

6 Kontraendikasyonlar 195

7 İmplantasyon Yöntemleri 196
7.1 Gevşek ya da Zincirli Tohumlar 196
7.2 Post-planlama 198
7.3 Radikal Prostatektomi Sonrası Kurtarma Brakiterapisi 198
7.4 EBRT Sonrasında Kurtarma Brakiterapisi. 199

8 Dozimetri 199
8.1 Tohum Miktarı 199
8.2 Radyoaktif Çekirdek Aktivitesi veToplam Aktivite 199
8.3 PSI ile Kombine EBRT 199
8.4 CTV ve PTV 200
8.5 İntraoperatif Planlama 200
8.6 Post Planlama 200
8.7 Risk Altındaki Organlar 200

9 Çıkıp Inmeler, Sıçramalar ve Rekürrensler 201

10 Kalite Güvencesi 202

11 Sonuçlar 203

Kaynaklar 203

R. Thamm (✉)
Department of Radiation Oncology,
University of Ulm, Germany
e-mail: Reinhard. Thamm@uniklinik-ulm.de

Özet

Son yıllarda prostatın kalıcı interstisyel brakiterapisi özellikle düşük riskli prostat kanseri için yaygın olarak kabul gören, çekici bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Yöntem deneyimli bir brakiterapistin ellerinde güvenli ve uygulanabilir bir tedavidir ve toksisite kabul edilebilir düzeydedir. Kullanımı, muhtemelen anti-androjen tedavi ile kombine edilerek ya da eksternal radyoterapi uygulanan orta-yüksek riskli kanserleri içerecek şekilde genişletilebilir. Bu bölümde güncel kabul gören yaklaşımlar yanında çelişkiler de tartışılmış ve yeni literatür gözden geçirilmiştir. Bu zorlu prosedürün teknik detayları başka yerde tartışılmış ve bu bölüm hasta seçimi, endikasyonlar ve kontraendikasyonlar, rekürrens tanımları ve dozimetri gibi konulara odaklanmıştır.

Kısaltmalar

ABS	Amerikan Brakiterapi Topluluğu
ADT	Androjen tüketme tedavisi
BED	Biyolojik olarak etkin doz
BFFF	Biyokimyasal başarısızlık olmaması
bNED	Biyokimyasal hastalık kanıtı olmaması
bPFS	Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım
CSS	Etkene özgü sağkalım
CTV	Klinik hedef hacim
D90,	Gray cinsinden doz, konturlu hacmin %90'ına verilir.
DRE	Dijital(Parmakla) rektal muayene
DSS	Hastalığa özgü sağkalım
EBRT	Eksternal radyoterapi
FFBF	Biyokimyasal başarısızlık olmaması
FFP	Progresyon olmaması
GI	Gastrointestinal
GU	Genitoüriner
IIEF	Uluslararası erektil fonksiyon endeksi
IPSS	Uluslararası prostat semptom skoru

LDR	Düşük doz
LUTS	Alt üriner sistem semptomları
OS	Genel sağkalım
p/r/u	dozimetrik değerler D90, V100 için ön ekler (p-prostat, u- üretra, ve r, rektal kontur)
PBC	Pozitif biyopsi kor
PCSM	Prostat kanserine özgü mortalite
PD	Reçete edilen doz
PDEI-5	Fosfodiesteraz tip 5
PPC	Pozitif biyopsi kor yüzdesi
PSA	Prostat spesifik antijen
PSI	Kalıcı radyoaktif çekirdek implantasyonu
PTV	Planlanmış hedef hacim
SVB	Seminal vezikül biyopsisi
TRUS	Transrektal ultrason
TUR-P	Transüretral prostat rezeksiyonu
V100	Cm3 cinsinden hacim, PD'nin %100'ünü alır

1 Neden Radyoaktif Çekirdekler?

Kalıcı Radyoaktif Çekirdeklerin İmplantasyonu (KRÇİ) özellikle düşük riskli prostat kanseri için sıklıkla kabul edilen ve etkili bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bir günlük bir minimal invazif tedavi prosedürünün, hastalar için avantaj sağlayan bir yöntem olduğu çok açık olarak ifade edilebilir. Pratikte bu tekniğin cerrahi ve konzervatif tedavi modaliteleri ile rekabet etmesi gerekir ve bu sebeple brakiterapistlerin sıklıkla hastalık kontrolü, toksisite, yaşam kalitesi ve kullanımının ekonomik yükü konularını tartışması gereklidir.

KRÇİ ile mükemmel uzun dönemli sonuçlar rapor edilmiştir. (Taira et al. 2011; Sylvester et al. 2011; Stone and Stock 2014a). Asıl olarak düşük riskli hastalarda önerilmekle birlikte,diğer tedavi modaliteleri ile birlikte orta ve yüksek riskli hastalarda da başarı ile kullanımı sıklıkla önerilir.

Yeni bir çalışma sıklıkla diğer güncel tedavi modaliteleri ile karşılaştırıldığında tek başına ya da eksternal radyoterapi (EBRT) ile birlikte kullanılan KRÇİ'nun ya da androjen tüketme tedavisinin (ADT) daha üstün sonuç sağladığını vurgulamıştır (Grimm ve ark 2012).

EBRT sırasında prostat ve seminal veziküller birkaç milimetrelik intrafraksiyonel hareket gösterirler. Tek bir tedavi fraksiyonu ne kadar uzun sürerse hedef organın anlamlı yerdeğiştirmesi olasılığı o kadar yüksektir. Endorektal balon uygulaması, yer belirleyici markerlar ve intrafraksiyonel görüntü kılavuzluğu gibi yöntemler uygunsuz prostat dozu problemini minimuma indirmek için uygulanmaktadır. Ancak 0.5-1.5 cm'lik saha sınırları EBRT için önerilir ki bu durum günlük görüntüleme ile 0.5-1 cm'ye indirilebilir (Hansen ve Roach III 2010). Ancak brakiterapi sırasında doz kapsamı prostat içindeki radyoaktif çekirdek yerleşimine bağlıdır ve organın doğal hareketini takip eder. Bu sebeple asıl olarak potansiyel ekstrakapsüler uzanımı kapsamak için güvenlik sınırlarının 2-3 mm'ye indirilmesi mümkündür. Sınırlardaki azalma sebebiyle mesane ve rektum gibi risk altındaki organlar yüksek doz alanından kurtulabilir ki bu da nihayetinde toksisitede azalma şeklinde kendini gösterecektir. Diğer yandan radyoaktif çekirdeklerin uygunsuz konulması komşu normal dokularda şiddetli hasara yol açabilir.

Düşük riskli prostat kanserli hastalardaki bazı çalışmalar KRÇİ'nun EBRT'ye kıyasla prostat bezinin metabolizmasında daha iyi bir ablasyon sağladığını düşündürmektedir (Pickett ve ark 2004, 2006). Bu durum LDR brakiterapisinin prostat kanseri tedavisinde üstün radyobiyolojik etkisi olabileceğini göstermektedir.

2 Kılavuzlar ve Öneriler

Prostat brakiterapisi küratif bir girişim niyeti ile uygulanmaktadır, bu durumda güncel tedavi önerilerine ve uygun hasta seçimine dikkat edilmelidir. Bunlar bu tedavi yaklaşımının etkinliği ve (uzun dönem) toksisitesi için asıl etkileyici faktör olabilir. Tümör evresi olarak ya da hastaların fonksiyonel özellikler bakımından, kılavuzların önerdiği dışında hasta seçimi yapılması, tümör kontrol olasılığında bir azalmaya ya da yan etkiler için daha yüksek bir riske yol açabilir.

Amerikan Brakiterapi Topluluğu kalıcı prostat brakiterapisi için detaylı bir uzlaşı kılavuzu yayınlamıştır (Davis ve ark. 2012). Bu kılavuz hasta seçimi, kontraendikasyonlar ve pre-, intra ve perioperatif prosedürlere odaklanmaktadır.

Daha kısa bir gözden geçirme, Amerikan Radyasyon Onkolojisi Topluluğu (Rosenthal ve ark. 2011) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağının (NCCN) (Mohler ve ark. 2012; NCCN 2012) güncel kılavuzunu sunmaktadır.

Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Topluluğu'nun Avrupa Kılavuzları Ash ve ark. tarafından yayınlanmıştır (2000).

Almanya'da eşgüdümlü bir grup, prostat kanserinin erken tanısı, tanı uygulaması ve tedavisi hakkında kanıta dayalı bir kılavuz sunmuştur (Deutsche Gesellschaft für Urologie 2011).

Dahası Prostat Kanseri Sonuçları Çalışma Grubunun özet sonuçları 2012 yılında yayınlanmıştır.Bu uluslararası grup kapsamlı bir literatür gözden geçirmesi yapmıştır ve tedavi kararlarına yardımcı olmak için detaylı bilgi sunmaktadır (Grimm ve ark. 2012).

Tablo 1 Klinik olarak lokalize prostat kanseri T1-T2c N0 M0 için risk grubu kriterleri

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Seattle Zelefsky ve ark (1998)	Tüm faktörler T1-2 +GS ≤ 6 +PSA ≤ 10	(bir faktör) >T2 /GS ≥ 7 /PSA > 10	2 veya 3 faktör >T2 /GS ≥ 7 /PSA > 10
Mount Sinai Sylvester ve ark. (2003)	(tüm faktörler) <T2c +GS < 7 +PSA ≤ 10	(bir faktör) ≥T2c /GS≥ 7 /PSA > 10	2 ya da 3 faktör ≥ T2c /GS ≥ 7 /PSA >10
Boston D'Amica ve ark. (1998)	T1c-T2a +GS ≤ 6 +PSA ≤ 10	T2b / GS = 7 /PSA > 10 ve ≤20	T2c /GS 8-10 /PSA > 20
AUA Thompson ve ark. (2007)	T1c-T2a +GS ≤ 6 +PSA ≤ 10	Yüksek risk için uygun olmayan T2b /GS = 7 /PSA = 10-20	T2c /GS 8-10 /PSA > 20

+ ve; / ya da; ± ve/veya; T evresi AJCC 1992.

3 Hasta Seçimi

Tedavi kararları genellikle klinik risk kategorilerine dayanılarak verilir ki, bunlar da gelecekteki elde edilecek sonuçların olasılıklarını öngörmeyi sağlar. Hastalar asıl olarak T-Evresi, Gleason paterni ve PSA değerine göre üç risk grubuna kategorize edilebilir (düşük, orta, yüksek) (Tablo 1-2). Dahası işlevsel sonucu etkileyen özelliklerde hesaba katılır (IPSS, ürodinamik parametreler, medikal öyküde TURP olması).

Tedavi öncesi risk gruplandırması halen tartışmalı bir konudur. Tümör uzanımı, prostat kapsülü ya da seminal veziküllerin invazyonu ve Gleason skoru gibi kritik prognostik belirteçler sadece cerrahi sonrasında elde edilebilir. İlk tanıda parmakla rektal muayene ya da transrektal ultrason gibi patolojik bulgulara bağlı olarak ürolog tarafından klinik bir T evresi ifade edilir ki; bu değerlendirmede, değerlendirenler arasında değişkenlik ve evreleme hataları olabilir.

Reese ve ark. hastaların doğru klinik evrelemenin yapılabilmesinde %35.4 hata olduğunu bulmuştur. Bu hataların çoğu hastaların düşük evre olmasına sebep olmaktadır ve TRUS bulguları sıklıkla dikkate alınmamıştır (Reese ve ark. 2011). Bir ya da iki biyopsi örneğine bakılarak Gleason 6 denilen hastaların %25'inde prostatektomi ile daha yüksek bir Gleason skoru ya da ekstraprostatik uzanım görülmüştür(Katz ve ark 2011).

Prostatektomi sonrasında sonucu öngörmek için patolojik bulguları kullanan ürologlara kıyasla radyasyon onkologlarının tedavi öncesinde klinik evreleme kategorileri hakkındaki belirsizlikleri kabul etmesi gereklidir. Bu durum klinik sonuçları güçlü bir şekilde etkileyebilir.

Bu konuda, tedavi başarısını, komplikasyonları ve akut ve uzun dönemli morbiditeyi daha kesin olarak öngörmek için nomogramlar geliştirilmiştir (Stephenson ve Kattan 2006; Zelefsky ve ark 2012; Kaplan ve ark. 2012; Roeloffzen ve ark. 2011). Bir başka nomogram iyi riske sahip brakiterapi yapılan prostat kanseri olan hastalarda Gleason skoru derecelendirmesi için riski tahmin etmekte uygulanır (Bowes ve ark 2012b). Bu nomogramlar prostat kanseri için bir tedavi seçmekte faydalı olabilirse de hekimlerin tedavi önerileri yerine kullanılmamalıdır.

İlave radyolojik incelemeler (yüksek kalitede manyetik rezonans görüntüleme, spektroskopi) tümör yerleşimi değerlendirmesini iyileştirebilir ve tedavi kararı ve planlamada doğruluk sağlar. Füzyon ile ultrasonografik görüntüleme uygulanan prostat biyopsi teknikleri (Hoeks ve ark. 2011) ya da implant sonrası dozimetri (Bowes ve ark 2013a) gibi yöntemler ortaya konulmuştur. Gelecekte görüntü kılavuzluğunda prostat brakiterapisi yeni tedavi yaklaşımları açabilir (örn: prostatın alt hacimlerine göre doz artırımı, EBRT sonrasında kurtarma brakiterapisi). Ancak düşük riskli kanserde genellikle MRT dahil ek incelemeler şu an için önerilmemektedir.

Brakiterapi sonrasında risk gruplarında biyokimyasal başarısızlığı belirlemek halen zordur. Bazı yazarlar halihazırda bulunan üç gruplu gruplandırmanın, detaylandırmada halen güçsüz olduğunu öne sürmektedir (Rodrigues ve ark. 2012). Yazarlar yeni prognostik faktörlerden bahseder ve çok düşük risk ve çok yüksek risk gibi yeni risk kategorilerinin ortaya çıkmasını savunmaktadırlar. Başka yazarlar orta risk grubunun homojen olmamasından bahsetmektedir ve bu grubun düşük-orta ve yüksek-orta risk grubuna bölünmesini savunmaktadırlar(Beasley ve ark 2008; Williams ve ark 2006). Ancak yazarın risk katmanları sistemi yüksek evreli kanser oranı, Gleason 4+3'e karşılık 3+4 gibi temel risk faktörlerini entegre etmemektedir.

Tablo 2 Prostat kanseri için risk grubu kriterleri

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Merrick ve ark. (2008)	≤T2a +GS≤6 +PSA ≤10	(tek faktör) T2b /GS=7 /PSA 10-20	Orta için 2 ya da 3 faktör /(≥T2c / GS 8-10 /PSA ≥20)
NICE İngiltere Graham ve ark. (2008)	(tüm faktörler) T1-T2a + GS≤ 6 +PSA <10	T2b-T2c /GS=7 /PSA 10-20	T3-T4 /GS 8-10 /PSA>20
CaPSURE ABD Cooperberg ve ark (2003)	T1-T2a (1997 TNM sistemi) +GS≤ 6 +PSA ≤10	T2b /GS=7 /PSA 10-20	T3-T4t /GS 8-10 /PSA >20
PPC sınıflandırması Avustralya (T1c-T3 Huang ve ark (2012)	+ GS 2-6 +PSA ≤10 ya da (GS =7 ± PSA 10–20) + PPC ≤%50	Düşük olmayan /yüksek risk	(GS 8–10 ± PSA>20) + PPC>%50
ESMO Horwich ve ark (2010)	T1-2a + GS ≤7 + PSA<10	Düşük olmayan/ yüksek risk	T3–T4 / GS 8–10 / PSA>20
Beş Düzeyli Risk Tabakalandırması (herhangi T) Avustralya Beasley ve ark (2008)	PSA<7.5 + GS ≤6	Düşük orta: PSA 7.5–15 + GS ≤6 Yüksek orta: (PSA 15-20 + GS ≤6) / (PSA ≤10 + GS ≥7)	Yüksek: (PSA 20–30 + GS ≤6) / (PSA 10–20 + GS ≥7) Aşırı: (PSA>20 + GS ≥7) / PSA>30 + GS ≤6)
NCCN ABD NCCN (2012)	Çok düşük: T1c + GS ≤6 + PSA ≤10 +PBC<3 + PPC< %50 PSA-dansitesi <0.15 ng/ ml/g Düşük: T1-T2a + GS ≤6 + PSA ≤10	T2b-T2c / GS = 7 / PSA 10–20	Yüksek: T3a / GS = 8–10 / PSA>20 Çok yüksek: T3b–T4: (lokal olarak ilerlemiş)
EAU Heidenreich ve ark (2011)	cT1-T2a +GS 2–6 + PSA<10	cT2b-T2c	cT3a /GS 8-10 /PSA >20 cT3b-T4 N0 Herhangi bir T, N1

+ ve; /ya da; ± ve/veya; T evresi AJCC 1992

3.1 Hasta Seçimi

Hastanın hangi tedavinin kendisine en uygun olacağına dair kararı, hekimlerinin kişisel tutumundan ve de kendi tutumlarından etkilenmektedir. Bir çalışmada Anandadas ve ark. erken prostat kanseri olup radikal prostatektomiyi seçen hastaların %60'ının bunu, tümörün çıkarılmasını istedikleri için seçtiğini bulmuştur. EBRT olan erkeklerin %27'sinde diğer tedavi seçenekleri hakkında korku olduğu ve brakiterapiyi tercih etmenin (%21)asıl sebebinin ise(%39) yaşam tarzını düşünmeleri olduğu görüldü. Aktif takibi seçmek için belirgin bir sebep yoktu (%8). İki yılın ardından tüm hasta gruplarında (Cerrahi, EBRT, KRÇİ ve Aktif Takip) tedavi kararları bakımından karşılaştırılabilir düzeyde benzer tatmin olduğu görüldü(Anandadas ve ark 2011). Diğer çalışmalarda, Cerrahi ya da EBRT ile karşılaştırıldığında KRÇİ sonrasında anlamlı olarak daha iyi hasta tatmini olduğu rapor edilmiştir. (Crook ve ark 2011; Wagner ve ark 2011).

Önemli bir nokta olarak, radyoterapinin seçilmesi genellikle cerrahi seçilmesinden daha zor bir karardır (Sidana ve ark 2012). Doktor önerisi bir tedavi seçilmesindeki asıl sebep olduğundan cerrahlarla radyasyon onkologları arasında ikna etme gücü bakımından farklılıklar vardır. (Hastanın daha az agresif tedavi için daha genç olduğu söylemi ya da rekürrensin tedavisi zor olduğundan RT'den kaçınılması gerektiği söylemi gibi örnekler verilmesi).

Holmes ve ark yaş, ekstraprostatik kanser olasılığı ve primer tedavi arasında tedavi yaklaşımları çalışmasını sunmuştur. 50 yaşından küçük olan hastalar daha büyük olasılıkla primer olarak cerrahi tedavi almıştır. Daha yaşlı hastalarda ekstraprostatik kanser olasılığı >%50'den fazla olsa bile konzervatif tedavi daha sıklıkla kullanılabilmektedir(Holmes ve ark. 2012). Bu sebeple standart olarak, yaş, risk tabakalandırması ve ek tanılara dayanarak bireyselleştirilmiş tedavi önerileri sağlayacak multidisipliner bir konsültasyon yapılmalıdır.

4 Risk Grupları

4.1 Düşük Risk

Geleneksel olarak KRÇİ düşük riskli kansere etkili bir yöntemdir ve bu etki alanı en sıklıkla cT1c-2a, Gleason skoru 2-6 ve PSA ≤ 10 ng/mL olan prostat kanserli hastalardır. Bu evre düşük malinite potansiyelli ve lokalize olarak büyüyen bir evreyi tanımlamaktadır. Bu sebeple bu grupta her türlü lokal tedavi yaklaşımı karşılaştırılabilir derecede yüksek tedavi oranları sağlamalıdır.

Çok sayıda tek merkezli kurumsal çalışma uzun dönemli sonuçlar verdiği halde randomize çalışmalar nadirdir. Düşük risk grubunda 12 yılda %95.6 ve 15 yılda %85.9'a varan mükemmel, relaps olmayan, biyokimyasal nükssüz sağkalım bildirilmiştir (Taira ve ark 2011; Sylvester ve ark 2007). Büyük hasta sayıları olan çalışmalar, hastaların yaklaşık %88'inde biyokimyasal başarısızlık olmadığını (BFFF) bildirmiştir (Stone ve ark 2011) ve klinik evre, Gleason skoru, PSA düzeyi ve biyolojik etkin doz anlamlı prediktif parametreler olarak rapor edilmiştir.

Eşleştirilmiş çift analizi yapılan bir çalışmada(Matched-pair analysis)5 yıldan sonra EBRT'ye kıyasla KRÇİ yapılan hastalarda biyokimyasal kontrolün daha üstün olduğu rapor edilmiştir (%94'e karşılık %88) (Pickles ve ark 2010). Organa sınırlı olduğu varsayılan düşük riskli hastalar için ilave EBRT'nin avantajı olmayabilir.

Cerrahi ile ilgili çalışmalarda risk tabakalandırmasının tedavi öncesi varsayılan T evresine mi yoksa histopatolojik rapora mı dayandığı bilinmemektedir. Gerçek tümör yükü hakkında daha fazla bilgi edinildiğinde risk sınıflandırması daha güvenilir olur ve istatistikler "gerçek" erken tümör evreleri hakkında daha iyi sonuçlar gösterebilir. Bu sebeple KRÇİ sonrasındaki sonuçların prostatektomi sonrası sonuçlarla karşılaştırılması karmaşık bir konu olarak gözükmektedir.

Daha düşük radyasyon dozları, EBRT grubunda yüksek medyan PSA değeri ve KRÇİ için kullanılan günümüze göre eski kalmış teknikler sebebiyle eski seriler tartışmada artık kullanılmamalıdır (D'Amico ve ark. 1998).

2000-2010 yılları arasında yayınlanan yazıların kapsamlı bir gözden geçirmesinde düşük riskli hastalarda KRÇİ, cerrahi, EBRT ve diğer tedavi yaklaşımları ile karşılaştırıldığında PSA'sız progresyon bakımından daha üstün bir sonuç sağlamaktadır (Grimm ve ark. 2012).

Düşük ya da orta riskli prostat kanseri olan 371 erkekte radikal prostatektomi ya da brakiterapi sonrasında sonuçları inceleyen bir kohort analizi yakın zamanda Fisher ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Cerrahiden beş yıl sonra düşük ve orta riskli hastalık için bRFS (biyokimyasal nükssüz sağ kalım)oranları %96.1 ve %90.6 bulunurken brakiterapi sonrasında ise %90.6 ve %92.5 bulunmuştur (Fisher ve ark. 2012).

Randomize çalışmalar olmadığı için Deutsche Krebscgesellschaft (Alman Kanser Topluluğu) düşük riskli ve düşük orta riskli hasta gruplarında cerrahi, EBRT, PSI ve aktif takibi değerlendirmek için tercihi temel alan bir çalışma başlattı. Bu çalışmaya katılan hastalar tercih ettikleri tedavi seçeneklerine bağlı olarak dokuz alt çalışmada incelenecektir (tercih temelli olarak düşük ya da orta-düşük riskli prostat kanserinde tedavi seçeneklerine bağlı randomize değerlendirme) (Schmedders ve ark. 2011).

4.2 Orta Risk

Orta risk kriterleri için tanımlar bir seriden diğerine farklılık gösterebilir ve bu sebeple sonlanım ölçümleri hafif düzeyde farklılık gösterebilir. Orta riskli bir tümör düşük riskli tümörlerden daha agresif olsa da yine de organa sınırlıdır. Bu hastalarda prostat kapsülü ya da seminal veziküllerin tabanının lokal infiltrasyonu riski çarpıcı biçimde yükselir; bu sebeple sadece bu hastalar için KRÇİ tekli tedavi yaklaşımı olarak kullanıldığında,tedavinin periprostatik uzanımı ve kapsadığı alan önemli bir rol oynar. Orta risk grubunda biyokimyasal progresyonsuz sağ kalımda KRÇİ ile KRÇİ + EBRT eşdeğer gibi görünmektedir (Grimm ve ark. 2012; Merrick ve ark 2005).

Cerrahi ile herhangi bir radyoterapi tabanlı tedavi yönteminin (Tek başına EBRT ya da EBRT+KRÇİ) üstünlüğünü direk olarak karşılaştırılması konusu, üroloğlarla radyasyon onkologları arasında hala yoğun tartışma sağlayacak bir neden olarak gözükmektedir (Eastham 2004; Petros 2004). Prospektif randomize çalışmalar yokluğunda bu soru halen açık kalmaya devam etmektedir.

Bazı retrospektif çalışmalar düşük ve orta riskli hastalarda BRFS için neredeyse benzer sonuçlar bildirmiş olsa da (Fisher ve ark. 2012; Merrick ve ark. 2001) diğer gruplar prostat kanserinin tüm risk katmanlarında radyoterapi bazlı tedavileri net bir şekilde öneriyor gibi görünmektedir (Grimm ve ark. 2012).

Sağkalım halen yüksektir. Retrospektif , tek merkezli bir çalışmanın analizinde, Merrick ve ark.orta riskli kanser için 8 yılda hastaların %95.7'sinin (s=251) biyokimyasal başarısızlık göstermediğini bildirmiştir (Merrick ve ark. 2005).

Farklı risk grubu puanlama şemaları kullanıldığında sağkalım sonuçları farklılık gösterebilir. Sylvester ve ark. RKÇİ + neoadjuvan EBRT ile tedavi edilen orta riskli prostat kanseri olan hastalarda biyokimyasal relapssız sağkalım sonuç-

larını sunmuştur. On yılın ardından biyokimyasal relapssız sağkalım Seattle, Mt Sinai ve D'Amico risk grupları için sırasıyla %77, %93 ve %90 olmuştur (Sylvester ve ark. 2003). Hastalığa özgü sağkalım oranları %87 (10 yıl) (Hinnen ve ark. 2010), %95 (10 yıl) (Henry ve ark. 2010) ve %99.3 (12 yıl) (Taira ve ark. 2011) arasında değişmektedir.

Orta risk grubunda RKÇİ sıklıkla EBRT ile kombine edilir.

RTOG 0019'un (Faz II EBRT + PSI, birincil sonlanım noktası: evre 3-5 genitoüriner ve gastrointestinal toksisite, 2001 yılında hasta alımına kapandı) %15'inde evre 3 toksisite ortaya çıkardı (sık idrara çıkma, dizüri, proktit). Hastaların %42'si 3. derece impotanstan yakındı. Ne yazık ki, EBRT (45 Gy), devri geçmiş bir dört saha tekniğinden oluşuyordu (lawton ve ark. 2012). PSI ve EBRT için güncel teknikler birlikte kullanıldığında yan etkiler azaltılabilmektedir. Zelefsky PSI için gerçek zamanlı intraoperatif planlama ile birlikte yoğunluk ayarlı radyoterapi kombinasyonunun 4 yıl sonrasında derece 3-4 gastrointestinal komplikasyonun hiç olmadığını ve 127 hastadan sadece birinde derece 3 üretral striktür geliştiğini bildirdi (Zelefsky ve ark. 2008). Bu sebeple PSI ile EBRT kombine edildiğinde modern teknikler standart yaklaşımlar olmalıdır.

Randomize RTOG 0232 çalışmasının verileri (2012 yılında hasta alımı kapandı) beklenmektedir ve orta riskli hastalarda EBRT + PSI ile karşılaştırıldığında PSI ile elde edilecek 5 yıldan sonraki farklılıklar bildirilecektir. Önemli olarak bu çalışmada orta risk Gleason skoru =7 ile birlikte PSA <10 ng/mL ya da GS <7 ve PSA 10-20 ng/mL olarak tanımlanmıştır ki bu D'Amico'nun orta risk tanımının bir alt grubudur (RTOG 2011).

Retrospektif bir seride Tanaka ve ark. EBRT + PSI olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bir gastrointestinal (GI) ve genitoüriner (GU) toksisite bildirmiştir. Beklendiği üzere implantasyon öncesi IPSS akut GU toksisitesi için anlamlı bir prediktördü ve EBRT+ PSI kombinasyonuda geç dönem GU toksisitesi için prediktifti. Önerilen dozun en az %100'ünü alan rektal hacim (rV100) geç dönem GI toksisitesi ile birlikteydi (Tanaka ve ark. 2013).

EBRT ve PSI kombinasyonu yan etki ve komplikasyon riskinin artmasınıda beraberinde getirdiğinden, bu tedavi seçeneği ancak deneyimli merkezlerde kullanılmalıdır.

PSI ile androjen deprivasyonu (ADT) için en sık endikasyon,brakiterapi iğnelerinin konulması sırasında pubik arkusun uygulamaya engel olabilecek engelleyici etkisinden kaçınmak için prostat küçültülmesidir. Sağkalımda bir fayda sağladığına dair randomize çalışma yoktur. Lee ve ark. yaptığı randomize çalışmada, biyokimyasal 5 yıl başarısızlık olmaksızın kalma oranı, ADT PSI'dan 3 ay önce verildiğinde anlamlı olarak artmıştır. En iyi sonuç (%94, s=40) yüksek implant dozu ve ADT alan hastalarda (D90>140 Gy) görülmüştür (Lee ve ark. 2002).

Yeni veriler aditif ADT'nin sadece düşük doz KRÇİ ile BED <150 Gy olduğunda kullanılmasını desteklemektedir (Stock ve ark. 2012b).

Beş düzeyli bir risk katmanlama sistemi kullanıldığında, ADT'nin avantajlı kullanımı için limithasta grubu, yüksek-orta risk grubudur ki bu da başlangıçtaki PSA 15-20 ng/mL ile birlikte GS ≤6 ya da PSA ≤10 ile birlikte GS ≥7 olan hasta grubudur. Bu grupta ADT'li ya da ADT'siz 5 yıllık biyokimyasal kontrol (bNED) sırasıyla %72 ve %58 olmuştur (Beasley ve ark. 2008).

Beyer ve ark. 2378 ardışık PSI vakasından oluşan retrospektif çalışmada (%33 orta risk, %19.5 ADT'li) PSI'dan 3-6 ay önce ve 3 ay sonra kısa süreli bir ADT ile şaşırtıcı bir etki bildirmiştir: 10 yılda toplam sağkalım ADT ile anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (hormon kullanmayan hastalarda %20'ye karşı %44, p=0.02) (Beyer ve ark. 2005).

Sonuç olarak PSI ve ADT kombinasyonu özellikle orta riskli olan grupta dikkatli olarak verilmelidir.

4.3 Yüksek-Risk

Yüksek risk grubu T2c ya da Gleason >7 ya da PSA >20 ng/mL olarak tanımlanır ve bu hastalarda tanı sırasında mikroskobik, klinik olarak örtülü metastaz olasılığı yüksektir. Bu hastalar için interstisyel PSI yetersiz bir monoterapi yaklaşımıdır çünkü bu tedavi modalitesinin doz aralığı sınırlıdır.

Kılavuzlara göre hastalar destekleyici EBRT ± ADT almalıdır. Bir meta analizde bu tedavi yaklaşımı cerrahi, EBRT ya da tek başına PSI gibi daha lokalize tedavi yaklaşımlarına kıyasla üstün görünmektedir (Grimm ve ark. 2012). SEER veritabanı kullanan bu çalışmaların sonuçları yüksek riskli kanserlerde EBRT'ye ilave olarak PSI kullanılmasının 10 yıllık prostat kanserine özgü mortaliteyi anlamlı olarak azalttığını göstermiştir (PCSM) (PSI+EBRT için %13.4'e karşılık tek başına EBRT için %21.1) (Shen ve ark. 2012). Yüksek riskli kanserlerde brakiterapinin anahtar faydası (EBRT ile kombinasyon halinde) tek başına EBRT ile olduğundan daha yüksek bir biyolojik etkin doz oluşturulmasıdır; ancak bu durumda yüksek etkin doza ancak klinik olarak örtük olan tümör tamamen çevrelenebildiğinde erişilebilir.

Tedavi seçeneği olarak PSI tercih eden yüksek riskli hastalarda: (Gleason skoru ≥7 ya da PSA >10 ng/mL ya da klinik evre ≥T2b) seminal vezikül biyopsisi (SVB) daha ileri bir tanısal basamak olarak önerilebilir. Tümör invazyonu pozitif ise (%9.9) seminal veziküllerin anterior duvarına ilave radyoaktif çekirdek yerleştirilebilir (Stone ve ark. 2012).

Yüksek risk grubu birkaç alt gruptan oluşabilir. Fang ve ark. (2011) Gleason Skoru 8-10 tümörleri olan ve tedavi öncesi PSA değeri görece düşük bir değer olarak ≤15 ng/ml olan bir hasta serisi tarif etmiştir. Bu hastaların çoğu (%91.4)

ilave olarak 45 Gy ile EBRT tedavisi almıştır. Kısa dönem ya da uzun dönem ADT hastaların %64.9'una uygulanmıştır. İlginç olarak ADT kullanılması bPFS, CSS ya da OS'yi anlamlı olarak etkilememiştir.

Bittner ve ark (2012) aşağıdaki kriterlerle çok yüksek bir risk grubu tanımlamıştır: Gleason skoru 10 olan herhangi bir hasta ya da Gleason skoru 8-9 ile birlikte >%50 pozitif biyopsi koru (PPC) ya da Gleason skoru 8-9 ile birlikte PSA >20 ng/mL ya da herhangi bir T3 ya da herhangi bir PSA>40 ng/mL. olan hastalar

Onikinci yılda,bPFS %86.5 ve OS %60.5 idi (tüm hastalara PSI, %91.6'sına EBRT ve %76.3'üne ADT uygulandı). Dikkat çekici olarak kalp hastalıklarına bağlı ölüm prostat kanserine bağlı ölümden iki kattan fazla sıktı.

EBRT ± PSI alan yüksek riskli hastalar, uzak mikroskobik metastaz beklendiğinde ek ADT'den fayda görebilir. Prospektif, randomize olmayan bir veri setinde Beasley ve ark (2008) ADT EBRT'ye eklendiğinde biyokimyasal kontrolde artış bulmuştur (ADT olmadan %55'e karşılık %42, p=0.004).

Retrospektif bir çalışmada EBRT ve PSI ile kombine tedavinin doz artırılmış EBRT'ye üstün olduğu görülmüştür. İlave ADT kullanılması biyokimyasal başarısızlığı ve prostat kanseri mortalitesini azaltmıştır. Yazarlar en fazla faydayı uzun dönemli ADT ile sağlamıştır (Shilkrut ve ark. 2012).

Stone ve Stock'un en yeni yazısında, PSI ile tedavi edilen hastalarda 15 yıllık nedeneözgü(cause specific) ve tüm nedenlere özgü sağkalım (All-cause survival-ACS) analiz edilmiştir. Analiz edilen hasta grubunda uzun dönemli ADT'nin (>6 ay) hem genç hem de daha yaşlı erkeklerde ACS üzerinde anlamlı olumsuz bir etkisi olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle, özellikle kardiyovasküler hastalık ek tanısı ya da diyabet gibi diğer risk faktörleri olduğunda uzun dönemli ADT'nin dikkatli verilmesi gereklidir (Stone ve Stock 2014a).

4.4 Gleason Skoru 3+4 ya da 4+3

Yüksek bir primer Gleason paterni olan hastalarda, radikal prostatektominin ardından ekstrakapsüler ekstansiyon ya da seminal vezikül invazyonu için oranlar yüksektir. Bunun sonucunda biyokimyasal başarısızlık için risk anlamlı olarak yüksektir (Alenda ve ark. 2011). Gleason 3 tümörlerin Gleason 4 tümörlerden daha benign oldukları kabul edilmektedir (Lavery ve Droller 2012).

Bir taramada primer Gleason derecesi brakiterapide sadece düşük bir rol oynamıştır (Stock ve ark. 2012a; Herbert ve ark. 2012) ancak çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Uesugi ve ark. 2012; Bittner ve ark. 2013). Yazarlar destek EBRT ya da ADT'den bağımsız olarak 10 yıllık biyokimyasal başarısızlıkta anlamlı bir etki bulamadı (Stock ve ark. 2012a). Bununla birlikte Gleason skoru 4+3 olan hastalarda ilave risk faktörlerinin dikkatli değerlendirilmesi gereklidir (PSA>10 ng/mL, klinik Evre, kanser biyopsisinde hacim). Tek başına PSI ve biyolojik olarak etkin bir doz (BED) ≤160 Gy_2 biyokimyasal başarısızlıkta artışa yol açabilir ancak kombine tedavi (örn ADT ve PSI ya da PSI ve EBRT) ilk tercih tedavi gibi görünmektedir (Stock ve ark. 2012a).

4.5 Yaş Önemli mi?

Prostat kanseri olan daha genç erkekler (<50 yaş) cerrahi için daha sık adaydırlar çünkü ürologlar tipik olarak cerrahiyi uzun dönem şifa için en iyi şans olarak önerirler. Daha genç hastalar radyasyonun cerrahiden daha az agresif bir tedavi olduğunu hissederler ya da radyoterapi sonrasında tümör rekürrensi olduğunda yaşayacaklarından dolayı endişelidirler (Sidana ve ark. 2012).

Gerçektende daha genç hastalar (bu çalışmada ≤60 yaş olarak tanımlanmıştır) ortalama olarak daha küçük, daha iyi diferansiye tümörlere sahiptir ve 60 yaşın üstündeki hastalara kıyasla prognoz daha iyidir (Hinne ve ark. 2011). İlave olarak daha genç olan hastalarda (<50 yaş) ekstraprostatik uzanım insidansı, seminal vezikül tutulumu ve organa sınırlı olmayan hastalık olasılığı60-69 yaşları arasındaki erkeklerden daha düşük gibi görünmektedir (Khan ve ark. 2003). Bu sebeple organa spesifik hastalık prevalansı daha yüksek olduğunda radikal prostatektomi ve de PSI gibi tüm tedavi seçenekleri prostat kanseri olan genç hastaların tedavisinde benzer sonuçlar verebilir. Cerrahiden (PSA<0.2 ng/mL) ve PSI'dan (Phoenix, dip seviyesinden +2 ng/mL yukarıda) 10 yıl sonra daha genç hastalarda (<60 yaş) biyokimyasal nükssüz sağkalım sırasıyla %78-81 ve %91.3-95 arasında bulunmuştur (Khan ve ark. 2003; Burri ve ark. 2010; Shapiro ve ark. 2009). Ancak bu ham karşılaştırma herhangi bir tedavi tercihi yapmaya yetecek düzeyde değildir.

Merrick ve ark. PSI ± destekleyici tedavi alan ≤ 50 yaşındaki 42 ardışık hastanın verilerini sunmuştur. Tüm risk grupları bu kohortta temsil edilmiştir. Özel risk gruplarındaki küçük hasta sayısı sebebiyle etkene özgü sağkalım, bPFS ve OS'yi sadece tüm kohort için bildirmişlerdir ki bunlar da sırasıyla % 100, 97.7 ve 100 olmuştur (Merrick ve ark. 2008). Aynı grup klinik olarak lokalize prostat kanseri (cT1c-T2N0M0) için PSI ya da EBRT + PSI uygulanan genç hastalardan (≤54 yaş, s=108) oluşan retrospektif bir kohortu bildirmiştir. Sekizinci yılda biyokimyasal progresyon olmadan sağkalım düşük, orta ve yüksek riskli alt gruplar için sırasıyla %96, 100 ve 75 olmuştur (Merrick ve ark. 2006).

Bir başka çalışma T1-3 prostat kanseri için PSI alan 175 hastanın (≤55 yaş) sonuçlarını sunmuştur. İlave olarak seçilmiş düşük, orta ve yüksek riskli hastalara EBRT + ADT uygulanmıştır. Medyan 4.7 yıllık bir takip süresinin ardından biyokimyasal başarısızlık olmama (FFBF) düşük, orta ve

yüksek riskli gruplarda sırasıyla %98.7, 97.1 ve 89.3 bulunmuştur (Boo ve ark. 2012).

Hinnen ve ark. lokal olarak sınırlı, orta ya da iyi diferansiye tümörler için monoterapi olarak kullanılan PSI'nın 10 yıllık sonuçlarını sunmuştur: FFBF, hastalığa özgü sağkalım ve toplam sağkalım sırasıyla %63, 87 ve 81 olmuştur (Hinnen ve ark. 2011). Düşük, orta ve yüksek riskli hastalar için Shapiro ve ark 10 yıllık sağkalımı sırasıyla %91.3, 80 ve 70.2 olarak bildirirken 60 yaş ya da üzerindeki hastalarda sırasıyla %91.8, 83.4 ve 72.1 olmuştur (Shapiro ve ark. 2009). Benzer sonuçlar başka gruplar tarafından da bildirilmiştir (Burri ve ark. 2010).

Az sayıda çalışma yaşlı erkeklerin sağkalım oranlarını analiz etmiştir ancak veriler 75 yaşın üzerindeki erkeklerde etkili ve güvenli bir monoterapiye işaret etmektedir. Bir çalışmada 5 yıllık FFBF oranı %91.3 bulunmuştur (OS 95%) ve %5 oranında derece 3 genitoüriner toksisite rapor edilmiştir (Chiumento ve ark. 2013).

Sonuç olarak genç hastalarda lokalize prostat kanseri için PSI uygulandığında mükemmel biyokimyasal kontrol oranlarına ulaşılmaktadır. Ek tanılar ve advers etkiler bakımından yaşlı hastalara PSI verilmesi dikkatli düşünülmesi gereken bir konudur. Tek başına hastanın yaşı tedavi kararlarını etkilememelidir.

4.6 Büyüklük Önemli mi?

Prostat bezi büyüklüğü <20 cm^3 olan hastalar sıklıkla prostat brakiterapisi için kötü adaylar olarak kabul edilir. Bazı çalışmalarda küçük bez boyutu ile yetersiz dozimetri ilişkisi, daha fazla 1 aylık ödem, düşük D90 ve yüksek intrakapsüler radyoaktif çekirdek dansitesi yayınlanmıştır (Liu ve ark. 2010; McNeely ve ark. 2004).

Küçük prostat hacimleri örtük yüksek dereceli hastalık ve ekstrakapsüler uzanım riskinde artış ile birliktedir. Gleason'da yükselme için risk artışı Turley tarafından tarif edilmiştir ve daha sonra biyopsi tekniğinin bir etkisi olarak güncellenmiştir (Turley ve ark. 2008 a,b).

Küçük boyutlardaki yüksek kaliteli PSI için brakiterapi takım tecrübesi ve yeterli tedavi sınırlarına erişilmesinin önemli olduğu vurgulanmalıdır. Bu durumda küçük bezlerde PSI daha büyük prostatları olan erkeklerdeki tedavi başarısızlığından daha riskli değildir (Liu ve ark. 2010; Taira ve ark. 2012; Mayadev ve ark. 2010).

İmplantasyon sırasında >60 cm^3 büyük prostatları olan hastalarda sık yapılan bir öneri dikkatli olunmasıdır (Davis ve ark. 2012). Prostat büyüklüğüne ama aynı zamanda bireysel pelvik anatomi, intraoperatif hasta pozisyonu ve tekniğine bağlı olarak bazı prostat bezleri her iki tarafta ve ventralde pubik ark ile örtülebilir (pubik arkus enterferansı). Bu sebeple bu bölgelerde implantasyon iğneleri ile ponksiyon yapılamaz, ki bu da yetersiz doz kapsamına sebep olabilir.

100 cm^3'e kadar büyük prostatlar teknik olarak zorlayıcıdır ancak toksisite ve sonuçlar kabul edilebilirdir (Dallas ve ark. 2012). Çelişkili sonuçlara rağmen büyük bez hacimleri olan hastalarda idrar tutukluğunun arttığına dair ipuçları vardır (Crook ve ark. 2002a). Akut üriner retansiyon riskini öngörmek için bir nomogram kullanılabilir. Prostat büyüklüğü dışında IPSS ve ADT gibi faktörler, skorlama sisteminin bileşenleridir. Prostat protrüzyonu, özellikle büyük bezlerde, PSI sonrasında idrar retansiyonu için önemli bir prediktör faktördür (Roeloffzen ve ark. 2011, 2012).

Büyük prostat daha büyük bir temas alanı sebebiyle anterior rektum ve mesane boynunda aşırı doza sebep olabilir.

Büyük prostat varlığında pubik arkus enterferansı gibi teknik sorunların üstesinden gelmek için çeşitli teknikler kullanılır: intraoperatif litotomi pozisyonunun ekzajerasyonu, 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile küçültme ya da rektal prob ucunu anteriora açılandırma gibi. Özel ekipman kullanılması ile iğnenin oblik yönlendirilmesi iğnelerin serbestelle insersiyonu yaklaşımından daha fazla kılavuzluk sağlar (Ryu ve ark. 2012).

İkincisi konvansiyonel olarak kullanılan ultrason probları aksiyel düzlemde açılı bir görüntü alanı oluşturur. Daha büyük olan prostatlar, özellikle de ultrason ucu öne doğru itildiğinde ya da daha iyi görüntüleme için rektal balon su ile fazla doldurulduğunda rektum etrafına sarılma eğilimindedir. Bazı modern ultrason cihazlarında aksiyal düzlemde daha büyük bir görüntü alanı açısı vardır ki; bu da çok büyük prostat bezlerinin dorsolateral bölgelerinin gösterilmesi için gereklidir.

Neoadjuvan ADT prostat büyüklüğünü 3-4 ayda ortalama %30 küçültür (Petit ve ark. 2007) ancak idrar retansiyonu ve uzun süreli kateterizasyon riskleri taşır (Crook ve ark. 2002a; Lee ve ark. 2010).

Diğer yandan, daha büyük bir hasta sayısının olduğu bir çalışma bu gözlemi doğrulamamıştır. ADT grubunda tedavi öncesi IPS skorları daha yüksek olmasına rağmen üriner retansiyonda anlamlı bir artış bulunmadı. İlave olarak ADT kullanıldığında IPSS daha az arttı ve implantasyon öncesi bazal değere daha hızlı döndü. Sadece IPSS ≥15 olan erkeklerden oluşan bir alt grupta neoadjuvan ADT kullanılması üriner retansiyon üzerinde etkili oldu. Özetle daha büyük prostatları ve minimal üriner belirtileri olan hastalarda brakiterapi takımının tedavi etme tecrübesi olduğu sürece neoadjuvan tedavi gerekli değildir (Stone ve ark. 2010a; Blasko 2004).

Sonuç olarak büyük prostat bezi ile üriner toksisitede artış arasında net bir ilişki yoktur. Bununla birlikte eldeki bilgiler sebebiyle hastalar potansiyel olarak artmış risk hakkında bilgilendirilmelidir.

PSA başarısızlık oranı gibi sonlanım parametreleri prostat hacminden etkilenmez (Aaltomaa ve ark. 2011; Dallas ve ark. 2012).

4.7 Doz Önemli mi?

Sıklıkla tüm prostat D90, V100 ve BED değerleri, PSI implant kalitesini tanımlamak için dozimetrik değerler olarak kabul edilir. Bu değerler aşağıda detaylı anlatılacağı gibi farklı alt kategorilerde sınıflanabilir (bkz 'son planlama') ve daha düşük bir dozun biyokimyasal ve lokal kontrol üzerinde net bir etkisi vardır (Miles ve ark. 2010; Ho ve ark. 2009; Stock ve ark. 1998). Bununla birlikte bu korelasyon genel olarak kabul edilmeyebilir. Ash ve ark. sadece düşük riskli prostat kanserlerinde doz yanıt ilişkisi olduğunu orta ya da yüksek riskte ise olmadığını bildirdi (Ash ve ark. 2006). Bunun farklı sebepleri olabilir. Birincisi PSA ya da lokal başarısızlık için farklı kriterler bulunmaktadır (ASTRO, Phoenix, tedavi sonrası biyopsiler) ki bunlar farklı istatistiksel sonuçlara sebep olabilir. İkincisi tüm prostat D90 düzeyinin düşük olması prostatın tümörden etkilenen bölgelerine yeterli doz verildiğinde her zaman tedavi başarısızlığı ile ilişkili değildir (Sidhu ve ark. 2002). Dahası, orta ya da yüksek riskli kanserlerde prostat dışında klinik olarak örtük mikroskobik hastalık yaygınlığı yüksek olabilir ve bu da tek başına PSI ile tedavi edilemeyebilir. Bu durumda yüksek D90 olan optimal bir implant muhtemelen biyokimyasal başarısızlığa sebep olacaktır. En azından yüksek dozların biyokimyasal kontrol üzerine etkisini tahmin etmek için ilave ADT olan orta ya da yüksek riskli hasta grupları hakkındaki verilerde daha uzun takip sürelerine ihtiyaç duyulur (Stone ve Stock 2014b).

Sonuç olarak D90, V100 ya da BED gibi dozimetrik değerlerin implant kalitesini belirlemede uygun metrik değerler olduğuna dair aşikar kanıtlar vardır ancak bu metrik değerler biyokimyasal tedavi başarısızlığı ile korele edildiğinde birden fazla konunun dikkate alınması gereklidir.

5 Endikasyonlar

Düşük, orta ve yüksek riskli (Tablo 1) lokalize prostat kanseri olan hastalar tek başına PSI ya da EBRT ve/veya ADT gibi ilave tedavi yaklaşımları ile birlikte tedaviye aday olabilirler.

Kısacası, düşük riskli hastalığı olan hastalar PSI monoterapisi için ideal adaylardır. Orta risk varlığında EBRT ve PSI kombinasyonu brakiterapi takımının tecrübesi yüksekse ve doz sınırları yeterince geniş seçilmişse tek başına PSI ile eşit gibi görünmektedir. Yüksek riskli hastalar için EBRT ve PSI ± ADT'yi içeren kombinasyon tedavileri lokalize yaklaşımlardan üstün gibi görünmektedir (Grimm ve ark. 2012; Davies ve ark. 2012).

Karar vermeden önce özellikle ek tanılar varsa hastanın yaşam beklentisi tahmin edilmelidir. Genel olarak düşük risk için >10 yıl ve orta risk için >5 yıl yaşam beklentisi olur (NCCN 2012; Davis ve ark. 2012; Frank ve ark. 2011).

PSA>50 olan hastaların ekstraprostatik ya da metastatik hastalık riskinin yüksek olması sebebiyle lokal tedaviden fayda görmeleri olasılığı düşüktür. Ancak bazı yazarlar PSA düzeyleri çok artmış olan hastalarda bile prostat kanseri mortalitesinin azaldığını göstermiştir (Bittner ve ark. 2012).

NCCN ve Alman kılavuzlarına dayanarak (NCCN 2012; Deutsche gesellschaft für Urologie 2011) düşük riskli hastalıkta ilave görüntülemeye gerek yoktur. Aşağıdaki faktörler varsa bir kemik taraması endikedir: T1 ve PSA >20 ng/mL, T2 ve PSA >10 ng/mL, GS>7, T-Evresi >T2 ya da semptomatik iskelet sistemi bozuklukları. PSA >10 ng/mL olduğunda, T evreleri yüksek olduğunda ya da lenf nodu tutulumu için nomogram ile öngörülen risk yaklaşık %20 olduğunda endikedir.

Brakiterapi monoterapi olarak düşünülürse ve klinik olarak atipik yönler varsa (örn 1 pozitif biyopsi çekirdeği ve PSA >10 ng/mL ya da T1c'de %100 pozitif biyopsi çekirdekleri) endorektal koil ve ilave sekansların olduğu bir MRG faydalı olabilir. Tedaviyi planlama bakımından standart bir beden dizisi koil(body array coil) MRT, prostatın anatomik distorsiyonu sebebiyle endorektal koil MRG'ye üstündür (Albert ve ark. 2013).

Seçilmiş vakalarda bir seminal vezikül biyopsisi, özellikle MRG'de ilk prostat biyopsisinden sonra kanamadan kaynaklanıyor olabilecek bir lezyon tespit edildiğinde ilave bilgi sağlayabilir.

PET/BT primer evreleme için önerilmez ancak lokal tedavi yaklaşımlarına bağlı uzak metastazlar sebebiyle yüksek risk gruplarını dışlamaya yardımcı olabilir.

6 Kontraendikasyonlar

Birkaç durum prostat brakiterapisi için mutlak ya da görece kontraendikasyon kabul edilmektedir.

Prostatın transüretral rezeksiyonun (TUR-P) ardından PSI 6-12 ay boyunca ertelenmelidir. PSI'nın yeterli doz dağılımında etkili olup olmaması prostatik defektin büyüklüğüne bağlıdır ancak bu hastalar tohum kaybı, üretral nekroz, striktürler ve inkontinans için yüksek risk altındadır (Ishiyama ve ark 2012; McElveen ve ark. 2004). Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), artmış IPSS puanı ya da işeme sonrası rezidüel hacim >100 mL olan hastalar için sınırlı TUR-P ya da prostatın transüretral insizyonu güvenli gibi durmaktadır ve retansiyon, üretral nekroz ya da inkontinansa sebep olmaz (Ivanowicz ve ark. 2012).

Antikoagülan kullanan hastalar implantasyondan en az 7 gün önce bırakmalıdır. Şaşırtıcı olarak antikoagülan alan hastalarda, antikoagülanların tümör proliferasyonu, anjiyo-

genez ve metastazı modüle edebilmesi nedeni ile, daha üstün bir biyokimyasal yanıt görülebileceği bildirilmiştir (Choe ve ark. 2010).

Pubik ark enterferansının tedavisi başka bir yerde tartışılmıştır (Bkz. Büyüklük Önemli mi?).

Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) Amerikan Üroloji Topluluğu tarafından benign prostat hiperplazi belirtilerini hesaplamak için geçerliliği çalışılmış bir araçtır.

Kısaca IPSS kullanımı kolay olması sebebiyle prostat brakiterapistleri arasında akut üriner morbiditeyi ölçmek için sıkça kullanılan bir araçtır. İmplant öncesi IPSS implant sonrası obstrüktif belirtilerle korelasyon gösterir, skoru >20 olan hastalarda retansiyon riskinin %29 olduğu bildirilmiştir (IPSS<10: %2, IPSS 10-20: %19.1) (Terk ve ark. 1998). Bu sebeple IPSS>15 olan, ve işeme sonrası rezidüel hacimleri 100 cm3'ün üzerinde olan hastalar PSI için kötü aday olarak kabul edilirler (Frank ve ark. 2011).

Diğer gruplar üç seçenekli bir sistem belirlemiştir: IPSS 0-8 olan hastalar PSI sonrası iyi seyreder, IPSS 9-19 olanlara orta düzeyde seyreder ve IPSS >20 olan hastalar için IPSS önerilmez (Ash ve ark. 2000).

PSI sonrasında akut üriner retansiyon riskini öngörmek için bir nomogram kullanılabilir ve bu da implantasyon öncesi IPSS skorunu içerir (Roeloffzen ve ark. 2011).

Üroflovmetrede akımın maksimumu olan Qmaks tedavi kararı önerisi yapılırken bir başka bileşendir. Qmax >15 ml/s olan hastalar PSI için optimaldir. PSI, Qmax<10 ml/s olan hastalar için önerilmemektedir (Ash ve ark. 2000).

Bu parametre üretral striktürleri olan ve yaşlı hastalarda azalmıştır ve bu sebeple PSI öncesinde, yaş hesaba katılıyorsa, var olan üriner anormallikleri fark etmek ve hesaplamakta büyük bir değere sahiptir.

IPSS değeri ≥7 olan hastalarda yapılmamışsa üroflov ve işeme sonrası rezidü görülmelidir (Crook ve ark. 2002a).

PSI sonrasındaki erken dönem işeme bozukluklarında sebep iğne implantasyonunun travmatik etkisi ve prostattaki hafif şişmedir. Geç dönemdeki bozulmalarda ise sebep radyoaktivitenin etkisidir. Bu sebeple Qmax PSI sonrasında ilk 1-3 ayda azalır ve çekirdek implantasyonundan bir yıl sonra başlangıç değerine döner. IPSS'deki değişiklikler Qmax ve işenen hacme dair objektif parametrelerle iyi korelasyon gösterir (Tanaka ve ark. 2009; Mallick ve ark. 2003).

7 İmplantasyon Yöntemleri

Radyoaktif çekirdek implantasyonu yöntemi birçok yayında tarif edilmiştir. Temel teknik olan gerçek zamanlı rektal ultrason yardımlı PSI; tüm merkezlerde benzer olsa da (Şekil 1) aplikatör (İğne ya da Mick Applicator) ve kullanılan çekirdeklerde hafif modifikasyonlar olabilir (zincirli ya da tekli ya da her iki tip de kullanılabilir).

7.1 Gevşek ya da Zincirli Tohumlar

Zincirli tohumlar emilebilen yerleştirici materyalle birlikte üretilir ve bunlar iki ardışık radyoaktif çekirdek arasında 1 cm olmasını sağlarlar. Bazı modellerde farklı uzunlukta gevşek yerleştiriciler bireysel olarak tasarlanmış zincirler inşa etmek için kullanılabilir. Zincirli tohumların ana avantajı tohum kaybı için riski minimuma indirmesidir.

Serbest radyoaktif çekirdeklerin kullanıldığı yeni çalışmalarda hastaların yaklaşık dörtte birinde kayıp bildirilmiştir: %22.8'inde (Taussky ve ark. 2012), %25.6'sında (Miyazawa ve ark. 2012), %24.7'sinde (Sugawara ve ark. 2011) ve %30'unda (Reed ve ark. 2007).

Gevşek radyoaktif çekirdekler venöz sistem yoluyla akciğerler, karın ve pelvise göçebilirler ya da idrar ya da ejakülat içinde atılabilirler. Nadir yerleşimler koroner arter (miyokard enfarktı riski) (Zhu ve ark. 2006; Davis ve ark. 2002), renal arter (Nguyen ve ark. 2009) ya da vertebral venöz pleksustur (Hau ve ark. 2011; Wagner ve ark. 2010).

Radyoaktif çekirdeklerin çoğu PSI'dan hemen sonra kaybolurken (1-30. Günler arasında) az sayıda hastada 1 yıl kadar sonra kaybedilebilir (Kono ve ark. 2010; Miyazawa ve ark. 2012).

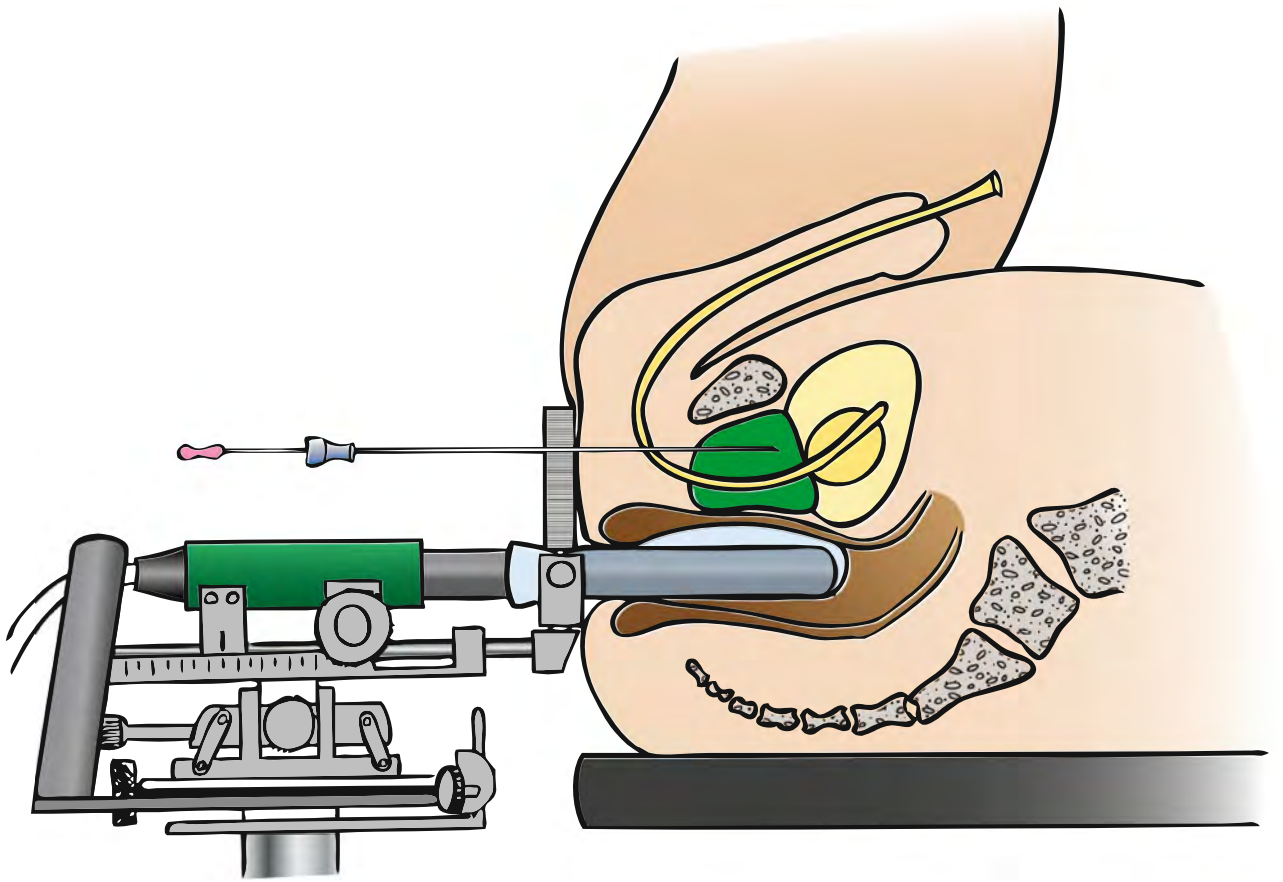
Radyoaktif çekirdek kaybını öngören faktörler çekirdeklerin sayısı, preoperatif prostat hacmi ya da brakiterapi takımının tecrübesidir (Miyazawa ve rk. 2012; Kono ve ark. 2010; Sugawara ve ark. 2009; Taussky ve ark. 2012; Stone ve Stock 2005).

Ne yazık ki bir hastada PSI'dan 10 yıl sonra ikincil bir akciğer kanseri tespit edilmiştir ve radyoaktif çekirdek pulmoner tümörün ortasında bulunmuştur (Chen ve ark. 2012).

Bir çalışmada zincirli radyoaktif çekirdekler ile gevşek radyoaktif çekirdekler karşılaştırılmıştır. Gevşek radyoaktif çekirdekler tercihen akciğer içine göç etse de zincirli radyoaktif çekirdekler çoğunlukla idrarda atılır (Saibishkumar ve ark. 2009). Şaşırtıcı olarak toplamda radyoaktif çekirdek kaybı zincirli radyoaktif çekirdekleri olan hasta grubunda daha sık olmuştur ve bu da hasta sayısının düşük olması (s=40) ya da yanlış teknikten kaynaklanmış olabilir. 64 hastanın alındığı bir başka randomize çalışmada radyoaktif çekirdek kaybı gevşek radyoaktif çekirdekleri olan hastalardan iki kat fazla bulunmuştur (Reed ve ark. 2007).

Ancak her iki prostat lobunun merkezleri daha güvenli bölgelere ekilen radyoaktif çekirdekler ayırt edilmelidir ki bunlar gerçek zamanlı ultrasonografi ile net bir şekilde ayırt edilebilir. Periferik prostat kapsülü, periprostatik venöz sistem (Stone ve Stock 2005) ya da mesane tabanına ya da intraprostatik üretraya doğrudan komşu bölgeler gibi güvenli olmayan bölgeler daha yüksek radyoaktif çekirdek kaybı riskine yol açabilir.

Standart olduğu üzere radyoaktif çekirdek büyüklüğü 4.5 mm uzunluğunda ve 0.8 mm çapındadır. Daha ince bir radyoaktif çekirdek modeli kullanıldığında implantasyon sonrasındaki ödem azaltılabilir ki bu da daha düşük toksisiteye sebep olabilir. Diğer yandan ultrasondaki görülebilirlik bo-



Şekil 1 Kalıcı radyoaktif çekirdek implantasyonu için ayarlamanın görüntüsü. Hasta genel anestezi altında aşırı litotomi poziyonuna sokulmuş. İki düzlemli bir rektal ultrason sistemi ile şablon (düzenli 3-5 mm aralıklarda yapma perforasyonlar olan iki yönlü koordine sistem), basamak (yerleştirme cihazı) ve rektal balon kullanılmış. Üretra ultrason görüntülerinde bir idrar kateteri ya da havalı bir ultrason jeli ile görüntülenebilir. Prosedür sırasında prostat hareketini en aza indirmek için özel sabitleme iğneleri kullanılabilir (gösterilmemiş). 3-5 mm adımlarla prostatta görüntü elde edilmesinin ardından (buna ilave olarak kraniyal ve kaudal yönde bir slayt: 'yukarı ya da aşağı kesmek) brakiterapi planlaması yapılmış olur. İmplantasyon prosedürü sırasında ön yüklenmiş (zincirli) radyoaktif çekirdekler şablonun planlanmış koordinatlarına yerleştirilir. İğnenin kesin yerleşimi gerçek zamanlı ultrasonografi görüntülerinden tespit edilir (aksiyal düzlem). Daha sonra longitudinal ultrason düzleminde iğne istenen derinlikte itilir. Kablo sabitlenirken iğne yavaşça çekilir ve radyoaktif çekirdekler prostat bezinin dokusuna bırakılır.

zulabilir. Roberts ve ark. ince radyoaktif çekirdeklerin ana avantajının post-plan BT'de çözünürlüğün daha yüksek olması olduğunu göstermiştir ki bu da yakın olarak yerleşmiş olan radyoaktif çekirdeklerin gözle daha iyi ayırt edilmesini sağlar (Roberts ve ark. 2012). Önemli olarak akciğere radyoaktif çekirdek kaybı, radyoaktif çekirdek çapına bağlı gibi görünmemektedir (Wong **ve Sylvester 2012**).

Bazı yazarlar zincirli ya da zincirsiz tohumların dozimetrik değerlerini karşılaştırmıştır. Doğal prostat büyüklüğü 1 cm'nin katları şeklinde olmadığından (zincirli radyoaktif çekirdekler arası mesafe) farklar beklenebilir. Bu sebeple zincirli radyoaktif çekirdeklerde daha düşük D90 ve V100 değerleri olması yönünde bir eğilim vardır (Reed ve ark. 2007; Saibishkumar ve ark. 2009).

Açıkçası, gevşek radyoaktif çekirdekler kullanıldığında eş-doz konturu prostatı daha düzgün bir şekilde sarar. Ancak daha geniş tedavi sınırları kaçınılmaz olduğunda (örn orta risk gruplarında) bu durum tekli radyoaktif çekirdeklere(ya da daha yüksek aktiviteye) kıyasla prostat bezinin dış çevresinde yer alan zincirli radyoaktif çekirdeklerle daha iyi sağlanır.

Prostatın bazı bölgelerinde tekil radyoaktif çekirdekler avantajlıdır. İntraprostatik üretrada doğal bükülme sebebiyle prostatın merkezinde zincirli radyoaktif çekirdekler kullanılması orta üretrada aşırı doz riski taşıyabilir. Bu durumda apikal ya da bazal bölgeye tekli radyoaktif çekirdekler yerleştirilebilir. Radyoaktif çekirdek kaybını önlemek için her iki tarafa tutturulmuş yerleştiricileri olan tekli radyoaktif çekirdekler kullanılabilir.

Langley ve Laing (2012) 4D brakiterapi adı verilen yeni bir gerçek zamanlı teknik sunmuştur. Bu teknik prostat bezinin etrafında zincirli radyoaktif çekirdekler ile merkezi bölgede gevşek radyoaktif çekirdeklerin kombinasyonunu kullanır. Planlama prosedürü temel ultrason ölçümlerine ve zincirli radyoaktif çekirdeklerin sayısına dayanır ve bir no-

mogram ile hesaplanır. İmplant sırasında önceden hesaplanan, nomograma dayalı plan hastaya nakledilir ve dozimetri yeniden hesaplanıp optimize edilir. Tekli radyoaktif çekirdekler dozimetriyi mükemmelleştirmek için kullanılır. Yazarlar tekniklerinin sık kullanılan gerçek zamanlı yöntemlerle karşılaştırıldığında hızlı olduğunu ve daha az zaman aldığını ifade etmektedir. İkincisi 4D brakiterapi daha az ödem yapar, güvenilirdir ve düzensiz şekilli bezlere kolayca uygulanır. Göç riski daha azdır çünkü gevşek radyoaktif çekirdekler venöz pleksus yakınına konmaz ve dozimetri faydalıdır çünkü bazı zincirli radyoaktif çekirdekler kapsülün hemen dışına konabilir (Langley ve Laing 2012).

Bir firma özel olarak tasarlanmış kaplaması olan tekli radyoaktif çekirdekler geliştirdi. AnchorSeeds® özellikle apikal bölgede göç eğiliminin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu (Badwan ve ark. 2010; Bowes ve ark. 2012a).

7.2 Post-Planlama

PSI'dan yaklaşık 1 ay sonra geçici prostatik ödeme bağlı olarak prostattaki hacim değişiklikleri azalır. Bu dönemde uygun dozimetriyi verifiye etmek için implant sonrası kalite güvenlikli bilgisayar tomografi taramaları (QA-CT) önerilir (Davis ve ark. 2012). Alternatif olarak QA-CT implantın ardından 0 ya da 1. gün yapılabilir.

BT yapmak için ideal zaman izotopların tipine de bağlıdır. Uzun yarı ömürlü I-125 ve Pd-103 implantları için 1 aylık aralığın yeterli olduğu kanıtlanmıştır; yarılanma süresi 9.69 gün olduğundan 14. Günde yapılacak QA-CT en doğru olabilir (Smith ve ark. 2012).

BT görüntülerinde prostat bezi konturları sıklıkla metalik radyoaktif çekirdek artefaktları ve ödem tarafından örtülür. Uygun prostat konturu zor bir görevdir ve küçük yanlışlıklar D90 ve V100 gibi dozimetri değerlerinde sapmaya yol açabilir. Tecrübeli brakiterapistler prostat bezinin konturlarını daha kesin bir biçimde yorumlayabilir ancak literatürde yine de 9.3 ile 30.3 Gy arasında gözlemciler arası varyasyon bildirilmiştir (Crook ve ark. 2002b). Aynı grubun bir başka çalışması BT konturlu prostat hacminde sistematik bir fazla tahmin etme olduğunu ortaya çıkarmıştır. Görünen odur ki, özellikle bazal ve apikal bölgelerde komşu normal bölge hatalı bir şekilde prostat kabul edilmektedir (Petrik ve ark. 2012; Maletz ve ark. 2012).

Mümkün olduğunda implant sonrası prostat konturlarını verifiye etmek için bir MRG-BT füzyonu yapılmalıdır. Ancak MRG-BT füzyonu tekniği de hatalara açıktır çünkü net yer belirteçleri olmayabilir (radyoaktif çekirdekler T2'de zorlukla görülebilir). Radyologlarla yakın işbirliği içinde özel MRT sekansları (T2, kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler) belirlenmeli ve optimize edilmelidir (Osahi ve ark. 2012; Bowes ve ark. 2013b).

Neyse ki işlemlemeyle yapılan radyoaktif çekirdek rekonstrüksiyonu, BT-MRT füzyonları kullanıldığında az sayıda hataya ve gözlemciler arası değişkenliğe yol açmaktadır (De Brabandere ve ark. 2012).

MRT elde yoksa preimplant TRUS ile 1 aylık postimplant BT'nin füzyonu post-plan prosedürü için makul bir alternatif olarak görülmektedir (Bowes ve ark. 2013a).

Suboptimal dozimetrik post-plan sonuçları hakkında detaylı bilgi veren yayın çok nadirdir. Keyes ve ark. implant kalitesini üç gruba ayırmışlardır: implant sonrası V100 >85 iyi, %75-85 V100 suboptimal ve <%75 V100 kötüdür. Geniş bir PSI programının son 400 hastası için iyi, suboptimal ve kötü implantların yüzdesi sırasıyla %88, 10 ve 2.3 idi. Hastaların sadece %0.7'sine ikinci bir implantasyon yapıldı (Keyes ve ark. 2004).

Avustralya'dan 255 hastalık bir çalışmada 6 hastada (%2.4) suboptimal implant olduğu ve bunun sebebinin de ekipman/teknik problemler, implantasyon sırasında hastanın hareketi ya da aşırı implant sonrası ödem olduğu bildirilmiştir. Bu hastalara re-implantasyon yapılmıştır. Bu yayında implant kalitesi D90 ≥145 Gy (iyi), 145 Gy > D90 ≥ 130 Gy (yeterli), 130 Gy [D90 ≥ 110 Gy potansiyel olarak yeterli ve D90 <110 Gy yetersiz olarak tanımlanmıştır (Marcu ve Lawson 2013).

7.3 Radikal Prostatektominin Sonrası Kurtarma Brakiterapisi

Radikal prostatektominin ardından lokal rekürrens kanıtı olan hastalarda tedavi genellikle EBRT'den oluşur. Kurtarma seçeneği olarak PSI kullanan, az sayıda hastanın yer aldığı çalışma az sayıdadır. Bunların tümünde radikal prostatektominin ardından biyopsi ile kanıtlanan lokal rekürrens olduğu varsayılmıştır ki, bunun ultrason görüntülerinde net bir şekilde gösterilebilir olması gerekir. Bir not olarak dijital rektal muayenenin (DRE) duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %72.4 ve %64.8 iken TRUS'unki %86.2 ve %53.5'tir. PSA<0.5 ng/mL ve TRUS/DRE'de şüpheli bir bulgu olmadığında biyopsi büyük olasılıkla negatiftir (Naya ve ark. 2005). İkinci not olarak, cerrahi sonrasında lokal rekürrenslerin çoğu anastomoz bölgesinde (%56-76), mesane boynunda (%26) ve birden fazla yerde oluşur (%14) (Leventis ve ark. 2001; Nguyen ve ark. 2012; Liauw ve ark. 2012). Endorektal MRG'de rekürrens PSA >0.3 ng/mL olan erkeklerin %37'sinde görülürken, PSA ≤0.3 ng/ml olanların %13'ünde görülmüştür (Liauw ve ark. 2012).

42 hasta içeren bir İspanyol çalışmasında hastalar anastomotik bölgede düşük doz brakiterapi (145 Gy) ile tedavi edildi. Beş yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım %88.6 ve kansere özgü sağkalım %97 oldu. Derece 3 ya da 4 gastrointestinal ve genitoüriner toksisite hiç tarif edilmedi (Gomez-Veiga ve ark. 2012). Gaztanaga ve Crook tarafından yayınlanan bir vaka bildiriminde kombine eksternal radyoterapi (46 Gy) ve

düşük doz (LDR) brakiterapi (115 Gy) uygulanabilir bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur(Gaztanaga ve Crook 2012).

7.4 EBRT Sonrasında Kurtarma Brakiterapisi

Radikal prostatektomi, kriyocerrahi ve brakiterapi primer radyoterapinin ardından prostat kanseri rekürrensi için şu anki kurtarma tedavi seçenekleridir.

Bir Hollanda çalışmasında primer EBRT ya da PSI ardından biyopsi ile kanıtlanmış rekürrensi olan toplam 129 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Biyokimyasal nüks (PSI, kriyoşirürji: Phoenix cerrahisi: PSA >0.1 ng/mL) kurtarma LDR-brakiterapisi, kurtarma kriyoşirürji ya da kurtarma cerrahisi yapılan hastaların sırasıyla %81, 61 ve 66'sında oluşmuştur. Tüm kurtarma tedavi gruplarında erkeklerin %30'u derece 3 genitoüriner ve gastrointestinal toksisiteden yakınmıştır ve bu sebeple kurtarma seçenekleri sunulmadan önce hastalar dikkatli seçilmelidir (Peters ve ark. 2012).

Yüksek toksisite radyoaktif çekirdekler rektal duvar ya da üretraya çok yakın yerleştirildiğinde beklenebilir. Bu problemleri minimuma düşürmek için bir yöntem bir intraoperatif dozimetri ve planlama sistemi kullanmaktır (Stock 2004). Lokal kurtarma tedavisinin kötü sonlanımı gerçek lokalize rekürrensi olan hastalar ve mikroskopik dissemine hastalığı olanlar arasında ayrım yapacak tanısal araçların olmaması ile açıklanabilir.

Aaranson ve ark. çok akla yatan bir yaklaşım tarif etmiştir. Rekürren kanser bölgesi için önerilen doz (manyetik rezonans spektroskopi ve biyopsi sonuçları ile belirlendi) 144 Gy iken prostat bezinin kalanına 108 Gy verilmiştir. Bu yaklaşımla hiçbir dikkate değer şiddetli komplikasyon bildirilmemiştir ve 30 ayın ardından kansersiz sağkalım %96 ve biyokimyasal relapssız sağkalım %88 olmuştur (Aaranson ve ark. 2009).

RTOG'nin prospektif bir faz II çalışması (RTOG 0526) 2007 yılında aktive olmuş ve Ocak 2014'te hasta alımı kapanmıştır.

Birincil EBRT T1-T2c, GS 2-7, PSA ≤20 ng/ml, EBRT'den >30 ay sonra lokal bir rekürrens ve güncel PSA <10 ng/mL prostat kanseri olan 100 hasta dahil edilmiştir. Tedavi konsepti PTV'yi içeren 140 Gy PSI içermiştir ve bu da prostat CTV artı sınır (anterior, lateral 2-3 mm, posterior 0 mm, kraniyal ve kaudal 5 mm) olarak tanımlanmıştır (Crook 2007). Sonuçlar merakla beklenmektedir.

8 Dozimetri

Doz seçimi için kılavuzlar intraoperatif planlama ve postplan prosedürünü içerir. Radyoaktif çekirdek siparişi verebilmek için, radyoaktif çekirdek sayısı operasyon öncesinde bilgisayarlı planlama yapılan bir ultrason incelemesi ile tahmin edilir (Pre-Plan) ki bunun en iyi sonuçları vermesi beklenir. Alternatif olarak radyoaktif çekirdek sayısı ev içi analizler ya da yayınlanmış literatüre dayanarak ayarlanabilir (Cohen ve ark. 2002).

8.1 Tohum Miktarı

Radyoaktif çekirdek sayısı prostat büyüklüğüne ve kullanılan tekli radyoaktif çekirdek aktivitesine bağlıdır. Genellikle prostat hacmine dayanarak radyoaktif çekirdek sayısını hesaplamak için nomogramlar kullanılır ve net olmayan durumlar için %5-10 eklenir. Gevşek radyoaktif çekirdekler implante edildiğinde kullanılan toplam aktivite zincirli radyoaktif çekirdeklerle karşılaştırıldığında %15-23 fazla olabilir (Kudchadker ve ark. 2008). Bu etkinin sebebi kısmen üç boyutlu faktörler olabilir: zincirli radyoaktif çekirdeklerin prostat kapsülünün yakınında olmasına izin verilirken gevşek radyoaktif çekirdekler daha derine yerleştirilmelidir ancak her ikisinin de PTV yüzeyine yeterli doz vermesi gerekir.

8.2 Radyoaktif Çekirdek Aktivitesi ve Toplam Aktivite

Çoğu merkez düşük aktiviteli radyoaktif çekirdekler kullanır (radyoaktif çekirdek başına 0.4 mCi) ancak optimal radyoaktif çekirdek aktivitesinin ne olacağına dair uzlaşı yoktur. Tecrübeye göre düşük aktivite küçük bezlerde faydalı olabilirken yüksek aktivite (0.6 mCi) daha büyük prostatlarda sayıyı ve muhtemelen işlem maliyetini azaltır. İşin aslı kaynak kuvveti daha yüksek olan radyoaktif çekirdek implantları daha iyi bir doz kapsamı sebebiyle mükemmel implant kalitesi olasılığını artırır ancak yüksek ve düşük aktiviteli radyoaktif çekirdekler arasında rektal ve üretral dozlar bakımından fark yoktur (Narayana ve ark. 2005). Bir başka çalışma, daha düşük bir kaynak kuvveti varlığında ne doz homojenliğinin ne de konformalitenin azalmadığını göstermiştir (Thomas ve ark. 2007). Ancak nihayetinde hekimin kendi tecrübesi kullanılan radyoaktif çekirdeklerin aktivitesini belirler.

8.3 PSI ile Kombine EBRT

EBRT ile PSI(110 Gy) kombine edilirse reçetelenen EBRT dozu 41.4-50.4 Gy aralığındadır (1.8 Gy-2 Gy/gün). Ne PSI ve EBRT'nin optimal sıralaması nettir ne de ideal zaman aralığı. EBRT öncesinde PSI muhtemelen dokuları radyasyona maruz bırakırken brakiterapiye bağlı yetersiz dozimetrik sonuçlar olduğunda EBRT dozu ayarlanabilir. İkincisi görüntü kılavuzluğu yapılan zamanlarda implant iyi tanınabilen bir yer işareti olarak kullanılabilir. İşin aslı, şu anki uygulama ve klinik çalışmalar EBRT ardından yapılan PSI'yı desteklemektedir (RTOG 2011; Bittner ve ark. 2012; Merrick ve ark. 2011).

EBRT ve aktivitesi azalan yapıdaki implantların, biyolojik etkin dozunun (BED) hesaplanması için Stock ve ark.nın (2006) çalışmasında belirtilen formül kullanılabilir.

8.4 CTV ve PTV

Klinik hedef hacim (CTV) rektal ultrasonda görülen tüm prostat olarak tanımlanır. Seminal veziküller klinik hedef hacim içine genellikle dahil edilmez. Planlanan hedef hacmi (PTV) oluşturmak için 2-3 mm'lik bir sınır eklenir.

Yüksek riskli prostat kanserinde PTV 5 mm sınırlı prostat bezinden oluşabilir (posteriorda 2 mm). Seminal vezikküllerin proksimal 1 cm'si de planlanan hedef hacme dahil edilmelidir (Bittner ve ark. 2012).

8.5 İntraoperatif Planlama

En detaylı öneriler ESTRO/EU/EORTC grubu tarafından sunulmuştur (Salembier ve ark. 2007). Netlik sağlanması için bundan sonraki metinde her bir organ için şu kısaltnalar kullanılacaktır: "p"-D90 prostat, "r"-D10 rektal ya da "u"-D90 üretral kenar için.

PTV (prostat artı kenar) için doz sınırlamaları şunlardır: pD90>önerilen dozun %100'ü (PD), PV100 ≥%95, pV150 ≤%50. rD2cc≤ PD ve $rD_{0.1cc}$ <200 Gy ve prostatik üretra için uD10< PD'nin %150'si ve uD30 <PD'nin <%130'udur. GTV %150 eş doz ile kapsanmalıdır.

8.6 Post Planlama

Önce hedef alanda gerçek radyoaktif çekirdek sayısı tespit edilir. Bu, BT öncü görüntüleri ile elde edilebilir. Kayıp radyoaktif çekirdekler varsa bir akciğer filmi önerilir.

CTV-P (prostat), CTV-PM (prostat + 3 mm kenar), rektum ("r") ve intraprostatik üretra konturu çizildikten sonra (üriner kateter kullanılarak BT görüntülerinde tanınabiliyorsa "u") planlama yazılımının otomatik radyoaktif çekirdek bulma özelliği kullanılarak BT/MRT görüntülerinde radyoaktif çekirdekler tespit edilir. Hem CTV-P hem de CTV-PM için birincil parametreler bildirilmelidir. İkincil parametreler V200 ve D100'dür. Risk altındaki organlar için birincil parametreler rD2cc ve uD10'dur. İkincil parametreler rD0.1cc, rV100, uD0.1cc, uD30 ve uD5'tir (Salembier ve ark. 2007). Amerikan Brakiterapi Topluluğu (ABS) aşağıdaki postoperatif dozimetrik parametrelerin belirlenmesini önermektedir: pD90, pV100, pV150, uV150, uV5, uV30 ve rV100 (Davis ve ark. 2012).

pD90 konturlu prostatın %90'ı tarafından alınan minimum dozdur ve sıklıkla biyokimyasal sonlanım için prognostik bir belirteç kabul edilir. pV100 ve ortalama tedavi sınırına (Orio ve ark. 2007) ilave olarak primer Gleason evre 4 gibi klinik parametreler (Uesugi ve ark. 2012), perinöral invazyon ve tedavi sonrası PSA değerlerinin (Ding ve ark. 2012) kanser kontrolü ile bazı korelasyonları olduğu gösterilmiştir.

Postimplant pD90 için kabul edilebilir bir doz aralığı, normal yapılar aşırı doz almadığı sürece I-125 için 130-180 Gy olabilir. Yüksek riskli hastalar pD90 değerinin >180 olmasından fayda görebilirler (Davis ve ark. 2012; Potters ve ark. 2010).

BED değerleri bakımından Stock ve ark. artan BED ile daha yüksek biyokimyasal kontrol ve de negatif tekrarbiyopsi oranları arasında anlamlı bir doz-yanıt ilişkisi buldu. Bu yazıda EBRT ve PSI'da BED hesaplamak için formüller sunulmuş ve detaylı olarak açıklanmıştır (Stock ve ark. 2006). Özetle, 150 Gy'den düşük BED değerleri sağlayan implantlar, reimplantasyon ya da destekleyici eksternal radyasyonu ile yeniden ele alınmalıdır (Hughes ve ark. 2005). Stone, PSI ile PSI artı EBRT kombinasyonu alan 584 hastayı karşılaştırılan bir çalışma sunmuştur ve BED >200 Gy ile lokal kontrolde iyileşme bulmuştur (α/β=2 Gy) (Stone ve ark. 2010b). Bu, postimplant pD90 188 Gy (I-125) ya da EBRT (45 Gy) ile birlikte 110 Gy olduğunda elde edilebilir.

8.7 Risk Altındaki Organlar

Prostata yüksek doz düzeyleri tümör kontrolünde artışla korelasyon gösterir ancak bunun risk altındaki organlarda oluşan morbidite ile dengelenmesi gereklidir.

Kritik organlar anterior rektum duvarı ve intraprostatik üretradır ki bunların sınırları intraoperatif prosedür sırasında belirlenir. Komplikasyonların hem doz hem de hacme bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Prostat PSI'ı için ESTRO önerilerinde rektum doz parametreleri rD_{2cc} ≤100 %, $D_{0.1cc}$ (~Dmax) <200 Gy olmuştur (Salembier ve ark. 2007). Rektal toksisite olasılığını azaltmak için Marrick ve ark. anterior rektal mukozal nokta dozun önerilen dozun maksimum %85'i ile sınırlı olması gerektiğini önermektedir. Anterior rektal mukozadan 10 ve 5 mm uzaklıktaki yerler sırasıyla önerilen dozun %100 ve 120'sini almalıdır (Merrick ve ark. 1999). Toplam rektal yüzeyin (postplan BT'de görüldüğü üzere) 100, 150 ve 200 Gy alma ihtimali sırasıyla ≤%30, ≤%20 ve ≤%10 olduğunda geç dönem proktit riski %5'in altında kalmaya devam eder (Waterman ve Dicker 2003). Toplam rektal yüzey intraoperatif prosedürde görülmediğinden mutlak hacim önerileri daha kullanışlıdır: rV100 ≤1 cm3 olan hastalarda 3 yıllık kanama oranı %14 olmuştur (Harada ve ark. 2012). 1005 hastada 5 yıllık bir takip, 0.6 cc rektal duvar önerilen dozun %100'ünü aldığında, geç dönemde RTOG ≥2 toksisiteyi %5.8 olarak bildirmiştir (Keyes ve ark. 2012).

İntraprostatik üretra üriner kateterin tipik kontrastı sebebiyle genellikle rektal ultrason görüntülerinde tanınır. Bazı yazarlar bir kateter kullanıldığında üretradaki anatomik değişiklikleri tartışmaktadır. Kateter olmadan üretra hava kabarcıklı bir jel ile görüntülenebilir. Bu durumda üretra daha yarık şeklinde eğik bir konfigürasyon gösterir ve üretranın gerçek büyüklüğü jel tarafından tanımlandığında daha büyük görülebilir. Kateter kullanıldığında üretra prostat üzerinden daha düz bir görüntü gösterir (Anderson ve ark. 2010). Bu sebeple bazı brakiterapistler hava kabarcıklı jelin kateter sokulmadan önce ya da daha ince bir kateterin lümenine doğrudan yerleştirilmesi ile üretranın daha doğru görüntülenebileceği ve üretral distorsiyonun minimuma indirileceğini önermektedir. Kateter lümeni etrafında bir sınır belirlenmesi daha düşük üriner toksisiteye sebep olabilir ancak plan kalitesini olumsuz etkileyebilir. Kateter çıkarıldıktan sonra radyoaktif çekirdeklerin pozisyonuna ne olduğu net değildir. Özellikle daha küçük bezlerde (<30 cm3) kateterin çıkarılması prostat konturunun daralmasına sebep olabilir. Bu durum daha yüksek dozimetrik parametrelere sebep olur (Shirvani ve ark. 2011).

Üriner morbiditeyi dikkate alan çalışmalarda ya da dozimetrik parametreler hakkında yayınlanmış önerilerde prostatik üretranın konturu hakkında detay yoktur. Üretra hacminin kateter konturu tarafından tanımlandığı varsayıldığında uD10 önerilen dozun %150'sinden az olmalıdır (uD30<%130) (Salembier ve ark. 2007).

Üretra koruyucu tekniklerle yapılan birkaç seri (maksimal üretral doz önerilen dozun %100-140'ı) azalmış bir üriner morbidite göstermemiştir. İlave olarak "zemin", "orta prostat", "apeks", ya da "ürogenital diyafram" gib üretra alt segmentlerindeki bireysel doz kısıtlamalarının hiçbiri alt üriner sistem belirtilerindeki azalmayı öngörmemiştir (Allen ve ark. 2005). Yeni bir çalışma üriner morbiditenin doz hacim parametrelerinin değil, kaynakların üretranın yakınında yerleşmesinin bir sonucu olduğunu göstermiştir. Yazarlar kaynaklar ile üretra arasında minimum 5 mm olmasını önermiştir (Pinkawa ve ark. 2012).

Apikal ve periapikal üretra yüksek dozlar aldığında üretral striktür gelişmesi için risk artmaktadır (Earley ve ark. 2012). 425 hastanın alındığı bir çalışmada Merrick ve ark. üretral striktür oranının %3 olduğunu bildirmiştir. Tüm striktürler membranöz üretrayı tutmuştur ve yazarlar PSI tarafından uyarılan üretral striktürlerin radyoaktif çekirdeklerin prostat apeksinden 5 mm'den daha uzağa yerleştirildiğinde daha nadir olduğu yorumunu yapmıştır (Merrick ve ark. 2002a). Bu sebeple, bu üretral bölgelere implantasyon prosedüründe daha fazla dikkat edilmesi gerekir.

Nörovasküler demet ve penil bulbus uzun dönemli erektil fonksiyonu geri çevirmekte ciddi bir rol oynayabilir ancak aksi sonuçlar da bildirilmiştir (Whaley ve ark. 2012). Şu an için doz önerisi verilmediğinden (Crook ve ark. 2005) bu organlar için genel doz azaltılması önerileri dikkate alınmalıdır (Snyder ve ark. 2012; Roach 2012). Kompleks patofizyoloji sebebiyle erektil fonksiyonun korunması için PDE5 inhibitörlerinin erken dönemde kullanılması klinik tedavi şemalarına dahil edilmelidir (Stember ve Mulhall 2012).

9 Çıkıp inmeler, sıçramalar ve rekürrensler

Cerrahinin aksine tedavi sonrası PSA, brakiterapinin ardından sıfır değerine ulaşmaz. Tipik olarak PSA düzeyleri radyoaktif çekirdek implantasyonunun ardından 2-5 yıllık bir periyodda sıfıra iner. Bazı hastalarda PSA düzeyleri geçici olarak yükseldikten sonra önceki düzeyine düşer ki buna spike ya da sıçrama(bounce) adı verilir (Beriwal ve ark. 2012). Bu fenomenin biyolojik sebebi net değildir ancak bu PSA yükselişi çok stresli olabilir ve gereksiz araştırmalara ya da kurtarma tedavilerine yol açabilir. Phoenix (dip + 2 ng/mL) ya da ASTRO (3 ardışık artış) kriterlerine göre bile biyokimyasal başarısızlık olan hastaların %44-56'sında PSA tekrar düşebilir (Thompson ve ark. 2010; Toledano ve ark. 2006).

Bu sebeple benign sıçramalarla biyokimyasal relapslar arasında ayrım yaptırabilecek bir yöntem ya da en basit yoluyla bir eşik değer tanımlamakta fayda vardır.

Literatürde bildirilen brakiterapi sonrasında hastalardaki mutlak sıçrama oranları PSA sıçrama büyüklüğünün tanımına bağlıdır. Son zamanlardaki çalışmalarda 0.2 ng/ml artış PSA yükselmesini tanımlamak için sıklıkla kullanılmıştır ancak eşik değerleri 0.1, 0.4 ya da 2 ng/ml olan farklı tanımlamalar da kullanılmıştır (Caloglu ve Ciezki 2009). PSA sıçramaları brakiterapiden 12.5-19 ay sonra oluşurken yükseklik 0.29-1.7 ng/ml ve süre 7-36 ay olmuştur. Sıklık hastaların %25-35.9'udur ancak daha yüksek oranlar da bildirilmiştir (Tanaka ve ark. 2012; Mazeron ve ark. 2012a, b; Hinnen ve ark. 2012; Beriwal ve ark. 2012; Thompson ve ark. 2010). Toledano ve ark. çalışmasında sırasıyla ≥0.1, ≥0.2, ≥0.4 ve >1 ng/ml tanımı kullanıldığında PSA sıçramalarının sıklığı %55, 49, 32 ve 15 olmuştur. PSA olan hastaların %15'i ikinci bir PSA sıçraması göstermiştir (Tanaka ve ark. 2012). PSA sıçramalarının %12'si ilk 3 yıllık takip içinde oluşur (Hinnen ve ark. 2012).

PSA sıçramaları daha genç erkeklerde (<65-70 yaş) ve beden kitle endeksi düşük olan hastalarda daha sık olma eğilimindedir (Mazeron ve ark. 2012b; Delouya ve ark. 2012; Thompson ve ark. 2010; Patel ve ark. 2004).

Hastaların %4.8-15'inde yüksek miktardaki sıçramalar PSA başarısızlığını taklit edebilir (Hinnen ve ark. 2012; Mazeron ve ark. 2012a; Crook ve ark. 2007). Thompson ve ark. yayınında 1006 hastanın %5.3'ü Phoenix biyokimyasal başarısızlık tanımına ulaştı. Ancak bu hastaların %44'ünde PSA tekrar düştü ve benign bir sıçrama olduğu kabul edildi. Bu

hastalar görece gençti (<70 yaş), Phoenix kriterlerini daha erken karşılama eğiliminde idi (<38 ay), dip seviyeye ulaşmaları daha kısa zaman aldı (medyan 6 ay) ve PSA katlanma süresi daha kısa idi (5.1 ay) (Thompson ve ark. 2010).

Bir PSA sıçraması için öngörücü olan dozimetrik parametreler tartışmalıdır. Daha yüksek implant dozu, önerilen dozun %150'sini alan prostat hacmi (V150) ve üretranın %90'ının aldığı minimal doz yüzdesi (%UD90) sıçrama fenomeninin daha yüksek oranlarda olması ile ilişkilidir (Stock ve ark. 2003; Merrick ve ark. 2002b; Tanaka ve ark. 2012). Brakiterapi sonrasında biyokimyasal tümör kontrolünü öngörmek için pD90>140-160 Gy daha önce tartışıldığı üzere kabul edilen bir dozimetrik prediktördür.

EBRT'nin aksine PSA'da 0.2-0.4 ng/ml artış biyokimyasal başarısızlık için öngörücü değildir (Bernstein ve ark. 2012). Dahası PSI sonrası bir PSA sıçraması, biyokimyasal başarısızlık, hastalığa özgü sağkalım ve toplam sağkalım bakımlarından daha iyi bir sonlanım ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Hinnen ve ark. 2012; Patel ve ark. 2004; Aaltomaa ve ark. 2011). Ancak sıçrama amplitüdleri daha yüksek olduğunda (≥1 ng/ml) biyokimyasal başarısızlık oranı artar (McGrath et al. 2010).

Özetle PSA sıçraması vakaların önemli bir yüzdesinde oluşur ve sadece PSA eşik değerleri, brakiterapinin ardından biyokimyasal relapsı öngörmek için yeterince duyarlı değildir. Bazı yazarlar radyoaktif çekirdek implantasyonu ardından PSA kinetiğini analiz etmiş ve biyokimyasal relaps olan hastalarda karakteristik bulgular gözlemiştir. Birincisi implanttan 6 ay sonra tedavi öncesi değerin >%20'si kadar bir PSA yüzdesi, yeterli güvenlik (%72.4) ve özgüllük (%79.8) değerleri ile relaps riskiyle ilişkilidir. Kesme değeri olarak tedavi öncesi değerin %30'u kullanıldığında özgüllük %91.3'e çıkar (Paoluzzi ve ark 2012). ≤5 yıl içinde tedavi sonrası PSA dip düzeyi olarak <0.5 ng/ml'ye ulaşan hastalarda biyokimyasal başarısızlığın uzun süreli olmaması anlamlı olarak daha yüksektir (Ko ve ark. 2012; Aaltomaa ve ark. 2011). Biyokimyasal relaps için hazard oranları tohum implantasyonunun ardından 12. ayda PSA değerleri ≤1, 1.01–2, 2.01–3 ve >3 ng/ml olanlar için sırasıyla 1, 4.96, 27.57, ve 65.10 olmuştur (Ding ve ark. 2012).

Yetersiz PSA azalmasının sebebi minör radyosensitivite, gizli metastatik hastalık ya da düşük kalitede tedavi olabilir (kötü dozimetrik sonuç).

Sonuç olarak 3 yıllık takibin ardından biyokimyasal başarısızlıktan şüphe edildiğinde (PSA sıçraması daha düşük olasılıkta ise) tekrarlayan tümörü doğrulamak için tekrar biyopsi yapılabilir. Pozitif olduğunda kurtarma tedavi seçenekleri hastaya önerilebilir. Pozitif biyopsi olasılığı biyolojik etkin doza dayanır. BED değerleri ≤140, 140–180 ve >180 Gy olduğunda pozitif biyopsi oranı sırasıyla yaklaşık %15.1, 6.7 ve 2.5'tir (Stock ve ark. 2006).

Brakiterapi sonrasındaki ilk 3 yılda şu anki ASTRO Phoenix tanımı (Roasch ve ark. 2006) PSA yetersizliğinin tespiti için sıkça kullanılmalıdır. PSA dip değerin üzerine <2 ng/ml çıkarsa benign bir PSA artışı varlığını dışlamak için daha ileri takip gereklidir.

Tekrar biyopsi ancak dozimetrik BED ve D90 değerlerinin bulunması, tedavi sonrası PSA kinetiğinin anlaşılması için ve %15'lik PSA sıçramasının başarısızlık kriterlerini tetiklediği bilinerek yapılmalıdır.

10 Kalite Güvencesi

Kalite güvencesi (QA) prostat brakiterapisinde önemlidir. Amerikan Brakiterapi Topluluğu (ABS) tüm ekip üyelerinin eğitimli ve yeterli olduğunu güvence altına alan iyi belgelenmiş bir kalite geliştirme programını önerir. Tüm yeni birimler detaylı eğitim ve yeterlilik gözden geçirmesine tabi tutulmalıdır (Davis ve ark. 2012).

Birkaç çalışma tecrübenin dozimetrik veriler üzerine etkisini araştırmıştır. Bunlardan bazıları 30 hastadan 10'unda bir platoya erişilen bir öğrenme eğrisi bulmuştur (Losielle ve ark. 2009; Merrick ve ark. 2007). Diğer yayınlar öğrenme eğrisinin implantasyon prosedüründe etkisi olduğunu (operasyon odası süresinin, iğneler ve radyoaktif çekirdeklerin azalması), rektal dozların azaldığını (D0.1cc ve R100) ancak prostat D90'ın anlamlı olarak değişmediğini göstermiştir (LeFur ve ark. 2012; Keyes ve ark. 2006).

Bununla birlikte, yüksek kaliteli prosedür yapılmasını güvenceye almak için prostat brakiterapisinde tüm basamaklar dahil özel eğitim programları her kurumda yürürlüğe konmalıdır:

- hasta seçimi
- ultrason stimülasyonu
- tedavi planlaması
- implant işlemlenmesi
- implant sonrası dozimetri
- takip

Hasta seçimi ve takip haricinde tüm terimler bir prostat eğitim sistemi kullanarak öğretilebilir. Bu sistem bir masa üzerine kurulmuş bir prostat silueti, prostat planlayıcı yazılım yüklenmiş olan bir ultrason cihazı/dizüstü sistemi ve stabilize edici bir masa sabitleyicisi olan bir basamak biriminden oluşur.

İlk implantasyonlar sırasında tecrübeli uygulayıcıların danışmanlık vermesi güçlü bir şekilde önerilir. Takip muayeneleri çalışma benzeri bir tarzla yürütülmelidir. Hastalara radyoterapi öncesi ve sonrasında toksisite ve yaşam kalitesi ölçümleri uygulanmalıdır (IPSS, IIEF, QLQ-C30/QLQ-PR-25).

RTOG, Radyoloji Fiziği Merkezi (MD Anderson) tarafından düzenlenen kredilendirme programını desteklemektedir. Bu program birim hakkında anketler ve bir bilgi değerlendirmesini içerir. Bir birim bu çalışmada yer alabilmek için en az 10 tane TRUS kılavuzluğunda prostat implantı yapmış

olmalıdır. Kredilendirme süreci iki basamaklıdır: fizik/dozimetri gözden geçirmesi ve klinik gözden geçirme.

Yeni bir yayında Zelefsky ve ark. Radyasyon Onkolojisinde Kalite Araştırmasını (QPRO) bildirmiştir. Bu taramada Amerika Birleşik Devletleri'nde birkaç tedavi kurumundaki post-plan dozimetri uzaktaki bir uzman gözden geçirici tarafından değerlendirilmiştir. Bu bağımsız kalite ölçümü yaklaşımı öz-değerlendirme için bir fırsat sağlar ve kredilendirme programlarında lisans resertifikasyonu için kullanılabilir (Zelefsky ve ark. 2013).

Özetle her bir brakiterapistin kendi eğitiminin iyi olduğu ve tutarlı bir biçimde yüksek kalite standartlarını karşıladığını belgelemesi gereklidir.

11 Sonuçlar

Bu bölümde prostat kanserinin düşük doz brakiterapisi hakkında bazı konuların gözden geçirilmesi için yeni yayınlar özetlenmiştir. Bu tedavi yaklaşımının etkinliği onlarca yıldır kanıtlanmıştır ve cerrahi ya da EBRT gibi rakip tedavilerle karşılaştırılabilir düzeydedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanserinin brakiterapisinin kullanımı anlamlı olarak azalmaktadır.

PSI oranlarındaki azalmanın sebebi prostatektomi sayısındaki artıştır. Lokalize prostat kanseri olan hastalarda cerrahi 2000 yılından önce tedavinin yaklaşık %44'ünden sorumlu iken 2010 yılında bu oran %60 olmuştur. PSI'daki azalma için diğer sebepler arasında EBRT tekniklerinde modern gelişmeler, IMRT ile geri ödeme, hasta/hekim tercihlerinde değişim, ya da radyasyon onkolojisi eğitimi sırasında brakiterapi vurgusunun olmaması yer alır (Mahmood ve ark. 2014; Martin ve ark. 2014). Önümüzdeki birkaç onyıl içinde yeni prostat kanseri vakalarının sayısının üçe katlanacağı tahmin edilmektedir (Quon ve ark. 2011). Gelecekteki bu durumun birkaç hafta süren EBRT tedavileri veren kurumlar tarafından idare edilmesi zor görünmektedir. Bu sebeple uluslararası radyoterapi organizasyonlarının yüksek kaliteli, bir gün süren brakiterapi bakımından tıp eğitimini geliştirmesi ve radyoonkologları cesaretlendirmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

Aaltomaa SH, Kataja VV, Raty A, Palmgren JE, Lahtinen T (2011) Does the outcome of prostate cancer patients with large prostates differ from small prostate size in permanent seed, low dose-rate brachytherapy? Scand J Urol Nephrol 45(5):339–345. doi:10.3109/00365599.2011.590994

Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, Speight J, Hsu IC, Pickett B, Roach M, 3rd, Shinohara K (2009) Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. BJU Int 104(5):600–604. doi:BJU8445 [pii] 10.1111/j.1464-410X.2009.08445.x

Albert JM, Swanson DA, Pugh TJ, Zhang M, Bruno TL, Kudchadker RJ, Frank SJ (2013) Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. Brachytherapy 12(1):30–37. doi:10.1016/j.brachy.2012.03.009

Alenda O, Ploussard G, Mouracade P, Xylinas E, de la Taille A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, Salomon L (2011) Impact of the primary Gleason pattern on biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy: a single-center cohort of 1,248 patients with Gleason 7 tumors. World J Urol 29(5):671–676. doi:10.1007/s00345-010-0620-9

Allen ZA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Kurko B, Anderson RL, Murray BC, Galbreath RW (2005) Detailed urethral dosimetry in the evaluation of prostate brachytherapy-related urinary morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(4):981–987. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.068

Anandadas CN, Clarke NW, Davidson SE, O'Reilly PH, Logue JP, Gilmore L, Swindell R, Brough RJ, Wemyss-Holden GD, Lau MW, Javle PM, Ramani VA, Wylie JP, Collins GN, Brown S, Cowan RA, North West Uro-oncology G (2011) Early prostate cancer–which treatment do men prefer and why? BJU Int 107 (11):1762–1768. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09833.x

Anderson C, Lowe G, Ostler P, Inchley D, Hardiman C, Wills R, Bryant L, Chapman C, Marchant N, Hoskin PJ (2010) I-125 seed planning: an alternative method of urethra definition. Radiother Oncol 94(1):24–29. doi:S0167-8140(09)00615-X [pii] 10.1016/j.radonc.2009.11.003

Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J (2006) The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. Radiother Oncol 79 (2):185–189. doi:10.1016/j.radonc.2006.04.004

Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L (2000) ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 57 (3):315–321

Badwan HO, Shanahan AE, Adams MA, Shanahan TG, Mueller PW, Markwell SJ, Tarter TH (2010) AnchorSeed for the reduction of source movement in prostate brachytherapy with the Mick applicator implant technique. Brachytherapy 9(1):23–26. doi:10.1016/j.brachy.2009.07.002

Beasley M, Williams SG, Pickles T, Unit BPO (2008) Expanded risk groups help determine which prostate radiotherapy sub-group may benefit from adjuvant androgen deprivation therapy. Radiat Oncol 3:8. doi:10.1186/1748-717X-3-8

Beriwal S, Smith RP, Houser C, Benoit RM (2012) Prostate-specific antigen spikes with (131)Cs brachytherapy. Is there a difference with other radioisotopes? Brachytherapy 11(6):457–459. doi:10.1016/j.brachy.2012.04.004

Bernstein M, Ohri N, Bodner W, Garg M, Dicker A, Guha C (2012) PSA bounce predicts for a favorable prognosis following Brachytherapy, but an unfavorable prognosis after external beam radiation therapy: a meta-analysis. Int J Radiation Oncol Biol Phys 84(3, Supplement):S371. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.979

Beyer DC, McKeough T, Thomas T (2005) Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61 (5):1299–1305. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.024

Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Adamovich E, Wallner KE (2013) Gleason score 7 prostate cancer treated with interstitial brachytherapy with or without supplemental external beam radiation and androgen deprivation therapy: is the primary pattern on needle biopsy prognostic? Brachytherapy 12(1):14–18. doi:10.1016/j.brachy.2012.05.002

Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, Wallner KE (2012) Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. Brachytherapy 11 (4):250–255. doi:10.1016/j.brachy.2012.02.002

Blasko JC (2004) Patient selection for prostate brachytherapy: more myth than fact: Review 1. Oncology (Williston Park) 18(4):452

Boo D, Shasha D, Mourad WF, Salant R, Gorfinkel N, Harrison LB (2012) In Support of Brachytherapy for Young Men With Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84 (3, Supplement):S409. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.1082

Bowes D, Crook J, Batchelar D, Araujo C, Parker B, Kim D, Gaztanaga M, Milette M, Rajapakshe R, Petrik D (2012a) A Randomized Trial Comparing Seed Loss and Displacement of Specially Engineered Coated Seeds to Standard Uncoated Loose Seeds. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(3):S402. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.1061

Bowes D, Crook JM, Araujo C, Batchelar D (2013a) Ultrasound-CT fusion compared with MR-CT fusion for postimplant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 12(1):38–43. doi:10.1016/j.brachy.2012.03.007

Bowes D, Crook JM, Rajapakshe R, Araujo C, Parker B (2013b) Defining a magnetic resonance scan sequence for permanent seed prostate brachytherapy postimplant assessment. Brachytherapy 12 (1):25–29. doi:10.1016/j.brachy.2012.03.001

Bowes D, Crook JM, Wallace K, Evans A, Toi A, Finelli A, Jewett MA, Fleshner N, Catton C (2012b) Results of a surgically derived nomogram to predict Gleason score upgrading applied to a cohort of patients with "favorable-risk" prostate cancer treated with permanent seed brachytherapy. Urology 80(3):649–655. doi:10.1016/j.urology.2012.03.051

Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG (2010) Young men have equivalent biochemical outcomes compared with older men after treatment with brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(5):1315–1321. doi:S0360-3016(09)01000-1 [pii] 10.1016/j.ijrobp.2009.06.052

Caloglu M, Ciezki J (2009) Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. Urology 74(6):1183–1190. doi:10.1016/j.urology.2009.01.043

Chen WC, Katcher J, Nunez C, Tirgan AM, Ellis RJ (2012) Radioactive seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy and associated development of small-cell lung cancer. Brachytherapy 11(5):354–358. doi:10.1016/j.brachy.2011.12.003

Chiumento C, Fiorentino A, Caivano R, Clemente S, Fusco V (2013) Low-dose rate brachytherapy of the prostate in elderly patients. La Radiologia medica 118(8):1412–1421. doi:10.1007/s11547-012-0872-0

Choe KS, Correa D, Jani AB, Liauw SL (2010) The use of anticoagulants improves biochemical control of localized prostate cancer treated with radiotherapy. Cancer 116(7):1820–1826. doi:10.1002/cncr.24890

Cohen GN, Amols HI, Zelefsky MJ, Zaider M (2002) The Anderson nomograms for permanent interstitial prostate implants: a briefing for practitioners. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(2):504–511

Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR, CaPsure (2003) Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). J Urol 170(6 Pt 2):S21–25; discussion S26–27. doi:10.1097/01.ju.0000095025.03331.c6

Crook J (2007) RTOG 0526: A prospective phase II trial of transperineal ultrasound-guided Brachytherapy for locally recurrent prostate adenocarcinoma following external beam radiotherapy

Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G (2007) PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(2):426–433. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.031

Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, Tsihlias J, Pintilie M (2002a) Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(2):453–460

Crook J, Milosevic M, Catton P, Yeung I, Haycocks T, Tran T, Catton C, McLean M, Panzarella T, Haider MA (2002b) Interobserver variation in postimplant computed tomography contouring affects quality assessment of prostate brachytherapy. Brachytherapy 1 (2):66–73

Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, Jewett M, Fleshner N (2011) Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. J Clin Oncol 29 (4):362–368. doi:10.1200/JCO.2010.31.7305

Crook JM, Potters L, Stock RG, Zelefsky MJ (2005) Critical organ dosimetry in permanent seed prostate brachytherapy: defining the organs at risk. Brachytherapy 4(3):186–194. doi:10.1016/j.brachy.2005.01.002

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280(11):969–974

Dallas NL, Malone PR, Jones A, Doggart AJ, McConway KJ, Rogers PB (2012) The results of real-time brachytherapy for the management of low- and intermediate-risk prostate cancer in patients with prostate volumes up to 100 mL. BJU Int 110(3):383–390. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10931.x

Davis BJ, Bresnahan JF, Stafford SL, Karon BL, King BF, Wilson TM (2002) Prostate brachytherapy seed migration to a coronary artery found during angiography. J Urol 168(3):1103

Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 11(1):6–19. doi:10.1016/j.brachy.2011.07.005

De Brabandere M, Hoskin P, Haustermans K, Van den Heuvel F, Siebert FA (2012) Prostate post-implant dosimetry: interobserver variability in seed localisation, contouring and fusion. Radiother Oncol 104(2):192–198. doi:10.1016/j.radonc.2012.06.014

Delouya G, Taussky D, Ji CR, Sylvestre MP, Donath D (2012) Relationship between prostate-specific antigen bounce body fat distribution and body mass index in permanent seed brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy 11(3):214–218. doi:10.1016/j.brachy.2011.05.009

Deutsche Gesellschaft für Urologie (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011). 2.0 edn. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., Berlin

Ding W, Lee J, Chamberlain D, Cunningham J, Yang L, Tay J (2012) Twelve-month prostate-specific antigen values and perineural invasion as strong independent prognostic variables of long-term biochemical outcome after prostate seed brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(4):962–967. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.043

Earley JJ, Abdelbaky AM, Cunningham MJ, Chadwick E, Langley SE, Laing RW (2012) Correlation between prostate brachytherapy-related urethral stricture and peri-apical urethral dosimetry: a matched case-control study. Radiother Oncol 104(2):187–191. doi:10.1016/j.radonc.2012.06.001

Eastham JA (2004) Comparing radical prostatectomy and brachytherapy for localized prostate cancer, Discussion1. Oncology (Williston Park) 18(10):1302–1304

Fang LC, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Murray BC, Reed JL, Adamovich E, Wallner KE (2011) High-risk prostate cancer with Gleason score 8-10 and PSA level </=15 ng/mL treated with permanent interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(4):992–996. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.006

Fisher CM, Troncoso P, Swanson DA, Munsell MF, Kuban DA, Lee AK, Yeh SF, Frank SJ (2012) Knife or needles? A cohort analysis of outcomes after radical prostatectomy or brachytherapy for men with low- or intermediate-risk adenocarcinoma of the prostate. Brachytherapy 11(6):429–434. doi:10.1016/j.brachy.2012.04.009

Frank SJ, Arterbery VE, Hsu IC, Abdel-Wahab M, Ciezki JP, Hahn NM, Mohler JL, Moran BJ, Rosenthal SA, Rossi CJ, Yamada Y, Merrick G (2011) American College of Radiology Appropriateness Criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy 10(5):357–362. doi:10.1016/j.brachy.2011.01.014

Gaztañaga M, Crook JM (2012) Permanent seed brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a case report and review of the literature. Brachytherapy. doi:10.1016/j.brachy.2012.04.006

Gomez-Veiga F, Marino A, Alvarez L, Rodriguez I, Fernandez C, Pertega S, Candal A (2012) Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. BJU Int 109(Suppl 1):17–21. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10826.x

Graham J, Baker M, Macbeth F, Titshall V, Guideline Development G (2008) Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. Bmj 336(7644):610–612. doi:10.1136/bmj.39498.525706.AD

Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langley S (2012) 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 Int 109Suppl 1:22–29. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x

Hansen EK, Roach M III (2010) Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, 2nd edn. Springer, New York

Harada K, Ishikawa H, Saito Y, Nakamoto S, Kawamura H, Wakatsuki M, Etsunaga T, Takezawa Y, Kobayashi M, Nakano T (2012) Risk factors for rectal bleeding associated with I-125 brachytherapy for prostate cancer. J Radiat Res 53(6):923–929. doi:10.1093/jrr/rrs059

Hau EK, Oborn BM, Bucci J (2011) An unusual case of radioactive seed migration to the vertebral venous plexus and renal artery with nerve root compromise. Brachytherapy 10(4):295–298. doi:10.1016/j.brachy.2010.08.006

Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F (2011) Guidelines on prostate cancer. Eur Assoc Urol http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer.pdf

Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D (2010) Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(1):50–56. doi:S0360-3016(09)00191-6 [pii] 10.1016/j.ijrobp.2009.01.050

Herbert C, Morris WJ, Keyes M, Hamm J, Lapointe V, McKenzie M, Pickles T, Spadinger I (2012) Outcomes following iodine-125 brachytherapy in patients with Gleason 7, intermediate risk prostate cancer: a population-based cohort study. Radiother Oncol 103(2):228–232. doi:10.1016/j.radonc.2012.01.006

Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Jurgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, van Vulpen M (2010) Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(5):1433–1438. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.049

Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Frank SJ, van Vulpen M (2012) Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(2):883–888. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.049

Hinnen KA, Roeloffzen EM, Battermann JJ, Van Moorselaar RJ, van Roermund JG, van Vulpen M (2011) Survival after prostate brachytherapy in patients aged 60 years and younger. BJU Int 107(12):1906–1911. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09769.x

Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG (2009) Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(1):16–22. doi:S0360-3016(08)03870-4 [pii] 10.1016/j.ijrobp.2008.10.071

Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, Scheenen TW, Vos PC, Huisman H, van Oort IM, Witjes JA, Heerschap A, Futterer JJ (2011) Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. Radiology 261(1):46–66. doi:10.1148/radiol.11091822

Holmes JA, Wang AZ, Hoffman KE, Hendrix LH, Rosenman JG, Carpenter WR, Godley PA, Chen RC (2012) Is primary prostate cancer treatment influenced by likelihood of extraprostatic disease? A surveillance, epidemiology and end results patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(1):88–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.076

Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V, Group EGW (2010) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21(Suppl 5):v129–133. doi:10.1093/annonc/mdq174

Huang J, Vicini FA, Williams SG, Ye H, McGrath S, Ghilezan M, Krauss D, Martinez AA, Kestin LL (2012) Percentage of positive biopsy cores: a better risk stratification model for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(4):1141–1148. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.09.043

Hughes L, Waterman FM, Dicker AP (2005) Salvage of suboptimal prostate seed implantation: Reimplantation of underdosed region of prostate base. Brachytherapy 4(2):163–170. doi:10.1016/j.brachy.2005.03.002

Ishiyama H, Hirayama T, Jhaveri P, Satoh T, Paulino AC, Xu B, Butler EB, Teh BS (2012) Is There an Increase in Genitourinary Toxicity in Patients Treated With Transurethral Resection of the Prostate and Radiotherapy?: A Systematic Review. Am J Clin Oncol (in press). doi:10.1097/COC.0b013e3182546821

Ivanowicz AN, Wakeman CM, Hubbard RT, Devoe WB, Haake MR, Teigland CM (2012) Two-step transurethral surgery of the prostate and permanent implant brachytherapy for patients with lower urinary tract symptoms and low- to intermediate-risk prostate cancer. Brachytherapy 11(6):483–488. doi:10.1016/j.brachy.2011.08.006

Kaplan A, German L, Chen J, Matzkin H, Mabjeesh NJ (2012) Validation and comparison of the two Kattan nomograms in patients with prostate cancer treated with (125) iodine brachytherapy. BJU Int 109(11):1661–1665. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10748.x

Katz MH, Shikanov S, Sun M, Abdollah F, Budaeus L, Gong EM, Eggener SE, Steinberg GD, Zagaja GP, Shalhav AL, Karakiewicz PI, Zorn KC (2011) Gleason 6 prostate cancer in one or two biopsy cores can harbor more aggressive disease. J Endourol/Endourological Soc 25(4):699–703. doi:10.1089/end.2010.0425

Keyes M, Pickles T, Agranovich A, Kwan W, Morris WJ (2004) 125I reimplantation in patients with poor initial dosimetry after prostate

brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(1):40–50. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.011

Keyes M, Schellenberg D, Moravan V, McKenzie M, Agranovich A, Pickles T, Wu J, Liu M, Bucci J, Morris WJ (2006) Decline in urinary retention incidence in 805 patients after prostate brachytherapy: the effect of learning curve? Int J Radiat Oncol Biol Phys 64(3):825–834. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.056

Keyes M, Spadinger I, Liu M, Pickles T, Pai H, Hayden A, Moravan V, Halperin R, McKenzie M, Kwan W, Agranovic A, Lapointe V, Morris WJ (2012) Rectal toxicity and rectal dosimetry in low-dose-rate (125)I permanent prostate implants: a long-term study in 1006 patients. Brachytherapy 11(3):199–208. doi:10.1016/j.brachy.2011.05.007

Khan MA, Han M, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC (2003) Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. Urology 62(1):86–91 (discussion 91–82)

Ko EC, Stone NN, Stock RG (2012) PSA nadir of <0.5 ng/mL following brachytherapy for early-stage prostate adenocarcinoma is associated with freedom from prostate-specific antigen failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(2):600–607. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.07.009

Kono Y, Kubota K, Aruga T, Ishibashi A, Morooka M, Ito K, Itami J, Kanemura M, Minowada S, Tanaka T (2010) Swelling of the prostate gland by permanent brachytherapy may affect seed migration. Japan J Clin Oncol 40(12):1159–1165. doi:10.1093/jjco/hyq118

Kudchadker RJ, Swanson DA, Kuban DA, Lee AK, Bruno TL, Frank SJ (2008) Is a loose-seed nomogram still valid for prostate brachytherapy in a stranded-seed era? Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(2):623–627. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.001

Langley SE, Laing RW (2012) 4D Brachytherapy, a novel real-time prostate brachytherapy technique using stranded and loose seeds. BJU Int 109(Suppl 1):1–6. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10824.x

Lavery HJ, Droller MJ (2012) Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease States? J Urol 188(5):1667–1675. doi:10.1016/j.juro.2012.07.055

Lawton CA, Yan Y, Lee WR, Gillin M, Firat S, Baikadi M, Crook J, Kuettel M, Morton G, Sandler H (2012) Long-term results of an RTOG Phase II trial (00-19) of external-beam radiation therapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk clinically localized adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(5):e795–801. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.040

Le Fur E, Malhaire JP, Baverez D, Delage F, Perrouin-Verbe MA, Schlurmann F, Guerif S, Fournier G, Pradier O, Valeri A (2012) Impact of learning curve and technical changes on dosimetry in low-dose brachytherapy for prostate cancer. Strahlenther Onkol. doi:10.1007/s00066-012-0242-9

Lee HK, Adams MT, Shi Q, Basillote J, Lamonica J, Miranda L, Motta J (2010) Seed implant retention score predicts the risk of prolonged urinary retention after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(5):1445–1449. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.008

Lee LN, Stock RG, Stone NN (2002) Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(2):444–452

Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM (2001) Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. Radiology 219(2):432–439

Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, Oto A (2012) Evaluation of the Prostate Bed for Local Recurrence After Radical Prostatectomy Using Endorectal Magnetic Resonance Imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.015

Liu HW, Malkoske K, Sasaki D, Bews J, Demers A, Nugent Z, Ong A, Bashir B, Dufan T, Cho P, Drachenberg D, Chowdhury A (2010) The dosimetric quality of brachytherapy implants in patients with small prostate volume depends on the experience of the brachytherapy team. Brachytherapy 9(3):202–207. doi:10.1016/j.brachy.2009.07.009

Loiselle CR, Waheed M, Sylvester J, Allen ZA, Grimm PD, Eulau S, Butler WM, Merrick GS (2009) Analysis of the Pro-Qura Database: rectal dose, implant quality, and brachytherapist's experience. Brachytherapy 8(1):34–39. doi:10.1016/j.brachy.2008.09.003

Mahmood U, Pugh T, Frank S, Levy L, Walker G, Haque W, Koshy M, Graber W, Swanson D, Hoffman K, Kuban D, Lee A (2014) Declining use of brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Brachytherapy 13(2):157–162. doi:10.1016/j.brachy.2013.08.005

Maletz KL, Ennis RD, Ostenson J, Pevsner A, Kagen A, Wernick I (2012) Comparison of CT and MR-CT fusion for prostate post-implant dosimetry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(5):1912–1917. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.01.064

Mallick S, Azzouzi R, Cormier L, Peiffert D, Mangin PH (2003) Urinary morbidity after 125I brachytherapy of the prostate. BJU Int 92(6):555–558

Marcu LG, Lawson JM (2013) Technical and dosimetric aspects of iodine-125 seed reimplantation in suboptimal prostate implants. Br J Radiol 86(1026):20130058. doi:10.1259/bjr.20130058

Martin JM, Handorf EA, Kutikov A, Uzzo RG, Bekelman JE, Horwitz EM, Smaldone MC (2014) The rise and fall of prostate brachytherapy: Use of brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer in the National Cancer Data Base. Cancer. doi:10.1002/cncr.28697

Mayadev J, Merrick GS, Reed JR, Butler WM, Galbreath RW, Allen ZA, Wallner KE (2010) Permanent prostate brachytherapy in prostate glands <20 cm(3). Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(5):1450–1455. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.014

Mazeron R, Bajard A, Montbarbon X, Gassa F, Malet C, Rocher F, Clippe S, Bringeon G, Desmettre O, Pommier P (2012a) Permanent 125I-seed prostate brachytherapy: early prostate specific antigen value as a predictor of PSA bounce occurrence. Radiat Oncol 7:46. doi:10.1186/1748-717X-7-46

Mazeron R, Bajard A, Pommier P (2012b) Prostate-specific antigen bounce after permanent seed prostate brachytherapy: A literature review. Cancer Radiother 16(8):702–710. doi:10.1016/j.canrad.2012.09.004

McElveen TL, Waterman FM, Kim H, Dicker AP (2004) Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(5):1395–1404. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.01.050

McGrath SD, Antonucci JV, Fitch DL, Ghilezan M, Gustafson GS, Vicini FA, Martinez AA, Kestin LL (2010) PSA bounce after prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. Brachytherapy 9(2):137–144. doi:10.1016/j.brachy.2009.07.005

McNeely LK, Stone NN, Presser J, Chircus JH, Stock RG (2004) Influence of prostate volume on dosimetry results in real-time 125I seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58(1):292–299

Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH, Walbert HL, Blatt HJ (1999) Rectal dosimetric analysis following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(5):1021–1027

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Bittner N, Wallner KE, Adamovich E (2011) Prostate cancer death is unlikely in high-risk patients following quality permanent interstitial brachytherapy. BJU Int 107(2):226–232. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09486.x

Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT (2001) Is brachytherapy comparable with radical prostatectomy and external-beam radiation for clinically localized prostate cancer? Tech Urol 7(1):12–19

Merrick GS, Butler WM, Tollenaar BG, Galbreath RW, Lief JH (2002a) The dosimetry of prostate brachytherapy-induced urethral strictures. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(2):461–468

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL (2002b) Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(2):450–456

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z, Adamovich E (2005) Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(1):32–43. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.003

Merrick GS, Grimm PD, Sylvester J, Blasko JC, Butler WM, Allen ZA, Chaudhry UU, Mazza A, Sitter M (2007) Initial analysis of Pro-Qura: a multi-institutional database of prostate brachytherapy dosimetry. Brachytherapy 6(1):9–15. doi:10.1016/j.brachy.2006.10.002

Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E, True L (2006) Brachytherapy in men aged < or = 54 years with clinically localized prostate cancer. BJU Int 98 (2):324–328. doi:BJU6248 [pii] 10.1111/j.1464-410X.2006.06248.x

Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Brammer SG, Allen ZA, Lief JH, Adamovich E (2008) Biochemical and functional outcomes following brachytherapy with or without supplemental therapies in men < or = 50 years of age with clinically organ-confined prostate cancer. Am J Clin Oncol 31 (6):539–544. doi:10.1097/COC.0b013e318172dcb7

Miles EF, Nelson JW, Alkaissi AK, Das S, Clough RW, Broadwater G, Anscher MS, Chino JP, Oleson JR (2010) Biologically effective dose (BED) correlation with biochemical control after low-dose rate prostate brachytherapy for clinically low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(1):139–146. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.052

Miyazawa K, Matoba M, Minato H, Morita N, Chikazawa I, Ota K, Tokunaga K, Tonami H, Nojima T, Suzuki K (2012) Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds: analysis of its incidence and risk factors. Japan J Radiol 30(8):635–641. doi:10.1007/s11604-012-0102-7

Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico AV, Eastham JA, Enke CA, Farrington T, Higano CS, Horwitz EM, Kantoff PW, Kawachi MH, Kuettel M, Lee RJ, MacVicar GR, Malcolm AW, Miller D, Plimack ER, Pow-Sang JM, Roach M, 3rd, Rohren E, Rosenfeld S, Srinivas S, Strope SA, Tward J, Twardowski P, Walsh PC, Ho M, Shead DA (2012) Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. J Nat Compr Cancer Netw : JNCCN 10(9):1081–1087

Narayana V, Troyer S, Evans V, Winfield RJ, Roberson PL, McLaughlin PW (2005) Randomized trial of high- and low-source strength (125)I prostate seed implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(1):44–51. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.001

Naya Y, Okihara K, Evans RB, Babaian RJ (2005) Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy. Urology 66(2):350–355. doi:10.1016/j.urology.2005.03.014

NCCN (2012) NCCN clinical practice guidelines in oncology (National comprehensive cancer network guideline) prostate cancer. National comprehensive cancer network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

Nguyen BD, Schild SE, Wong WW, Vora SA (2009) Prostate brachytherapy seed embolization to the right renal artery. Brachytherapy 8(3):309–312. doi:10.1016/j.brachy.2008.11.011

Nguyen DP, Giannarini G, Seiler R, Schiller R, Thoeny HC, Thalmann GN, Studer UE (2012) Local recurrence after retropubic radical prostatectomy for prostate cancer does not exclusively occur at the anastomotic site. BJU Int. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11506.x

Ohashi T, Momma T, Yamashita S, Nagatsuma K, Kanai K, Kitagawa K, Takahashi S, Hanada T, Yorozu A, Shigematsu N (2012) Impact of MRI-based postimplant dosimetric assessment in prostate brachytherapy using contrast-enhanced T1-weighted images. Brachytherapy 11(6):468–475. doi:10.1016/j.brachy.2011.12.010

Orio P, Wallner K, Merrick G, Herstein A, Mitsuyama P, Thornton K, Butler W, Sutlief S (2007) Dosimetric parameters as predictive factors for biochemical control in patients with higher risk prostate cancer treated with Pd-103 and supplemental beam radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(2):342–346. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.010

Paoluzzi M, Mignogna M, Lorenzini E, Valent F, Fontana N, Pinzi N, Repetti F, Ponchietti R (2012) Is prostate-specific antigen percentage decrease predictive of clinical outcome after permanent iodine-125 interstitial brachytherapy for prostate cancer? Brachytherapy 11 (4):277–283. doi:10.1016/j.brachy.2011.08.008

Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, Wilkinson DA, Reddy CA, Ciezki JP (2004) PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. Urology 63(1):110–113

Peters M, Moman MR, van der Poel HG, Vergunst H, de Jong IJ, Vijverberg PL, Battermann JJ, Horenblas S, van Vulpen M (2012) Patterns of outcome and toxicity after salvage prostatectomy, salvage cryosurgery and salvage brachytherapy for prostate cancer recurrences after radiation therapy: a multi-center experience and literature review. World J Urol. doi:10.1007/s00345-012-0928-8

Petit JH, Gluck C, Kiger WS, 3rd, Laury Henry D, Karasiewicz C, Talcott JA, Berg S, Holupka EJ, Kaplan ID (2007) Androgen deprivation-mediated cytoreduction before interstitial brachytherapy for prostate cancer does not abrogate the elevated risk of urinary morbidity associated with larger initial prostate volume. Brachytherapy 6(4):267–271. doi:10.1016/j.brachy.2007.08.007

Petrik D, Araujo C, Kim D, Halperin R, Crook JM (2012) Implications of CT imaging for postplan quality assessment in prostate brachytherapy. Brachytherapy 11(6):435–440. doi:10.1016/j.brachy.2012.05.001

Petros JA (2004) Comparing radical prostatectomy and brachytherapy for localized prostate cancer, Discussion2. Oncology (Williston Park) 18(10):1309

Pickett B, Kurhanewicz J, Pouliot J, Weinberg V, Shinohara K, Coakley F, Roach M 3rd (2006) Three-dimensional conformal external beam radiotherapy compared with permanent prostate implantation in low-risk prostate cancer based on endorectal magnetic resonance spectroscopy imaging and prostate-specific antigen level. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(1):65–72. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.11.037

Pickett B, Ten Haken RK, Kurhanewicz J, Qayyum A, Shinohara K, Fein B, Roach M 3rd (2004) Time to metabolic atrophy after permanent prostate seed implantation based on magnetic resonance spectroscopic imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 (3):665–673. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.11.024

Pickles T, Keyes M, Morris WJ (2010) Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(1):43–49. doi:S0360-3016(09)00421-0 [pii] 10.1016/j.ijrobp.2009.01.081

Pinkawa M, Holy R, Piroth MD, Klotz J, Pfister D, Heidenreich A, Eble MJ (2012) Urinary morbidity after permanent prostate brachytherapy—impact of dose to the urethra vs. sources placed in close vicinity to the urethra. Radiother Oncol 103(2):247–251. doi:10.1016/j.radonc.2011.12.011

Potters L, Roach M, 3rd, Davis BJ, Stock RG, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Stone NN, Fearn PA, Yu C, Shinohara K, Kattan MW (2010) Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(4):1061–1065. doi:S0360-3016(09)00469-6 [pii] 10.1016/j.ijrobp.2009.03.031

Quon H, Loblaw A, Nam R (2011) Dramatic increase in prostate cancer cases by 2021. BJU Int 108(11):1734–1738. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10197.x

Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, Arthurs S, Mueller A, Cavanagh W, Butler WB, Ford E, Sutlief SG (2007) A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. Brachytherapy 6(2):129–134. doi:S1538-4721(07)00006-2 [pii] 10.1016/j.brachy.2007.01.003

Reese AC, Sadetsky N, Carroll PR, Cooperberg MR (2011) Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. Cancer 117(2):283–289. doi:10.1002/cncr.25596

Roach M (2012) Editorial Comment: Long-Term Potency Preservation Following Brachytherapy For Prostate Cancer. BJU Int (in press)

Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(4):965–974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029

Roberts G, Al-Qaisieh B, Bownes P (2012) Evaluation of the visibility of a new thinner (125)I radioactive source for permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 11(6):460–467. doi:10.1016/j.brachy.2012.01.009

Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, Lukka H (2012) Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. Can Urol Assoc J, Journal de l'Association des urologues du Canada 6(2):121–127. doi:10.5489/cuaj.11085

Roeloffzen EM, Crook J, Monninkhof EM, McLean M, van Vulpen M, Saibishkumar EP (2012) External validation of the pretreatment nomogram to predict acute urinary retention after (125)I prostate brachytherapy. Brachytherapy 11(4):256–264. doi:10.1016/j.brachy.2011.12.011

Roeloffzen EM, van Vulpen M, Battermann JJ, van Roermund JG, Saibishkumar EP, Monninkhof EM (2011) Pretreatment nomogram to predict the risk of acute urinary retention after I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(3):737–744. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.009

Rosenthal SA, Bittner NH, Beyer DC, Demanes DJ, Goldsmith BJ, Horwitz EM, Ibbott GS, Lee WR, Nag S, Suh WW, Potters L (2011) 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 79(2):335–341. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.045

RTOG (2011) RTOG 0232: A phase III study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent Brachytherapy with Brachytherapy alone for selected patients with intermediate risk prostatic Carcinoma

Ryu B, Bax J, Edirisinge C, Lewis C, Chen J, D'Souza D, Fenster A, Wong E (2012) Prostate brachytherapy with oblique needles to treat large glands and overcome pubic arch interference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(5):1463–1472. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.012

Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, Cummins-Holder C, Landon A, Crook J (2009) Sequential comparison of seed loss and prostate dosimetry of stranded seeds with loose seeds in 125I permanent implant for low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(1):61–68. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.009

Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P (2007) Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol 83(1):3–10. doi:10.1016/j.radonc.2007.01.014

Schmedders M, Janatzek S, Zimmer B (2011) Benefit assessment by the Federal Joint Committee: assessment of treatment strategies for low risk prostate cancer. Der Urologe Ausg A 50(8):938–943. doi:10.1007/s00120-011-2545-3

Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L (2009) Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. J Urol 181(4):1665–1671 (discussion 1671). doi:10.1016/j.juro.2008.11.122

Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN (2012) The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(4):1154–1159. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.09.055

Shilkrut M, Merrick GS, McLaughlin PW, Stenmark MH, Abu-Isa E, Vance SM, Sandler HM, Feng FY, Hamstra DA (2012) The addition of low-dose-rate brachytherapy and androgen-deprivation therapy decreases biochemical failure and prostate cancer death compared with dose-escalated external-beam radiation therapy for high-risk prostate cancer. Cancer. doi:10.1002/cncr.27784

Shirvani SM, Kudchadker RJ, Bruno TL, Likhacheva A, Swanson DA, Frank SJ (2011) Impact of urinary catheterization on dosimetry after prostate implant brachytherapy with palladium-103 or iodine-125. Brachytherapy 10(4):269–274. doi:10.1016/j.brachy.2010.12.001

Sidana A, Hernandez DJ, Feng Z, Partin AW, Trock BJ, Saha S, Epstein JI (2012) Treatment decision-making for localized prostate cancer: what younger men choose and why. The Prostate 72(1):58–64. doi:10.1002/pros.21406

Sidhu S, Morris WJ, Spadinger I, Keyes M, Hilts M, Harrison R, Otto K, McKenzie M, Agranovich A (2002) Prostate brachytherapy postimplant dosimetry: a comparison of prostate quadrants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(2):544–552

Smith RP, Flickinger JC, Kehwar TS, Benoit RM, Beriwal S (2012) Prediction of true dosimetric parameters over the life of the implant in prostate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(3, Supplement):S394–S395. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.1041

Snyder KM, Stock RG, Buckstein M, Stone NN (2012) Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. BJU Int 110(2):221–225. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10800.x

Stember DS, Mulhall JP (2012) The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy 11(2):87–96. doi:10.1016/j.brachy.2012.01.002

Stephenson AJ, Kattan MW (2006) Nomograms for prostate cancer. BJU Int 98(1):39–46. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06173.x

Stock R, Stone N, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK (1998) A dose-response study for I-125 prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41(1):101–108

Stock RG (2004) Salvage brachytherapy after external-beam irradiation for prostate cancer: Review 2. Oncology (Williston Park) 18(2):151–158 (discussion 158–160, 163–154)

Stock RG, Berkowitz J, Blacksburg SR, Stone NN (2012a) Gleason 7 prostate cancer treated with low-dose-rate brachytherapy: lack of impact of primary Gleason pattern on biochemical failure. BJU Int. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11057.x

Stock RG, Liu JT, Blacksburg SR, Stone NN (2012b) The Relative Effects of Biologically Effective Dose (BED) Versus Adjuvant Androgen Suppression (AS) on Biochemical Control and Post-treatment Biopsy Results Following the Brachytherapy Management of Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(3, Supplement):S384–S385. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.1013

Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA (2003) Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(2):448–453

Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS (2006) Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 (2):527-533. doi:S0360-3016(05)02372-2 [pii] 10.1016/j.ijrobp.2005.07.981

Stone NN, Marshall DT, Stone JJ, Cesaretti JA, Stock RG (2010a) Does neoadjuvant hormonal therapy improve urinary function when

given to men with large prostates undergoing prostate brachytherapy? J Urol 183 (2):634-639. doi:S0022-5347(09)02625-1 [pii] 10.1016/j.juro.2009.09.084

Stone NN, Skouteris VM, Stock RG (2012) Biopsy and implantation of the seminal vesicles. Brachytherapy 11(5):334–340. doi:10.1016/j.brachy.2011.12.008

Stone NN, Stock RG (2005) Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. Urology 66 (1):119-123. doi:S0090-4295(05)00146-9 [pii] 10.1016/j.urology.2005.01.047

Stone NN, Stock RG (2014a) 15-Year Cause Specific and All-Cause Survival Following Brachytherapy for Prostate Cancer: Negative Impact of Long-term Hormonal Therapy. J Urol. doi:10.1016/j.juro.2014.03.094

Stone NN, Stock RG (2014b) Does dose matter? Editorial comments to Morris et al. Whole prostate D90 and V100: a dose-response analysis of 2000 consecutive (125)I monotherapy cases. Brachytherapy 13 (1):42-43. doi:10.1016/j.brachy.2013.11.009

Stone NN, Stock RG, Cesaretti JA, Unger P (2010b) Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76 (2):355-360. doi:S0360-3016(09)00339-3 [pii] 10.1016/j.ijrobp.2009.01.078

Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, Unger P, Stock RG (2011) Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. J Urol 185 (2):495–500. doi:10.1016/j.juro.2010.09.099

Sugawara A, Nakashima J, Kunieda E, Nagata H, Mizuno R, Seki S, Shiraishi Y, Kouta R, Oya M, Shigematsu N (2011) Incidence of seed migration to the chest, abdomen, and pelvis after transperineal interstitial prostate brachytherapy with loose (125)I seeds. Radiat Oncol 6:130. doi:10.1186/1748-717X-6-130

Sugawara A, Nakashima J, Shigematsu N, Kunieda E, Kubo A (2009) Prediction of seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds. Brachytherapy 8(1):52–56. doi:10.1016/j.brachy.2008.10.003

Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA (2003) Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(4):944–952

Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF, 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G (2007) 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 (1):57-64. doi:S0360-3016(06)02774-X [pii] 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1382

Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC (2011) Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following i(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(2):376–381. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.042

Taira AV, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, Wallner KE (2011) Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(5):1336–1342. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.01.005

Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E, Wallner KE (2012) Prognostic importance of small prostate size in men receiving definitive prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(2):396–401. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.068

Tanaka N, Asakawa I, Anai S, Hirayama A, Hasegawa M, Konishi N, Fujimoto K (2013) Periodical assessment of genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients who underwent prostate low-dose-rate brachytherapy. Radiat Oncol 8(1):25. doi:10.1186/1748-717X-8-25

Tanaka N, Asakawa I, Fujimoto K, Anai S, Hirayama A, Hasegawa M, Konishi N, Hirao Y (2012) Minimal percentage of dose received by 90% of the urethra (%UD90) is the most significant predictor of PSA bounce in patients who underwent low-dose-rate brachytherapy (LDR-brachytherapy) for prostate cancer. BMC urology 12:28. doi:10.1186/1471-2490-12-28

Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Asakawa I, Hasegawa M, Konishi N (2009) Variations in international prostate symptom scores, uroflowmetric parameters, and prostate volume after (125)I permanent brachytherapy for localized prostate cancer. Urology 74(2):407–411. doi:10.1016/j.urology.2008.12.062

Taussky D, Moumdjian C, Larouche R, Beliveau-Nadeau D, Boudreau C, Hervieux Y, Donath D (2012) Seed migration in prostate brachytherapy depends on experience and technique. Brachytherapy 11(6):452–456. doi:10.1016/j.brachy.2012.03.003

Terk MD, Stock RG, Stone NN (1998) Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. J Urol 160 (4):1379-1382. doi:S0022-5347(01)62542-4 [pii]

Thomas CW, Kruk A, McGahan CE, Spadinger I, Morris WJ (2007) Prostate brachytherapy post-implant dosimetry: a comparison between higher and lower source density. Radiother Oncol 83 (1):18–24. doi:10.1016/j.radonc.2007.02.004

Thompson A, Keyes M, Pickles T, Palma D, Moravan V, Spadinger I, Lapointe V, Morris WJ (2010) Evaluating the Phoenix definition of biochemical failure after (125)I prostate brachytherapy: Can PSA kinetics distinguish PSA failures from PSA bounces? Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(2):415–421. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1724

Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM (2007) Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 177(6):2106–2131. doi:10.1016/j.juro.2007.03.003

Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, Rosenwald JC, Cosset JM (2006) PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: a study of 295 patients with a minimum 3-year followup. Brachytherapy 5(2):122–126. doi:10.1016/j.brachy.2006.02.003

Turley RS, Hamilton RJ, Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Freedland SJ, Group SDS (2008a) Small transrectal ultrasound volume predicts clinically significant Gleason score upgrading after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. J Urol 179 (2):523-527; discussion 527-528. doi:10.1016/j.juro.2007.09.078

Turley RS, Terris MK, Kane CJ, Aronson WJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Freedland SJ, Group SDS (2008b) The association between prostate size and Gleason score upgrading depends on the number of biopsy cores obtained: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital Database. BJU Int 102(9):1074–1079. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08015.x

Uesugi T, Saika T, Edamura K, Nose H, Kobuke M, Ebara S, Abarzua F, Katayama N, Yanai H, Nasu Y, Kumon H (2012) Primary Gleason grade 4 impact on biochemical recurrence after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82 (2):e219–223. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.018

Wagner W, Bolling T, Hambruegge C, Hartlapp J, Krukemeyer MG (2011) Patients' satisfaction with different modalities of prostate cancer therapy–a retrospective survey among 634 patients. Anticancer Res 31(11):3903–3908

Wagner W, Willich N, Radmard A, Christ A, Fleig PW, Krukemeyer MG (2010) Seed migration to the vertebral venous plexus after prostate brachytherapy. Der Urologe Ausg A 49(11):1390–1392. doi:10.1007/s00120-010-2382-9

Waterman FM, Dicker AP (2003) Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55 (2):342–353

Whaley JT, Levy LB, Swanson DA, Pugh TJ, Kudchadker RJ, Bruno TL, Frank SJ (2012) Sexual function and the use of medical devices or drugs to optimize potency after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(5):e765–771. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.004

Williams SG, Duchesne GM, Gogna NK, Millar JL, Pickles T, Pratt GR, Turner S (2006) An international multicenter study evaluating the impact of an alternative biochemical failure definition on the judgment of prostate cancer risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65 (2):351–357. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.007

Wong JC, Sylvester J (2012) First Report on Seed Migration to the Lung With the Use of a Thinner I125 Radioactive Seed Within 20 Gauge Needles for Permanent Seed Prostate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84 (3, Supplement):S380. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.1002

Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, Yamada Y, Kollmeier M, Cox B, Zhang Z, Schechter M, Cohen GN, Zaider M (2012) Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Brachytherapy 11(4):245–249. doi:10.1016/j.brachy.2011.08.003

Zelefsky MJ, Cohen GN, Bosch WR, Morikawa L, Khalid N, Crozier CL, Lee WR, Zietman A, Owen J, Wilson JF, Devlin PM (2013) Results from the Quality Research in Radiation Oncology (QRRO) survey: Evaluation of dosimetric outcomes for low-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy 12(1):19–24. doi:10.1016/j.brachy.2012.04.001

Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z (1998) Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41(3):491–500

Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, Yamada Y, Cohen GN, Shippy AM, Park JJ, Zaider M (2008) Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. Brachytherapy 7(1):1–6. doi:10.1016/j.brachy.2007.12.002

Zhu AX, Wallner KE, Frivold GP, Ferry D, Jutzy KR, Foster GP (2006) Prostate brachytherapy seed migration to the right coronary artery associated with an acute myocardial infarction. Brachytherapy 5(4):262–265. doi:10.1016/j.brachy.2006.08.004

Klinik Olarak Lokalize Prostat Kanserinin Tedavisinde Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi

Nikolaos Tselis ve Nikolaos Zamboglou

İçindekiler

1 Giriş 211

2 Arka plan 212
2.1 HDR Brakiterapinin Gerekçesi 212
2.2 Radyobiyolojik Faktörler 213
2.3 HDR Brakiterapisi için Hasta Seçimi 213

3 Brakiterapi Teknikleri 214

4 Klinik Veri 217
4.1 EBRT ile Kombinasyon Halinde HDR Güçlendirme 217
4.2 HDR Monoterapisi 218
4.3 Lokal Tekrarlayan Hastalık için HDR Kurtarması 220

Kaynaklar 220

N. Tselis (✉) · N. Zamboglou
Sana Klinikum Offenbach Strahlenklinik,
63069 Offenbach, Germany
e-mail: ntselis@hotmail.com

Özet

Yeni radyobiyolojik bulgular, prostat adenokarsinomu için α/β oranının, radyoterapnin uygulanmasını zorlaştıran normal organlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bunun sonucunda hipofraksiyonasyona duyulan ilgi tekrar artmıştır ve son 15 yılda brakiterapi (BRT) lokalize prostat kanserinin tedavisinde uygulanmak üzere gelişmiştir. Özellikle yüksek doz hızlı (high dose rate; HDR) brakiterapi düşük doz hızlı tedaviye bir alternatif olarak gelişmektedir ve görüntü kılavuzluğu ve gerçek zamanlı tedavi planlamasındaki teknolojik gelişmeler bu girişimsel radyoonkolojik modaliteyi radyoterapideki yeniliklerin ön sıralarına koymaktadır. Bu bölüm doz uygulamasının ileri derecede konformal bir yöntemi olarak HDR BRT'nin gerekçesini ve hipofraksiyonasyon yoluyla güvenli biyolojik doz arttırımını inceleyecektir. Eksternal radyoterapi ile kombinasyonunda ve monoterapi koşullarında onkolojik sonlanım verileri ve toksisite profilleri tartışılacaktır. Primer ve kurtarma tedavi protokollerinin klinik sonuçlarına ilave olarak doz fraksiyonasyonu şemaları ve çeşitli merkezlerin kullandığı normal doku doz sınırlamaları da bildirilmiştir.

1 Giriş

Klinik olarak lokalize prostat kanseri olan hastalarda düşük doz hızlı (low dose rate; LDR) brakiterapi (Potters ve ark. 2005; Zelefsky ve ark. 2007; Battermann ve ark. 2004), eksternal radyoterapi (external beam radiotherapy; EBRT) (Kupelian ve Meyer 2011; Kuban ve ark. 2008; Dearnaley ve ark. 2007; Zelefsky ve ark. 2008) ve tek başına interstisyel (IRT) yüksek doz hızlı (HDR) BRT (Zamboglou ve ark. 2012; Demanes ve ark. 2011; Hoskin ve ark. 2012) ya da EBRT ile kombinasyonu (Galalae ve ark. 2004; Pistis ve ark. 2010; Kotecha ve ark. 2013; Prada ve ark. 2012; Deutsch ve ark. 2010; Martinez ve ark. 2002; Demanes ve ark. 2005) sıkça kulla-

nılan tedavi seçenekleridir. Bu modaliteler radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalardakine benzer biyokimyasal kontrol (BC) oranları göstermiştir (D'Amico ve ark. 1998, 2002). Yeterli büyüklükte randomize kontrollü çalışmalar yoktur, organa sınırlı prostat kanseri için optimal tedavi stratejisi halen tartışmalıdır ve tedavi seçimi, hekimin yönlendirmesi ve hasta tercihinden etkileniyor gibi görünmektedir (Harlan ve ark. 2001). Buna karşılık, son 15 yıl içinde BRT uygulaması hakkında özel bir ilgi gelişmiştir ve geniş bir literatür hem kalıcı LDR hem de geçici HDR BRT'nin lokalize prostat kanserinin tedavisindeki etkinliğini incelemektedir. Son zamanlarda özellikle HDR, LDR BRT'ye alternatif olarak momentum kazanmaktadır ve görüntü kılavuzluğu ve gerçek zamanlı tedavi planlamasındaki teknolojik gelişmeler bu girişimsel radyoonkolojik modaliteyi radyoterapide (RT) yeniliğin merkezine koymaktadır.

2 Arkaplan

2.1 HDR Brakiterapinin Gerekçesi

Geniş bir literatür, organa sınırlı prostat kanserinde radyasyon dozunun artırılmasının lokal (LC) ve biyokimyasal hastalık kontrolünü artıracağını ifade etmiştir (Kuban ve ark. 2008; Dearnaley ve ark. 2007; Zelefsky ve ark. 2008; Peeters ve ark. 2006; Kupelian ve ark. 2008). İlave olarak lokal hastalığın sebat etmesinin sadece biyokimyasal başarısızlık insidansının yüksek olması ile değil aynı zamanda uzak metastaz insidansının yüksek olması ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kupelian ve ark. 2008; Coen ve ark. 2002; Zelefsky ve ark. 2008). Yeni araştırmalar lokal olarak sınırlı hastalığın doz eskale edilmiş radikal RT ile eradikasyonunun sadece metastazsız sağkalımda (MFS) iyileşme değil aynı zamanda prostat kanserine özgü mortalitede de iyileşme sağlayacağını göstermiştir (Zelefsky ve ark. 2008, 2011; Kim ve ark. 2012; Nguyen ve ark. 2013; Pahlajani ve ark. 2012). Bu bağlamda artmakta olan radyobiyolojik veriler prostat adenokarsinomunda α/β oranının düşük, 1,2–3,0 Gy, olduğuna işaret etmiştir ve bu da hipofraksiyone tedavi şemaları ile biyolojik doz arttırımı elde edilebileceğini düşündürmektedir Brenner ve ark. 2002; Nath ve ark. 2009; Fowler ve ark. 2001; Brenner ve Hall 1999; Ritter ve ark. 2009). Yüksek doz hızlı BRT optimal olarak yüksek fraksiyon dozlarının radyobiyolojik avantajını sürdürürken daha üstün konformalite sağlar. Kaynak pozisyonlarını doğru biçimde kontrol ederek ve kaynak içeri giriş sürelerini modüle ederek mekânsal doz dağılımının anatomi temelli optimizasyonuna izin verir (Mavroidis ve ark. 2010; Karabis ve ark. 2005). Bu da LDR implantlarında olabilen kaynak hareketi ya da doku deformitesinin sebep olduğu kabul edilemez dozimetrik değişiklikler (Kono ve ark. 2010; Knaup ve ark. 2012; Franca ve ark. 2009) olmadan ya da eksternal IMRT'de tedavi sırasında sıkça karşılaşılan anlamlı intrafraksiyon hareket olmadan (Shah ve ark. 2011; Algan ve ark. 2012; Mutanga ve ark. 2012) radyasyonun prostat ile sağlıklı organlar arasında uygun dağılımını sağlar. Geçici HDR BRT'de pozisyon ile ilgili belirsizlik yoktur çünkü hedef implante edilen kateterlerle hareketsiz kılınır ve tedavi çok kısa sürede uygulanır. HDR'da kalıcı implant olmadığından LDR BRT'de olan uzun dönemli radyasyondan korunma meseleleri de yoktur. İlave olarak kesin belirlenmiş dozimetri bu tekniğin EBRT ile birlikte kullanılmasına izin verir. Bu durum tedavi hacmini ekstraprostatik uzanım ya da pelvik lenfadenopati orta doz alacak şekilde genişletirken prostata yüksek doz boost uygulanmak istendiğinde özellikle önemlidir. Cerrahi ve RT serileri ekstraprostatik uzanım, bölgesel lenfadenopati varlığı ya da metastatik hastalık gelişmesi ile ilişkili birkaç klinik patolojik faktör tanımlanmasını sağlamıştır (D'Amico ve ark. 2002; Sung ve ark. 2007; Davis ve ark. 1999; Han ve ark. 2001, 2003; Zelefsky ve ark. 2007; Hanks ve ark. 2001; Briganti ve ark. 2009). Bunlar arasında hastaları, D'Amico ve ark. (1998), Zelefsky ve ark. (1998), ya da NCCN (National Comprehensive Cancer Network; Mohler ve ark. 2010) tarafından tarif edilen şemalarla düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre ayırmayı sağlayan serum prostat spesifik antijen (PSA), Gleason skoru (GS), ve klinik tümör (T) evresi yer alır. Böylece, hastaların radikal tedavi sonrasında lokal rekürrens riski ya da progresyon riskine göre tedavi verilmesi amaçlanır. EBRT ile BRT arasında doğrudan prospektif bir karşılaştırma bulunmasa da cerrahi serilerde radikal prostatektominin ardından, özellikle cerrahi sınırda pozitiflik ya da ekstraprostatik hastalık uzanımı varsa, hastaların önemli bir kısmında relaps olacağı gösterilmiştir (Aydin ve ark. 2004; Chuang ve ark. 2007). Bu terapötik zorluk, cerrahi bakış açısıyla, lokalize prostat kanseri olan 52.000'den fazla hastanın farklı risk grubu tabakalandırmalarına göre tüm modern tedavilerle sonuçlarını inceleyen özgün bir karşılaştırma çalışmasında Grimm ve ark tarafından gösterilmiştir (Grimm ve ark. 2012). Bu bulgulara göre tek başına ya da EBRT ile birlikte BRT, risk tabakalandırma kategorisine bağlı olarak, uzun dönemli BC bakımından tek başına cerrahi ya da kesin EBRT'ye üstün gibi görünmektedir. Karşılaştırmalı olarak yüksek etkinlik tedavi için IRT BRT kullanıldığında daha yüksek doz verilebilmesi ve implant içinde daha yüksek bir doz olması ile açıklanabilir. Bu sebeple prostat RT'de terapötik oranda daha fazla iyileşmenin imaj-kılavuzluğunda hipofraksiyone HDR BRT kullanılarak tedavi dozunun artırılması ile elde edilebileceğini varsaymak makul görünmektedir.

2.2 Radyobiyolojik Faktörler

Radyobiyolojik araşırmalar akut ve geç radyasyon reaksiyonlarının olasılıklarının normal dokularla tümörler arasında ve farklı RS doz fraksiyonu takvimleri arasında değiştiğini göstermiştir. Belirli bir dokunun fraksiyon büyüklüğündeki değişikliğe duyarlılığını ifade etmenin bir yolu olan α/β oranı farklı tedavi şemaları arasında karşılaştırmalara izin verirken belirli bir şemanın tümör kontrolü ve toksisite üzerindeki etkisini karşılaştırmak için de kullanılır. Düşük α/β oranı olan dokular ve tümörler fraksiyon büyüklüğündeki değişikliklere yüksek α/β oranı olanlara kıyasla daha duyarlıdır. HDR BRT'nin LDR BRT ve konvansiyonel EBRT'ye kıyasla daha cazip olması radyobiyolojik kanıtların prostat adenokarsinoma için düşük bir α/β oranı, 1,2-3,0 Gy göstermesinden kaynaklanmaktadır ki bu oran akut ve geç reaksiyon veren normal dokuların α/β oranından düşüktür (Brenner ve ark. 2002; Nath ve ark. 2009; Fowler ve ark. 2001; Brenner ve Hall 1999; Tucker ve ark. 2011; Brenner 2004; Miralbell ve ark. 2012). Prostat kanseri için bunun anlamı optimal bir tümör kontrolü ve geç dönem sekellerini azaltmak için hipofraksiyone bir doz rejiminin tercih edilmesidir. Anatomi temelli doz optimizasyonu yapılan görüntü kılavuzluğunda hipofraksiyone HDR BRT hem radyasyon biyolojisi hem de fizik bakımından uyumlu doz artırımı için mükemmel bir yöntemdir (Lee 2009). HDR rejimlerini EBRT tedavi şemaları ile karşılaştırmak için genellikle Fowler ve arkadaşlarının tarif ettiği (2001) linear-kuadratik formül kullanılır:

$$\mathrm{BED} = \mathrm{nd}\left(1+\frac{d}{(\alpha/\beta)}\right)$$

Burada BED belirli bir RT şeması tarafından sunulan gerçek biyolojik dozun bir ölçümü olarak biyolojik olarak etkin doz, n tedavi fraksiyonlarının sayısı ve d fraksiyon başına dozdur. Daha net bir şekilde anlamak için her bir RT şemasını 2 Gy fraksiyonlarda eşdeğer bir şemaya dönüştürerek farklı toplam dozlar ya da fraksiyon başı dozlar olan takvimleri karşılaştırmak da mümkündür ki bunların hepsi aynı biyolojik etkiyi gösterecektir:

$$\mathrm{EQD}_2 = \mathrm{nd}\frac{\left(1+\frac{d}{(\alpha/\beta)}\right)}{\left(1+\frac{2}{(\alpha/\beta)}\right)}$$

Burada D toplam tedavi dozu ve d fraksiyon başına dozdur. Definitif konvansiyonel EBRT (doz artırılmış IMRT dahil) ile HDR BRT karşılaştırılırken izoeffekt ilişkileri hesaplamak için bu formüle dayanarak hesaplanırken, HDR BRT rejimleri ile sunulan klinik dozlar konvansiyonel EBRT şemalarına kıyasla %50'ye varan oranlarda daha fazladır (Hoskin ve ark. 2012; Kotecha ve ark. 2013; Fatyga ve ark. 2009; Masson ve ark. 2012; Bolla ve Poppel 2012; Hoskin 2008; Martinez ve ark. 2011; Yoshioka ve ark. 2013a, b; Zaorsky ve ark. 2013).

2.3 HDR Brakiterapisi için Hasta Seçimi

Organa sınırlı prostat kanseri eradike edilmediğinde metastatik hastalığa sebep olabileceğinden, lokal hastalığı olan hastalar LC, BC ve MFS'de iyileşme bakımından en fazla doz artırılmış RT'den fayda görürler (Zelefsky ve ark. 2008a, b, 2011; Kupelian ve ark. 2008; Coen ve ark. 2002; Kim ve ark. 2012; Nguyen ve ark. 2013; Pahlajani ve ark. 2012). Bununla uyumlu olarak HDR tedavisi için ana endikasyon radikal tedavi için uygun kabul edilen hastalarda histolojik olarak kanıtlanmış lokalize prostat kanseridir (Yamada ve ark. 2012; Hoskin ve ark. 2013). HDR BRT'nin orta ve yüksek riskli hastalıkta EBRT ile birlikte bir boost modalitesi olarak kullanılmasına dair sonuçlar vardır. İlave olarak gelişmekte olan klinik kanıtlar asıl olarak düşük ve orta ama aynı zamanda seçilmiş bazı yüksek riskli hastalıklarda monoterapi şeklinde, etkili olarak kullanıldığını gösteren ümit verici sonuçlar göstermiştir. Ancak yüksek riskli hastalık için küratif amaçlı monoterapi halen araştırma amaçlı olarak düşünülmelidir ve rolünün doğrulanması için daha fazla veri gereklidir. Uzak hastalık yayılımı olsun ya da olmasın bölgesel lenfadenopati varlığında HDR BRT ile EBRT bireyselleştirilmiş tedavi şemalarında birlikte verilebilir; böylece toksisitenin sınırlanması sağlanırken, EBRT LC amacıyla verilir.

HDR BRT için tedavi öncesi araştırmalar diğer radikal tedavi formlarından farklı değildir ve EAU kılavuzlarına uymalıdır (Hoskin ve ark. 2013; Heidenreich ve ark. 2011). IRT radyoterapisi düşünülen tüm hastalarda malignensi için histolojik doğrulama yapılmalıdır. Prostatik hastalık yükünü ve her türlü ekstraprostatik uzanımı değerlendirmek için yapılacak evreleme testleri dijital rektal muayene, transrektal ultrason (TRUS) ve lüzumu halinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisini içermelidir. Şüpheli bölgesel lenfadenopati vakalarında laparoskopik pelvik lenfadenektomi (Toujier ve ark. 2011) ya da kolin pozitron emisyon tomografisi (Evangelista ve ark. 2013) düşünülebilir. İşlevsel sonlanım başlangıçtaki idrar fonksiyonu ile tahmin edilse de (Eid ve ark. 2013) ne bezin büyüklüğünün fazla olması ne de daha önce transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) yapılmış olması tedavi için mutlak kontraendikasyonlardır. Litotomi pozisyonunda transperineal implantasyon yeterince geniş bir pelvik giriş varsa ve tedavi gerektiren alt idrar yolu semptomları (AİYS) yoksa 60 cc'den daha fazla olan prostat hacimleri için tam ve güvenli bir kapsama sağlar (Yamada ve ark. 2012; Le ve ark. 2013; White ve ark. 2013; Monroe ve ark. 2008; Rogers ve ark. 2012). İlave olarak HDR radyoterapi ile birlikte geçici IRT implantasyonu sebat eden AİYS yoksa ve imaj temelli üç boyutlu (3-D) tedavi planlaması (risk altındaki organların net bir şekilde değerlendirilmesi dahil) için yeterli miktarda rezidüel doku varsa TURP'dan >3 ay sonra güvenlidir (Luo ve ark. 2009, 2013; Peddada ve ark. 2007; Ishiyama

Tablo 1 Klinik olarak lokalize ya da lokal olarak ilerlemiş prostat kanserinin görüntü kılavuzluğunda yüksek doz hızlı brakiterapi ile tedavisi için hasta seçim kriterleri.

Uygunluk kriterleri
Evre T1-T3b[a]
Herhangi bir GS
Herhangi bir PSA düzeyi
Uygun olmama kriterleri
Önceki 3 ay içinde TURP
İdrar akım hızı <10 ml/s
IPSS >20
Pubik ark enterferansı[b]
Litotomi pozisyonunun mümkün olmaması[c]
Anestezi mümkün olmaması
Rektal fistül

[a]Bazı merkezlerdeki protokollerde T4 küratif amaçla dahil edilir ((Kotecha et al. 2013; Yoshioka et al. 2011, 2013; Sakamoto et al. 2011).

[b, c] TRUS-kılavuzluğundaki teknikler için geçerlidir, MRG kılavuzluğunda implantasyon için geçerli değildir (Menard ve ark. 2004; Lakosi ve ark. 2011).

PSA prostat spesifik antijen, *TURP* prostatın transüretral rezeksiyonu; *IPSS* uluslararası prostat semptom skoru; *TRUS* transrektal ultrason; *MRG* manyetik rezonans görüntüleme; *GS* Gleason skoru.

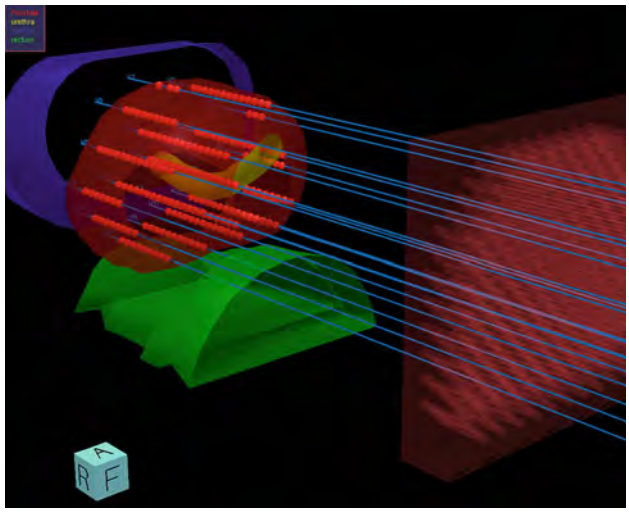
ve ark. 2012). Ancak, evreleme sırasında belirgin bir medyan lob ile karşılaşıldığında, sınırlı rezeksiyon-TURP, planlanmış HDR BRT öncesinde birden çok branşın katılacağı hasta tedavisinin bir parçası olabilir. EBRT ile kombine ya da monoterapi olarak HDR BRT için seçim kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kalıcı LDR implantlarından farklı olarak, geçici HDR BRT'de IRT kateterleri ekstrakapsüler lezyonların ya da seminal veziküllerin yanına ya da lüzumu halinde mesane kesesine yerleştirilebilir. Bu sebeple HDR BRT için endikasyon çeşitli gruplar tarafından T4 tümörleri de içerecek şekilde genişletilmiştir (Kotecha ve ark. 2013; Yoshioka ve ark. 2011, 2013; Sakamoto ve ark. 2011). Bununla birlikte daha önceden küçük pelvis organlarında anatomik değişikliklere yol açabilecek önceki pelvik EBRT ya da cerrahi uygulanmışsa potansiyel riskler ve faydalar çok dikkatli değerlendirilmelidir.

3 Brakiterapi Teknikleri

İnterstisyel kateter yerleştirilmesi genellikle spinal ya da genel anestezi altında yapılır ve çeşitli kateter yerleştirme paternleri tarif edilmiştir. Gerçek zamanlı TRUS-kılavuzlu implantasyon ile ilgili çok fazla tecrübe mevcuttur (Zamboglou ve ark. 2012; Demanes ve ark. 2009, 2011; Hoskin ve ark. 2012; Martinez ve ark. 2002; Lee 2009; Corner ve ark. 2008; Ghilezan ve ark. 2011) ancak MRG temelli teknikler de klinik uygulamalarda uygulanmaya başlamıştır (Menard ve ark. 2004; Lakosi ve ark. 2011).

Genel olarak implant dozimetrisi hedef hacmin (prostat bezi= planlanan hedef hacim, PTV) ve risk altındaki organların (organs at risk, OAR; yani intraprostatik üretra, anterior rektal duvar ve mesane) tanımlanması ve sınırlarının belirlenmesi için 3D görüntüleme verisi setlerine dayanır. Klinik iş akışı invers tedavi ön-planlama için implantasyon öncesinde sanal hacimlerin oluşturulması ve radyoterapi öncesi tedavi planlama için kateter yerleştirilmesinin ardından hacim çalışmaları yapılmasını içerir (Mavroidis ve ark. 2010; Karabis ve ark. 2005). TRUS kılavuzluğundaki implantasyonun ardından tedavi planlaması en sıklıkla BT (Martinez ve ark. 2002; Demanes ve ark. 2005; Galalae ve ark. 2002; Hoskin ve arkl. 2007) ya da TRUS görüntüleme (Zamboglou ve ark. 2012; Demanes ve ark. 2011; Hoskin ve ark. 2012; Ghilezan ve ark. 2011) kullanılarak yapılır. BT temelli planlama için görüntü veri seti aksiyal düzlemde 3 mm'den daha kalın olmayacak şekilde kesit alınmalıdır. Görüntülemede kraniokaudal düzlemde prostatı tamamen dahil etmeli ve anlamlı normal doku dozimetrisi için yeterli normal doku içermelidir (Yamada ve ark. 2012). Birden fazla implantasyon yapıldığında prostatın prosedürler arasında değişken hacimlere sahip olması nadir değildir. Bu durum hesaba katılarak her bir BRT fraksiyonu için ayrı planlama yapılmalıdır. İntraoperatif gerçek zamanlı tedavi planlaması ile birlikte tamamıyla TRUS temelli klinik iş akışının aksine BT temelli planlama kateter yeniden düzenlemesi için ilave risk taşır ve hastayı BT tarayıcısına naklederken hedef hacim değişiklikleri oluşur ki bu da hastanın ayarlamalarından bir sapma oluşturur (Whitaker ve ark. 2011; Holly ve ark. 2011; Seppenwoolde ve ark. 2008). Bu bakış açısıyla tamamen TRUS temelli teknik prostat BRT, 3D implant stabilitesini artırmakta ve standart tedaviyi oluşturmaktadır (Milickovic ve ark. 2011).

Transperineal implantasyon TRUS kılavuzluğunda sürekli bir prob kaydırma tekniği ile yapılır ve kateter konulmasına yardımcı olması için perineal bir kalıp kullanılır (Martin ve ark. 2004). Ön planlama için prostat, üretra ve anterior rektal duvarda transvers ultrason görüntüleri gerçek zamanlı elde edilir ve 1,0 mm imaj aralığına dayanarak 3D hacimlerin rekonstrüksiyonu yapılır. PTV emniyet payı olmadan tüm prostat bezi olarak tanımlanır. Rektum için kontur tanımı prostat tabanından 10 mm kraniyalde ve prostat apeksinden 10 mm kaudaldedir. Üretranın konturlanması, intraprostatik üretranın belirlenmesi için radyoopak üç yollu bir Foley kateter yerleştirilmesini gerektirir ve apikal membranöz üretrayı içerecek şekilde 5 mm kaudale uzanır. Mesane sınırları TRUS temelli görülebilen hacme dayanarak belirlenir. Elde edilen 3D anatomiye dayanarak uygun sanal iğne pozisyonları oluşturulur, PTV içindeki iğne kaynak girme pozisyonları belirlenir ve intraoperatif tedavi planlama sistemi kullanılarak radyoaktif kaynak giriş süreleri hesaplanır (Şekil 1). Anatomi temelli doz optimizasyo-



Şekil 1 TRUS eşliğinde yapılacak implantasyon için gerekli ideal iğne yollarının gerçek zamanlı tedavi planlama sistemi(SWIFT/ Oncentra Prostate (Nucletron B.V.,Veenendaal, The Netherlands) ile tedavi öncesi yapılan planlamada prostat, üretra, rektum ve mesane için 3-boyutlu ve şematik olarak gösterimi. Sanal perineal şablon sağda görülmektedir.

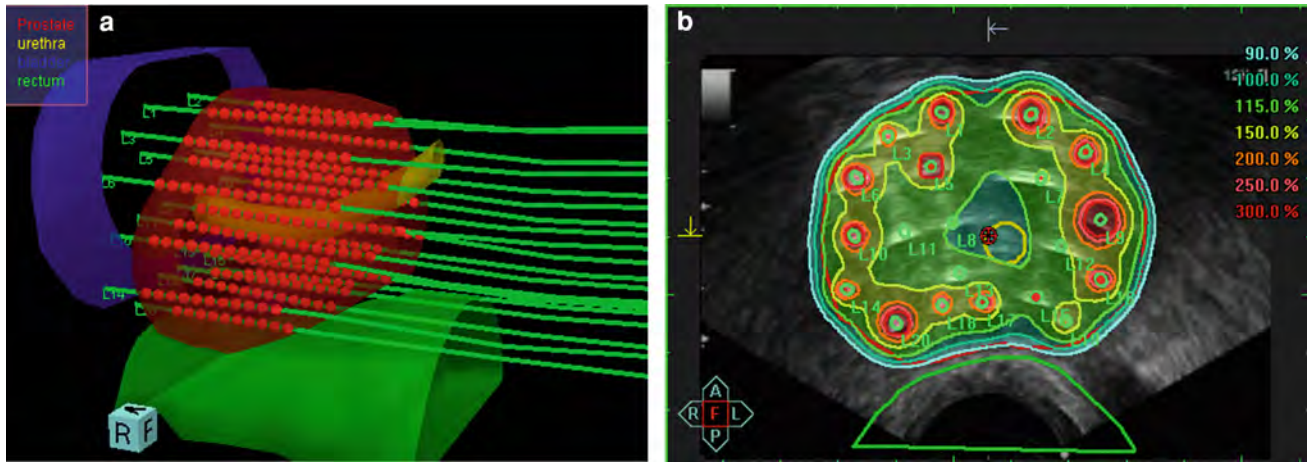


Şekil 2 İmplante edilmiş interstisyel çelik iğnelerin yüksek çözünülürlüklü şablonda yerleşimi((200 mm uzunluk, 1.9 mm çap). TRUS eşliğinde yapılan işlemde prob yerde konumlandırılan bir ayaklı ünite üzerinde durmakta ve rektuma yerleştirmektedir. Ultrason probunun lateralinde barsakta biriken gazların çıkabilmesi için ince bir intestinal tüp konulmuştur ve şablonun sağ alt açısından azda olsa görünmektedir.

nu için PTV ve OAR'ler için doz volüm histogramları hesaplanır. Eğer, ön planlama dozimetri parametreleri dozimetri protokolünü karşılıyorsa, daha önce belirlenen pozisyonlarda kateterlerin TRUS kılavuzlu implantasyonu yapılır (Şekil 2). İmplantasyonun tamamlanmasından sonra intraoperatif gerçek zamanlı tedavi planlanması için son bir 3D TRUS veri seti elde edilir. Yeni görüntü setine göre, planlanmış hedef hacim ve OAR'lerin konturları kontrol edilir ve güncellenir. Gerçek iğne pozisyonları rekonstrüksiyonu yapılır ve PTV içinde yer alan giriş pozisyonları aktive edilerek 3D doz dağılımının dozimetrik protokolü karşıladığı güvenceye alınır (Şekil 3). Preskripsiyon dozu, PTV yüzeyine verilmesi amaçlanan minimum dozdur.

Klinik olarak yürütülen doz fraksiyonasyon şemalarında aşırı heterojenlik olduğundan, total preskripsiyon dozları ve normal doku doz kısıtlamaları için mutlak doz kılavuzlarını belirlemek zordur. Karşılaştırma için, Tablo 2 çeşitli merkezler tarafından kullanılan doz fraksiyonasyon şemalarını ve normal doku doz kısıtlamalarını listeler. Örneğin, William Beaumont Hastanesi monoterapi protokolü spinal anestezi altında 2 gün içinde dört adet 9.5 Gy fraksiyonu sunan bir IRT implantından oluşur (fraksiyonlar arası aralık en az 6 saattir) (Demanes ve ark. 2011). Şu anki Offenbach Hastane monoterapi protokolü her biri spinal anestezi altında 11.5 Gy'lik bir fraksiyon sunan üç implantasyondan oluşur ve implantlar birbirinden 21 gün ile ayrılır (Zamboglou ve ark. 2012). Mount Vernon Kanser Merkezi kombine tedavi protokolü 13 fraksiyonda verilen 35.75 Gy EBRT ve ardından 6 gün içinde bir HDR boostundan oluşur. İnterstisyel implantasyon genel anestezi altında yapılır ve bir implant 24 saat içinde iki fraksiyonda toplam 17 Gy olarak uygulanır (Hoskin ve ark. 2007). Catalan Onkoloji Enstitüsü'nde 60 Gy konvansiyonel fraksiyone EBRT ve ardından 21 gün içinde spinal anestezi altında tek bir fraksiyone HDR boostu yapılır (Pistis ve ark. 2010).

MRG temelli tekniklerde kateter transperineal yolla yerleştirilir ve maksimum insersiyon derinliği, yönü ve implante kateterlerin pozisyonel kontrolü interaktif MR ile tahmin edilir (Menard ve ark. 2004; Lakosi ve ark. 2011). Kateterlerin sayısı, geometrik hizalanması ve aralarındaki mesafe, prostatın şekli/büyüklüğüne ve intraprostatik üretranın hizalanmasına bağlıdır. Toplam fiziksel preskripsiyon dozları ve OAR'ler için doz kısıtlamaları Tablo 3'te listelenen protokollerle uyumludur. Girişimsel kılavuzluk ya da tedavi planlaması için kullanılan görüntüleme modalitesinden bağımsız olarak IRT HDR radyasyonu uzaktan yükleme sistemi kullanılarak yapılır. İridyum 192 en sık kullanılan izotoptur; ortalama enerji 380 keV, yarı ömür 73.8 gün ve yarı değer tabakası 2.5 mm kurşundur (Nag ve ark. 2003).



Şekil 3 İntraoperatif gerçek zamanlı tedavi planlaması. **a**) Prostatın üç boyutlu rekonstrüksiyonu, risk altındaki organlar (yani rektum, üretra, mesane), in situ iğneler ve nihai tedavi planı için SWIFT/Oncentra Prostate gerçek zamanlı tedavi planlama sistemi kullanılarak hesaplanan intraprostatik kaynak giriş pozisyonları; **b**) anatomi temelli doz optimizasyonu ardından izodoz dağılımı. İzodoz renk kodu şöyledir: koyu kırmızı %300 (izodoz = 28.5 Gy); turuncu %200 (izodoz = 19.0 Gy); sarı %150 (izodoz=14.25 Gy); turkuaz %100 (izodoz=9.5 Gy). %100 izodoz kırmızıyla kenarları çizilen prostat kapsülünü işaretlemek için ayarlanmıştır.

Tablo 2 Çeşitli brakiterapi şemalarında toplam fiziksel preskripsiyon dozları ve normal doku doz kısıtlamaları (Preskribe edilen yüksek doz hızlı brakiterapi referans dozunun yüzdesi ya da mutlak doz değeri olarak).

Tedavi protokolü	PTV	Rektum	Mesane	Üretra	D_{90} (%)	V_{100} (%)	V_{150} (%)
Demanes ve ark. (2011)[a]							
CET	7.0 Gy x 6 (42 Gy)	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 80	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 80	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 110	>100	>97	–
WBH	9.5 Gy x 4 (38 Gy)	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 75	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 80	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 120	>100	>96	–
Zamboglou ve ark (2012)[a]	9.5 Gy x 4 (38 Gy)	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 80	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 80	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 120	≥100	≥90	≤35
	11.5 Gy x 3 (34.5 Gy)	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 80	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 80	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 120	≥100	≥90	≤35
Prada ve ark (2012)[a]	19 Gy x 1 (19 Gy)	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 75	–	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 110	–	–	–
Hoskin ve ark (2007)[b]	37.7 Gy EBRT + 2 x 8.5 Gy (17 Gy) BRT	$D_{2.0\ ccm} <$ 6.7 Gy	–	$D_{10} <$ 10 Gy	–	–	–
Kotecha ve ark (2013)[b]	45–50.4 Gy EBRT + 3 x (5.5–7.5 Gy) BRT	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 100	–	$D_{0.1\ ccm} \leq$ % 120	–	≥100	–
Pistis ve ark (2010)[b]	60 Gy EBRT + 1 x 9 Gy BRT	$D_{2.0\ ccm} \leq$ % 75	–	$D_{2\ \%} <$ % 120	≥105	≥98	≤50

PTV, planlanan hedef hacim; EBRT, eksternal radyoterapi; BRT, brakiterapi; HDR, yüksek doz hızı; D10, organın %10'una verilen HDR dozu; $D_{0.1}$ ccm, organın en fazla maruz kalan 0.1 ccm'si için minimum HDR dozu; $D_{2.0}$ ccm, organın en fazla maruz kalan 2.0 ccm'si için minimum HDR dozu; D2%, organın en fazla maruz kalan %2'lik kısmı için minimum HDR dozu; V100-V150, HDR preskripsiyon dozunun %100 ve %150'sini alan PTV; CET, California Endocurietherapy Cancer Center; WBH, William Beaumont Hastanesi.

[a]HDR monoterapisi

[b]İlave EBRT ile kombine tedavi

Tablo 3 Lokalize prostat kanseri için eksternal radyoterapi ile beraber boost modalitesi olarak yüksek doz hızlı brakiterapi için literatür sonuçları

		Tedavi Şeması				
Çalışma	S	Toplam EBRT dozu (Gy/fx)	Toplam HDR dozu (Gy/fx)	Toplam BED/ EQD2 (Gy)	Takip (yıl)	Biyokimyasal kontrol[a]
Galalae ve ark (2002)	144	40/20	18/2	219/94	Medyan 8.2	Tüm risk gruplarında 5yıl/8 yılda %74/%69
Pistis ve ark (2010)	114	60/20	9/1	203/87	Ortalama 2.7	4 yılda %97.4 IR ve HR
Kotecha ve ark. (2013)	229	45-50.4/25-28	16.5-22.5/3	171-226/74-97	Medyan 5.1	7 yılda %95 LR, 7 yılda %95 IR, 7 yılda %57 HR (BED >190 Gy ile %81 HR)
Martin ve ark. 2004)	102	45/25	20-28/4	191-251/82-108	Medyan 2.6	3 yılda %100 LR/IR, 3 yılda %79 HR
Prada ve ark. (2012)	252	46/23	21-23/2	292-366/109-137	Medyan 6.1	5yıl/10 yılda %84/%78 HR
Aström ve ark (2005)	214	50/25	20/2	269/116	Medyan 4	5 yılda tüm risk gruplarında %82
Martinez ve ark. (2002)	207	46/23	16.5-23/2-3	184-306/79-131	Medyan 4.4	5 yılda tüm risk gruplarında EQD2<93 Gy için %52 ve EQD2>93 Gy için %87
Noda ve ark. (2011)	59	50/25	15-18/2	191-243/82-104	Medyan 5.1	5 yılda %100 LR, 5 yılda %92 IR, 5 yılda %72 HR
Hoskin ve ark. (2007)	220	35.75/13	17/2	214/92	Medyan 2.5	Ortalama PSA. Bütün risk gruplarında 4.3 yılda nüks olmaksızın sağkalım

LR, düşük risk grubu; IR, orta risk grubu; HR, yüksek risk grubu; y yıl; BED, prostat kanseri için α/β oranı 1.5 Gy olarak düşünüldüğünde biyolojik 2 Gy fraksiyonlarda verilen biyolojik olarak etkin doz; EBRT, eksternal demet radyoterapi; BRT, brakiterapi; HDR, yüksek doz hızı; fx, fraksiyon (s)
[a]Biyokimyasal başarısızlık Phoenix tanımına göre yapılmıştır (mutlak dip artı 2 ng/ml).

4 Klinik Veri

4.1 EBRT ile Kombinasyon Halinde HDR Güçlendirme

Organa sınırlı prostat kanseri olan hastalarda radyasyon dozunun artırılmasının hem LC hem de BC'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (Kuban et al. 2008; Dearnaley et al. 2007; Zelefsky et al. 2008, 2011; Peeters et al. 2006; Kupelian et al. 2008; Kim et al. 2012; Nguyen et al. 2013; Pahlajani et al. 2012; Pollack et al. 2002; Zietman et al. 2010). Ancak lokal doz artışının faydaları, çevreleyen sağlıklı dokulara toksisite ile tartılmalıdır. EBRT ile HDR BRT kombinasyonu prostata yüksek biyolojik eşdeğer dozların sunulmasına izin verir ki bu dozlara adaptif görüntü kılavuzluğunda IMRT ile bile erişilemez (Kupelian ve Meyer 2011).

İki randomize çalışma lokalize prostat kanserinin radikal tedavisinde EBRT ile kombine HDR BRT'nin, tek başına EBRT'ye üstünlüğünü göstermiştir. 1990'ların ortalarında Sathya ve ark (2005) 104 hastayı 33 fraksiyonda 66 Gy konvansiyonel EBRT ya da 35 Gy HDR BRT ve ek olarak 20 fraksiyonda 40 Gy EBRT alacak şekilde gruplara atadılar. Medyan 8,2 yıllık takipte yazarlar kombine kolda 17 hastada biyokimyasal başarısızlık bildirirken tek başına EBRT kolunda 33 hastada görüldü (P=0.0024). Toplam sağkalım kombine kolda %94 iken EBRT kolunda %92 idi ve akut ve geç toksisitede anlamlı fark gözlenmedi. Yazarlar kombine kol için 18 ayda %2, Grad 3-4 Genitoüriner (GU) ve %3,9 Grad 3-4 Gastrointestinal (GI) advers olay bildirirken EBRT kolunda bu oranlar %3,8 ve %1,9 olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra Hoskin ve ark (2007) 220 hastayı tek başına hipofraksiyone EBRT ya da hipofraksiyone EBRT artı HDR BRT alacak şekilde randomize etti. EBRT grubu (s=111) 20 fraksiyonda 55 Gy alırken kombine tedavi grubu (s=109) 13 fraksiyonda 35,75 Gy EBRT artı iki fraksiyonda tek bir implant ile 17 Gy HDR boost aldı. Medyan 30 aylık bir takibin ardından kombine tedavi takvimini destekleyecek şekilde biyokimyasal relapssız sağkalımda anlamlı bir iyileşme görüldü. BRT kolunda biyokimyasal başarısızlık olmadan sağkalım 5,1 yıl bulunurken sadece EBRT grubunda 4.3 yıldı (p=0.03) ve Gr 2 ve daha yüksek şiddet düşünüldüğünde geç barsak ya da mesane reaksiyonlarında anlamlı fark saptanmadı. Bu randomize çalışmaların sonuçları ümit verici uzun dönemli biyokimyasal relapssız sağkalım bildiren büyük retrospektif serilerdeki onkolojik sonuçlarla uyumludur (Pistis et al. 2010; Kotecha et al. 2013; Prada et al. 2012). Pistis ve ark (2010) orta ve yüksek riskli prostat kanseri olan 114 hastayı 60 Gy konvan-

siyonel EBRT ve ardından 3 hafta tek fraksiyonda 9 Gy HDR güçlendirmesi (toplam kombine $BED_{1.5}$ 203 Gy) ile tedavi ettiler. Üretilen toplam BC 4 yılda %97,4 olurken yüksek dereceli akut ya da geç GI ve GU advers olay yoktu. Kotecha ve ark (2013) 229 hastayı bir HDR BRT boostu ile tedavi etti ve ardından 3 hafta sonra destek EBRT verdi. Boost her fraksiyon 5.5-7.5 Gy olacak şekilde üç fraksiyonda BRT ve 45.0-50.4 Gy sunan konvansiyonel olarak fraksiyone IMRT içeren destek EBRT'den oluşuyordu. Üretilen BED1.5 düzeyleri 171-226 Gy arasında değişirken medyan değer 191.5 Gy idi. Yedi yıllık biyokimyasal relapssız sağkalım oranları düşük, orta ve yüksek riskli hastalar için sırasıyla %95, 90 ve 57 idi ve yüksek riskli hastalarda $BED_{1.5}$ değerleri >190 Gy iken 7 yıllık BC %81'di. Geç dönem derece 3 GU ve GI toksisitesi sırasıyla %3.1 ve 0.4 idi. Prada ve ark. (2012) BRT ile iç içe geçmiş EBRT'den oluşan bir şemada 46 Gy EBRT ve iki fraksiyon 10.5-11.5 Gy HDR BRT (5. Gün ve 15. Günde EBRT) ile toplam kombine 292-366 Gy arasındaki dozlarda BED1.5 alan 252 yüksek riskli hastanın sonuçlarını bildirmiştir. Elde edilen 5 ve 10 yıllık BR oranı sırasıyla %84 ve %78 olurken geç dönem Gr 3 GU toksisitesi %2.7 olmuş ve geç dönem GI toksisitesi olmamıştır.

Klinik olarak yürürlüğe konan çeşitli doz şemaları sebebiyle kombine doz rejimi hakkında homojen önerilerde bulunmak zor olsa da HDR BRT ile birlikte destek EBRT hakkındaki veriler tutarlı ve tekrarlanabilirdir (Tablo 3). Kombine tedavi protokollerinin yüksek klinik etkinliği tedavi için BRT kullanıldığında erişilen daha yüksek doz ve implant ile daha yüksek doz ile açıklanabilir. Çoğu uzman 6-10 Gy arasında değişen BRT fraksiyonları kullanır ki bu da 2-4 fraksiyonda uygulanan 12-20 Gy toplam fiziksel HDR dozları verir. Destek EBRT dozları 45-54 Gy arasında değişir ve bu da sırasıyla 171-366 Gy ve 74-137 Gy arasında toplam BED1.5 ve EQD2 dozları oluşturur (Galalae ve ark. 2002, 2004, 2006; Pistis ve ark. 2010; Kotecha ve ark. 2013; Prada ve ark 2012; Martinez ve ark. 2002, 2003, 2005, 2011; Demanes ve ark. 2005; Sathya ve ark 2005; Vargas ve ark 2006; Martin ve ark. 2004; Aström ve ark. 2005; Hiratsuka ve ark. 2004; Noda ve ark. 2011; Deger ve ark. 2005; Morton ve ark. 2010; Agoston ve ark. 2011; Izard ve ark. 2006; Pellizzon ve ark. 2008; Phan ve ark. 2007; Viani ve ark. 2009). HDR güçlendirme serilerinin çoğunda Gr 3 GU olayları için bildirilen oranlar %5'ten azdır ki bu da modern doz artımı EBRT serilerindeki yüksek dereceli geç GU toksisite oranlarına göre iyidir (Peeters et al. 2006; de Meerleer et al. 2004; Hanks et al. 2000).

Toplamda HDR BRT ile birlikte destek EBRT iyi düzeyde toksisite profilleri sağlarken artmış biyolojik dozların rahat bir şekilde verilebilmesini sağlar. Bu noktada, lokal olarak sınırlı prostat kanserinde androjen baskılama tedavisinin (androgen depvrivation treatment; ADT) HDR BRT ile kombinasyonunun rolüne ilişkin ortak bir görüş yoktur. Geçici hormonal ablatif tedavi ilave avantaj sağlanamaz çünkü onkolojik sonuçlarda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir (Galalae et al. 2004; Demanes et al. 2009; Hoskin et al. 2007; Martinez et al. 2003, 2005).

4.2 HDR Monoterapisi

Farklı kurumlardan gelen olgunlaşmış sonuçlar HDR monoterapisinin organa sınırlı hastalığın kesin tedavisinde mükemmel bir seçenek olduğunu göstermiştir. Düşük riskli (%85-97), orta riskli (%93-97) ve yüksek riskli (%79-88) prostat kanserinde çeşitli doz fraksiyonasyonu şemaları kullanılarak sürekli ve tekrarlanabilir 5 yıllık BC oranları bildirilmiştir (Zamboglou et al. 2012; Demanes et al. 2011; Hoskin et al. 2012; Yoshioka et al. 2011, 2013; Rogers et al. 2012; Corner et al. 2008; Ghilezan et al. 2011; Martin et al. 2004; Mark et al. 2010; Barkati et al. 2012; Grills et al. 2004; Martinez et al. 2001, 2010; Komiya et al. 2013; Ghadjar et al. 2009; Prada et al. 2012). Tablo 4 literatürdeki doz fraksiyonasyonu şemalarını ve ilişkili monoterapi protokollerinin BED'lerini listelemektedir.

Doğrudan karşılaştırmalar zor olmakla birlikte tekli ya da çoklu implant rejimleri ile elde edilen klinik sonuçlar karşılaştırılabilir düzeydedir. Martinez ve ark. (2010) 258 düşük ve orta riskli hastayı hastayı bir implantla 3 fraksiyonda 9.5 Gy vererek (s=171) ya da iki implantla 3 fraksiyon vererek (s=77) tedavi etmiştir. Beş yılda bildirilen toplam BC %88 olmuştur. Mark ve ark. (2010) tüm risk gruplarından 301 hastada iki implantla 3 fraksiyonda 7.5 Gy verdiklerinde 8 yılda %88 BC oranı bulmuştur. Benzer şekilde Rogers ve ark (2012) iki implantla üç fraksiyonda 6.5 Gy ile tedavi edilen 284 orta riskli hastada 5 yılda %94 BC oranı bulmuştur. Hem Mark ve ark (2010) hem de Rogers ve ark (2012) klinik evreleri ≥T2b olan hastaları dahil etmiş ve Mark ve ark. (2010) serilerinde herhangi bir GS ya da tedavi öncesi PSA'yı dışlama kriteri olarak almamıştır. Yakın zamanda yayınlanan bu veriler diğer grupların tecrübesini dahil etmektedir (Zomboglou ve ark. 2012; Hoskin ve ark. 2012; Yoshioka ve ark. 2011) ve bu da HDR BRT'nin aralarında orta ve dikkatli seçilmiş yüksek riskli vakaların olduğu risk gruplarında monoterapi için uygun olduğuna işaret etmiştir. Bu tecrübeyle uyumlu olarak geniş monoterapi serileri GS, tedavi öncesi PSA ya da klinik T evresinin biyokimyasal başarısızlık için anlamlı prediktörler olduğunu gösteremedi (Hoskin ve ark. 2012; Rogers ve ark. 2012; Yoshioka ve ark. 2011; Tselis ve ark. 2013). Hoskin ve ark. (2012) 197 hastadan oluşan bir grupta 86 yüksek riskli vakada 4 yılda %87 BC oranı bildirmiştir. Bunlar arasında ≥T3 %21'inde, GS ≥ 8 %10'unda, ve PSA >20 %25'inde bulunmuş ve yüksek riskli hastaların %92'si medyan 6,3 aylık süreyle geçici ADT almıştır. Tselis ve ark. (2013) serisinde düşük risk, orta risk ve yüksek riskli hastalar için 80 ayda BC sırasıyla %90, 92 ve 82 ol-

Tablo 4 Lokalize prostat kanseri için monoterapi olarakuygulanan yüksek doz hızlı brakiterapinin sonuçları

		Tedavi protokolü						
Çalışma	S	Gy/fx	Fraksiyonlar (implantlar)	Toplam	Medyan f/u (y)	Biyokimyasal kontrol[a]	BED (Gy)	EQD2 (Gy)
Yoshioka ve ark. (2011)	111	6.0 Gy	9 (1 implant)	54 Gy	5.4	3 yılda %92 ITi 3 yılda %85 HR	270	116
Yoshioka ve ark (2013)	63	6.5 Gy	7 (1 implant)	45.5 Gy	3.5	3 yılda %96 IR, 3 yılda %90 HR	243	104
Hoskin ve ark (2012)	197	8.5-9.0 Gy	4 (1 implant)	34-36 Gy	4.5-5	4 yılda %95 IR, 4 yılda %87 HR	227-252	97-108
		10.5 Gy	3 (1 implant)	31.5 Gy	3			
		13.0 Gy	2 (1 implant)	26 Gy	0.5			
Rogers ve ark. (2012)	284	6.5 Gy	6 (2 implantlar)	39 Gy	3	5 yılda %94 IR	208	89
Mark ve ark. (2010)	301	7.5 Gy	6 (2 implantlar)	45 Gy	8	8 yılda tüm risk gruplarında %88	270	117
Prada ve ark (2012)	40	19.0 Gy	1 (1 implant)	19 Gy	1.6	32 ayda %100 LR, 32 ayda %88 IR	260	111
Demanes ve ark (2011)	298	7.0 Gy	6 (2 implantlar)	42 Gy	5.2	5 yılda %97 LR/IR	238-279	102-119
		9.5 Gy	4 (1 implant)	38 Gy				
Zamboglou ve ark. (2012)	718	9.5 Gy	4 (1 implant)	38 Gy	4.4	5 yılda %95 LR, 5 yılda %93 IR, 5 yılda %93 HR	279-299	119-128
		9.5 Gy	4 (2 implantlar)	38 Gy				
		11.5 Gy	3 (3 implantlar)	34.5 Gy				

LR, düşük risk grubu; IR, orta risk grubu; HR, yüksek risk grubu; f/u takip; y, yıl; BED, prostat kanseri için 1.5 Gy α/β oranı olduğu düşünülerek biyolojik olarak etkin doz; EQD2, prostat kanseri için α/β oranını 1.5 Gy olarak düşünerek 2 Gy fraksiyonlarda verilen biyolojik olarak etkin doz; fx fraksiyon
[a]Phoenix tanımına göre biyokimyasal başarısızlık (mutlak dip değer artı 2 ng/ml)

muştur. Bu risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Ancak, yüksek riskli hastaların %60'ı medyan 9 ay ADT almıştır ki bunlar arasında PSA ≥ 20 ng/ml olan tüm hastalar, GS≥7b (4+3) olan hastaların %93'ü ve evre >T2b olan tüm vakaların %52'si yer almıştır. Bununla birlikte HDR monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda geçici ADT'nin potansiyel avantajı halen tartışmalıdır çünkü sadece bu modalite hakkında ikna edici kanıtlar yoktur (Krauss ve ark. 2011).

Monoterapi serilerindeki gastrointestinal ve GU morbiditenin düşük olduğu gösterilmiştir ve tüm ölçeklerde tutarlı toksisite insidansları gösterilmiştir. Hoskin ve ark. (2012) %16'ya varan geç dönem Grad 3 advers olay bildirirken cerrahi gerektiren üretral striktürler %7'sinde olmuştur. Ancak Ghilezan ve ark. (2011) %1.1 geç dönem Gr 3 toksisite bildirirken üretrotomi gerektiren toksisite bildirmemiş ve toplamda %23 Gr 2 advers olay bildirmiştir. Zamboglou ve ark. (2012) %3.5 oranında geç dönem Gr 3 GU morbiditesi bildirirken hastaların %1.8'inde cerrahi müdahale gerektiren üretral striktürler olmuştur. HDR monoterapisinin ardından çeşitli çok boyutlu ya da ordinal değerlendirme araçları ile erektil disfonksiyon nadiren bildirilmiştir. Ancak yeni literatürede potensi koruma oranları olarak %75-90 bildirilmiştir (Zamboglou ve ark. 2012; Rogers ve ark. 2012; Ghadjar ve ark. 2009; Prada ve ark. 2012). HDR monoterapisinin ardından geç dönem rektal toksisite oranlarının da düşük olduğu bildirilmiştir. Hoskin ve ark. (2012) %14.6 Grad 2 advers olayla karşılaşırken %1 Grad 3 toksisite görmüştür. Ghilezan ve ark. (2011) %4 Grad 2 ve toplamda %1.1 Grad 3 advers olay bildirmiştir. Zaboglou ve ark. analizinde (2012) hastaların %1.6'sı Grad 3 rektal morbidite yaşarken hastaların %0.6'sında Grad 3 radyojenik mukozit için rektal cerrahi gerekmiştir. Şu ana kadar hiçbir randomize çalışma LDR ve HDR monoterapilerini karşılaştırmamıştır ancak randomize olmayan değerlendirmeler hem akut hem de geç yüksek dereceli toksisitelerin HDR tedavisinde, LDR monoterapisinden daha nadir olduğunu doğrulamıştır (Grills ve ark. 2004; Martinez ve ark. 2010). Bu durum HDR dozimetrisinin doğruluğu ve tekrarlanabilirliğini yansıtabilir ki bu da doz sunumundaki mekânsal doğruluktaki belirsizlikleri gidermektedir (Yamada ve ark. 2012).

Özetle, HDR monoterapisine ilişkin güncel radyobiyolojik konular hipofraksiyonasyon yoluyla optimal tümör kontrolü için güncel radyobiyolojik görüşleri yansıtmaktadır. α/β oranı 1.5 Gy olarak alındığında Tablo 4'teki BED 208-299 Gy arasında değişmektedir ve medyan değer 256 Gy'dir. Ancak α/β oranı 3.0 Gy olsa bile BED 123-167 Gy aralığında olacaktır. Asıl olarak EBRT ekleyerek $BED_{2.0}$>200 Gy elde edilmeye çalışılan LDR implantları ile karşılaştırıldığında (Stone ve ark. 2007, 2010) HDR monoterapisi Tablo 4'te listelenen fraksiyonasyon

takvimlerinin önemli bir kısmında 200 Gy'den çok daha yüksek BED2.0 değerleri oluşturabilir. Tablo 4'teki EQD' değerleri α/β oranı 1.5 Gy ilen 89-128 Gy arasında değişir (α/β oranı 3.0 Gy için 77-104 Gy) ki bunun da konvansiyonel EBRT ile verilmesi büyük ölçüde imkansızdır.

4.3 Lokal Tekrarlayan Hastalık için HDR Kurtarması

Klinik lokalize hastalık için radikal tedavi uygulanan prostat kanseri hastalarının %60'a varan kısmı tedaviden sonraki 10 yıl içinde biyokimyasal rekürrens (BCR) yaşayacaktır (Djavan ve ark. 2003; Brachman ve ark. 2000; Bruce ve ark. 2012). Bu hastaların ideal tedavisi halen tartışmalı bir konudur (Bruce ve ark. 2012). BCR tanımındaki primer tedaviyle ilişkili değişkenliğe ve PSA takibine dayanarak yakın ve uzak relaps arasında ayrım yapmanın zorluğuna rağmen klinik veriler PSA değerleri yükselen hastaların %70'e varan kısmının tekrarlayan hastalık için gösterilebilen tek yer olarak lokal hastalık yaşayacağını düşündürmektedir (Chen ve ark. 2013; Ahmed ve ark. 2007; Pound ve ark. 1999). Ancak başka yazarlar BCR olan çoğu hastanın mikrometastatik hastalık yaşayacağını ve bu sebeple lokal kurtarma tedavi modalitelerinden fayda görmeyeceğini ifade ederler (Chen ve ark. 2013; Nguyen ve ark. 2007). Ancak doğru hasta seçimini iyileştirmek ve kurtarma amaçlı tedavi modalitelerinin optimizasyonu için kullanılabilecek daha kesin lokalizasyon belirlenmesini sağlayacak yeni ve ümit veren moleküler görüntüleme yaklaşımları gelişmektedir (Ahmed ve ark. 2007; Ward ve ark. 2005).

Kurtarma amaçlı ADT ya da çeşitli lokal prosedürler, örneğin kurtarma amaçlı radikal prostatektomi, kurtarma amaçlı kriyocerrahi ablasyon, kurtarma amaçlı fotodinamik terapi, kurtarma amaçlı termal ablasyon, kurtarma amaçlı yüksek intensiteli odaklanmış ultrason ve kurtarma amaçlı EBRT ya/ya da kurtarma amaçlı BRT'nin tüm formlarını içeren kurtarma amaçlı radyoterapi (RT) şu anda klinik olarak uygulanmaktadır (Ward ve ark. 2008). Daha önceki definitif tedavinin ardından patolojik olarak kanıtlanmış lokal başarısızlık için ADT ile birlikte ya da onsuz kurtarma amaçlı HDR BRT (sHDR BRT) etkili, iyi tolere edilen bir yaklaşım gibi görünmektedir ve doğru seçilmiş hastalarda küratif potansiyeli bulunmaktadır (Chen et al. 2013; Lee et al. 2007; Scala et al. 2009; Pellizzon et al. 2009). Çoğu klinik veri küçük retrospektif çalışmalardan elde ediliyor olsa da sHDR BRT kullanılarak hastalık kontrolü ve toksisite oranları diğer tedavi modaliteleri kullanılarak yapılanlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (Chen ve ark. 2013; Pellizzon ve ark. 2009). Lee ve ark. (2007) medyan 66.6 Gy primer EBRT'nin ardından (kurtarma öncesi medyan PSA 3.8 ng/ml ve kurtarma öncesi medyan GS 7) 1 hafta arayla iki TRUS kılavuzlu implantla uygulanan 6 fraksiyonda 36 Gy sHDR BRT ile tedavi etmiştir. Medyan 18,7 ay takip ile bildirilen BC %89 iken BRT'den 3 ay sonra Grad 2 advers olaylar %86 ve Grad 3 GU advers olayları %14 sıklıkta görülmüştür. Pellizzon ve ark (2009) 17 hastayı medyan 68 Gy primer EBRT'nin ardından 34-36 Gy arasında değişen HDR BRT ile tedavi etmiştir; uzun dönemli (medyan takip süresi 47 ay) BC %70,5 bulunurken akut Grad 2 rektal toksisite insidansı %47 ve Grad 3 geç rektal toksisite insidansı %6 bulunmuştur. Semptomatik üretral striktüler için oran %17,6 bulunmuştur. Scala ve ark. (2009) 10 hastadan oluşan bir seride (medyan kurtarma öncesi PSA 5,8 ng/ml) kısa dönemde (medyan takip süresi 18.5 ay) primer EBRT ya da LDR BRT'nin ardından sHDR BRT'nin sonuçlarını bildirmiştir. Tüm hastalar birbirinden iki haftayla ayrılan iki TRUS kılavuzlu geçici implant kullanılarak 6 fraksiyonda 36 Gy HDR BRT almıştır. Yazarlar %70 Grad 2 ya da daha yüksek geç dönem GU toksisite ve %0 Grad 2 ya da daha yüksek geç GI toksisite bildirmiştir. Benzer şekilde Oliai ve ark (2013) primer tedavi olarak EBRT, LDR BRT ya da HDR BRT ile destek EBRT aldıktan sonra ADT'li ya da onsuz sHDR BRT uygulanan 22 hastadan oluşan bir grubun sonuçlarını bildirmiştir; hastalar TRUS kılavuzluğunda iki adet implant kullanılarak 6 fraksiyonda 36 Gy HDR BRT almıştır. Ortalama 45 aylık takibin ardından oluşan BC oranı %75 olmuştur. TURP gerektiren üretral striktürler hastaların %32'sinde gelişmiş ve Grad 2 hematüri hastaların %18'inde bulunmuştur. Daha önceki kesin RT'nin ardından sHDR BRT ile tedavi edilen hastaları içeren en büyük seri olan Chen ve ark. (2013) çalışmasında 52 hasta analiz edilmiştir. Lokal rekürren hastalık için patolojik doğrulama yapıldıktan sonra hastalar 6 fraksiyonda 36 Gy HDR BRT almıştır. Medyan takip 59,6 ay olurken BC oranı 5 yılda %51 olmuştur. Akut ve geç dönem Grad 3 GU advers olayların her biri hastaların %2'sinde oluşmuştur. Grad 2 ya da daha yüksek GI advers olay görülmezken %4 Grad 2 geç dönem GI toksisite belgelenmiştir. Özetle başlangıçtaki radikal tedavinin ardından ADT ile birlikte ya da onsuz sHDR BRT, diğer kurtarma tedavisi modaliteleri ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir akut ve geç dönem toksisite profili olan ümit verici bir radyoterapi yaklaşımıdır. Ancak bu kurtarma yöntemini var olan diğer tedavi alternatifleri ile karşılaştırmak için daha fazla araştırma ve daha uzun süreli takip gereklidir.

Kaynaklar

Agoston P, Major T, Fröhlich G et al (2011) Moderate dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy boost for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. Brachytherapy 10(5):376–384

Ahmed HU, Pendse D, Illing R et al (2007) Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? Nat Clin Pract Oncol 4(11):632–642

Algan O, Jamgade A, Ali I et al (2012) The dosimetric impact of daily setup error on target volumes and surrounding normal tissue in the treatment of prostate cancer with intensity-modulated radiation therapy. Med Dosim 37(4):406–411

Aström L, Pedersen D, Mercke C et al (2005) Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localized prostate cancer. Radiother Oncol 74(2):157–161

Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D et al (2004) Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. Urology 64(3):551–555

Barkati M, Williams SG, Foroudi F et al (2012) High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(5): 1889–1896

Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA (2004) Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. Radiother Oncol 71(1):23–28

Bolla M, Poppel HV (2012) Management of prostate cancer. A multidisciplinary approach. Springer, Berlin

Brachman DG, Thomas T, Hilbe J et al (2000) Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2,222 patients: results from a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(1):111–117

Brenner DJ (2004) Fractionation and late rectal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(4):1013–1015

Brenner DJ, Hall EJ (1999) Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43(5):1095–1101

Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK et al (2002) Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(1):6–13

Briganti A, Blute ML, Eastham JH et al (2009) Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 55(6):1251–1265

Bruce JY, Lang JM, McNeel DG et al (2012) Current controversies in the management of biochemical failure in prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol 10(11):716–722

Chen CP, Weinberg V, Shinohara K et al (2013) Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 86(2):324–329

Chuang A, Nielsen ME, Hernandez DJ et al (2007) The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy. J Urol 178:1306–1310

Coen JJ, Zietman AL, Thakral H et al (2002) Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. J Clin Oncol 20(15):3199–3205

Corner C, Rojas AM, Bryant L et al (2008) A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(2):441–446

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280(11):969–974

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al (2002) Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. Cancer 95(2):281–286

Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM et al (1999) The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. Cancer 85(12):2630–2637

de Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S et al (2004) Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(3):777–787

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8(6):475–487

Deger S, Boehmer D, Roigas J et al (2005) High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. Eur Urol 47(4):441–448

Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L et al (2005) High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: california endocurietherapy's 10-year results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(5):1306–1316

Demanes DJ, Brandt D, Schour L et al (2009) Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. Am J Clin Oncol 32(4):342–347

Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M et al (2011) High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(5):1286–1292

Deutsch I, Zelefsky MJ, Zhang Z et al (2010) Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. Brachytherapy 9(4):313–318

Djavan B, Moul JW, Zlotta A et al (2003) PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium. Eur Urol 43(1):12–27

Eid K, Krughoff K, Stoimenova D et al (2013) Validation of the urgency, weak stream, incomplete emptying, and nocturia (uwin) score compared with the american urological association symptoms score in assessing lower urinary tract symptoms in the clinical setting. Urology. 83(1):181–185

Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F et al (2013) Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. Eur Urol 63(6):1040–1048

Fatyga M, Williamson JF, Dogan N et al (2009) A comparison of HDR brachytherapy and IMRT techniques for dose escalation in prostate cancer: a radiobiological modeling study. Med Phys 36(9): 3995–4006

Fowler J, Chappell R, Ritter M (2001) Is alpha/beta for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(4):1021–1031

Franca CAS, Vieira SL, Carvalho ACP, et al (2009) Radioactive seed migration after prostate brachytherapy with iodine-125 using loose seeds versus stranded seeds. Int Braz J Urol 35(5):573–579 (discussion 579–580)

Galalae RM, Kovács G, Schultze J et al (2002) 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 52(1):81–90

Galalae RM, Martinez A, Mate T et al (2004) Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58(4):1048–1055

Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N et al (2006) Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? Strahlenther Onkol 182(3):135–141

Ghadjar P, Keller T, Rentsch CA et al (2009) Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy. Brachytherapy 8(1):45–51

Ghilezan M, Martinez A, Gustason G et al (2011) High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(3):927–932

Grills IS, Martinez AA, Hollander M et al (2004) High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. The Journal of Urology 171(3):1098–1104

Grimm P, Billiet I, Bostwick D et al (2012) 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 Int. 109(Suppl 1):22–29

Han M, Partin AW, Pound CR et al (2001) Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am 28(3):555–565

Han M, Partin AW, Zahurak M et al (2003) Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 169(2):517–523

Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH et al (2000) Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46(4):823–832

Hanks GE, Hanlon AL, Horwitz EM (2001) Evidence for cure of 'young' men with prostate cancer. Oncology (Williston Park, N.Y.) 15(5):563–567 (discussion 571–574)

Harlan LC, Potosky A, Gilliland FD et al (2001) Factors associated with initial therapy for clinically localized prostate cancer: prostate cancer outcomes study. JNCI Journal of the National Cancer Institute 93(24):1864–1871

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. Eur Urol 59(1):61–71

Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K et al (2004) Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(3): 684–690

Holly R, Morton GC, Sankreacha R et al (2011) Use of cone-beam imaging to correct for catheter displacement in high dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy 10(4):299–305

Hoskin P (2008) High dose rate brachytherapy for prostate cancer. Cancer Radiother 12(6–7):512–514

Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P et al (2007) High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. Radiother Oncol 84(2):114–120

Hoskin P, Rojas A, Lowe G et al (2012) High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(4):1376–1384

Hoskin PJ, Colombo A, Henry A et al (2013) GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. Radiother Oncol 107(3):325–332

Ishiyama H, Hirayama T, Jhaveri P, et al (2012) Is there an increase in genitourinary toxicity in patients treated with transurethral resection of the prostate and radiotherapy?: A systematic review. Am J Clin Oncol 37(3):297–304

Izard MA, Haddad RL, Fogarty GB et al (2006) Six year experience of external beam radiotherapy, brachytherapy boost with a 1 Ci (192)Ir source, and neoadjuvant hormonal manipulation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(1):38–47

Karabis A, Giannouli S, Baltas D (2005) HIPO: A hybrid inverse treatment planning optimization algorithm in HDR brachytherapy. Radiother Oncol 76(Suppl. 2):29

Kim MM, Hoffman KE, Levy LB et al (2012) Prostate cancer-specific mortality after definitive radiation therapy: who dies of disease? Eur J Cancer 48(11):1664–1671

Knaup C, Mavroidis P, Esquivel C et al (2012) Investigating the dosimetric and tumor control consequences of prostate seed loss and migration. Med Phys 39(6):3291–3298

Komiya A, Fujiuchi Y, Ito T et al (2013) Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. Int J Urol 20(2):185–192

Kono Y, Kubota K, Aruga T et al (2010) Swelling of the prostate gland by permanent brachytherapy may affect seed migration. Jpn J Clin Oncol 40(12):1159–1165

Kotecha R, Yamada Y, Pei X et al (2013) Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. Brachytherapy 12(1):44–49

Krauss D, Kestin L, Ye H et al (2011) Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(4):1064–1071

Kuban D, Tucker S, Dong L et al (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(1):67–74

Kupelian P, Meyer JL (2011) Image-guided, adaptive radiotherapy of prostate cancer: toward new standards of radiotherapy practice. Front Radiat Ther Oncol 43:344–368

Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA et al (2008) Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(1):16–22

Lakosi F, Antal G, Vandulek C et al (2011) Open MR-guided high-dose-rate (HDR) prostate brachytherapy: feasibility and initial experiences open MR-guided high-dose-rate (HDR) prostate brachytherapy. Pathol. Oncol. Res. 17(2):315–324

Le H, Rojas A, Alonzi R et al (2013) The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87(2):270–274

Lee WR (2009) Extreme hypofractionation for prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther 9(1):61–65

Lee B, Shinohara K, Weinberg V et al (2007) Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(4):1106–1112

Luo HL, Fang FM, Chuang YC et al (2009) Previous transurethral resection of the prostate is not a contraindication to high-dose rate brachytherapy for prostate cancer. BJU Int 104(11):1620–1623

Luo HL, Fang FM, Kang CH et al (2013) Can high-dose-rate brachytherapy prevent the major genitourinary complication better than external beam radiation alone for patients with previous transurethral resection of prostate? Int Urol Nephrol 45(1): 113–119

Mark R, Anderson P, Akins R (2010) Interstitial high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: median 8-year results in 301 patients (Abstract). Brachytherapy 9:76

Martin T, Baltas D, Kurek R et al (2004a) 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. Strahlenther Onkol 180(4):225–232

Martin T, Röddiger S, Kurek R et al (2004b) 3D conformal HDR brachytherapy and external beam irradiation combined with temporary androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. Radiother Oncol 71(1):35–41

Martinez AA, Pataki I, Edmundson G et al (2001) Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49(1):61–69

Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J et al (2002) Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(2):316–327

Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, et al (2003) Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. J. Urol. 169(3):974–979 (discussion 979–980)

Martinez A, Galalae R, Gonzalez J et al (2003b) No apparent benefit at 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with a high total radiation dose. J Urol 170:2296–2301

Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R et al (2005) Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated-hypofractionated regime. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(5):1322–1331

Martinez AA, Demanes J, Vargas C et al (2010) High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. Am J Clin Oncol 33(5): 481–488

Martinez AA, Gonzalez J, Ye H et al (2011) Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(2):363–370

Masson S, Persad R, Bahl A (2012) HDR Brachytherapy in the Management of High-Risk Prostate Cancer. Adv Urol 2012:980841

Mavroidis P, Katsilieri Z, Kefala V et al (2010) Radiobiological evaluation of the influence of dwell time modulation restriction in HIPO optimized HDR prostate brachytherapy implants. J Contemp Brachyther 2(3):117–128

Ménard C, Susil RC, Choyke P et al (2004) MRI-guided HDR prostate brachytherapy in standard 1.5T scanner. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(5):1414–1423

Milickovic N, Mavroidis P, Tselis N et al (2011) 4D analysis of influence of patient movement and anatomy alteration on the quality of 3D U/S-based prostate HDR brachytherapy treatment delivery. Med Phys 38(9):4982–4993

Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E et al (2012) Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(1):17–24

Mohler J, Bahnson RR, Boston B et al (2010) NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 8(2):162–200

Monroe AT, Faricy PO, Jennings SB et al (2008) High-dose-rate brachytherapy for large prostate volumes (≥50 cc)—Uncompromised dosimetric coverage and acceptable toxicity. Brachytherapy 7(1):7–11

Morton GC, Loblaw DA, Sankreacha R et al (2010) Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(3):811–817

Mutanga TF, de Boer HCJ, Rajan V et al (2012) Day-to-day reproducibility of prostate intrafraction motion assessed by multiple kV and MV imaging of implanted markers during treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(1):400–407

Nag S, Dobelbower R, Glasgow G et al (2003) Inter-society standards for the performance of brachytherapy: a joint report from ABS, ACMP and ACRO. Crit Rev Oncol Hematol 48(1):1–17

Nath R, Bice WS, Butler WM et al (2009) AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137. Med Phys 36(11):5310–5322

Nguyen PL, Chen M, D'Amico AV et al (2007) Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. Cancer 110(7):1485–1492

Nguyen Q, Levy LB, Lee AK et al (2013) Long-term outcomes for men with high-risk prostate cancer treated definitively with external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. Cancer 119(18):3265–3271

Noda Y, Sato M, Shirai S et al (2011) Efficacy and safety of high-dose-rate brachytherapy of single implant with two fractions combined with external beam radiotherapy for hormone-naïve localized prostate cancer. Cancers (Basel) 3(3):3585–3600

Oliai C, Yang L, Lee JY (2013) Prospective quality of life and efficacy of high-dose-rate brachytherapy salvage for recurrent prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87(2):396

Pahlajani N, Ruth KJ, Buyyounouski MK et al (2012) Radiotherapy doses of 80 Gy and higher are associated with lower mortality in men with Gleason score 8 to 10 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(5):1949–1956

Peddada AV, Jennings SB, Faricy PO et al (2007) Low morbidity following high dose rate brachytherapy in the setting of prior transurethral prostate resection. J Urol 178(5):1963–1967

Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM et al (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24(13):1990–1996

Pellizzon ACA, Salvajoli J, Novaes P et al (2008) The relationship between the biochemical control outcomes and the quality of planning of high-dose rate brachytherapy as a boost to external beam radiotherapy for locally and locally advanced prostate cancer using the RTOG-ASTRO Phoenix definition. Int J Med Sci 5(3):113–120

Pellizzon A, Miziara MC. Neviani C (2009) Long-term results of salvage interstitial high-dose brachytherapy for local-only recurrent prostate cancer treated with definitive conventional external beam radiotherapy. http://meetinglibrary.asco.org/content/20049-64

Phan TP, Syed AMN, Puthawala A, et al (2007) High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. J Urol 177(1):123–127 (discussion 127)

Pistis F, Guedea F, Pera J et al (2010) External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: the initial experience of the Catalan Institute of Oncology. Brachytherapy 9(1):15–22

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(5):1097–1105

Potters L, Morgenstern C, Calugaru E et al (2005) Twelve-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 173(5):1562–1566

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 281(17):1591–1597

Prada PJ, Mendez L, Fernández J et al (2012a) Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. Radiat Oncol 7:31

Prada PJ, Jimenez I, González-Suárez H et al (2012b) High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results. Brachytherapy 11(2):105–110

Ritter M, Forman J, Kupelian P et al (2009) Hypofractionation for prostate cancer. Cancer J 15(1):1–6

Rogers CL, Alder SC, Rogers RL et al (2012) High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate-risk prostate cancer. J Urol 187(1):109–116

Sakamoto N, Akitake M, Ikoma S et al (2011) Clinical outcome in prostate cancer patients undergoing high-dose-rate brachytherapy with external beam radiotherapy in our institute. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 102(4):621–627

Sathya JR, Davis IR, Julian JA et al (2005) Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol 23(6):1192–1199

Scala L, Page PN, Lee JW (2009) Salvage high dose rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(3):322

Seppenwoolde Y, Kolkman-Deurloo I, Sipkema D et al (2008) HDR prostate monotherapy: dosimetric effects of implant deformation due to posture change between TRUS- and CT-imaging. Radiother Oncol 86(1):114–119

Shah AP, Kupelian PA, Willoughby TR et al (2011) An evaluation of intrafraction motion of the prostate in the prone and supine positions using electromagnetic tracking. Radiother Oncol 99(1):37–43

Stone NN, Potters L, Davis BJ et al (2007) Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(5):1472–1477

Stone NN, Stock RG, Cesaretti JA et al (2010) Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(2):355–360

Sung M, Lin H, Koch MO et al (2007) Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. Am J Surg Pathol 31(2):311–318

Touijer K, Fuenzalida RP, Rabbani F et al (2011) Extending the indications and anatomical limits of pelvic lymph node dissection for prostate cancer: improved staging or increased morbidity? BJU Int 108(3):372–377

Tselis N, Tunn UW, Chatzikonstantinou G et al (2013) High dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. Radiat Oncol 8:115

Tucker SL, Thames HD, Michalski JM et al (2011) Estimation of α/β for late rectal toxicity based on RTOG 94–06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(2):600–605

Vargas CE, Martinez AA, Boike TP et al (2006) High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(2):416–423

Viani GA, Pellizzon AC, Guimarães FS et al (2009) High dose rate and external beam radiotherapy in locally advanced prostate cancer. Am J Clin Oncol 32(2):187–190

Ward JF, Sebo TJ, Blute ML et al (2005) Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. J Urol 173(4):1156–1160

Ward JF, Pagliaro LC, Pisters LL (2008) Salvage therapy for radiorecurrent prostate cancer. Curr Probl Cancer 32(6):242–271

Whitaker M, Hruby G, Lovett A et al (2011) Prostate HDR brachytherapy catheter displacement between planning and treatment delivery. Radiother Oncol 101(3):490–494

White EC, Kamrava MR, Demarco J et al (2013) High-dose-rate prostate brachytherapy consistently results in high quality dosimetry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85(2):543–548

Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ et al (2012) American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy 11(1):20–32

Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I et al (2011) Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(2):469–475

Yoshioka Y, Yoshida K, Yamazaki H et al (2013a) The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. J Radiat Res 54(5):781–788

Yoshioka Y, Konishi K, Suzuki O et al (2013b) Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: a dose reduction trial. Radiother Oncol 110(1):114–119

Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al (2012) High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85(3):672–678

Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K et al (2013) High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev 40(3):414–425

Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al (1998) Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41(3):491–500

Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB et al (2007a) Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(2):327–333

Zelefsky MJ, Kattan MW, Fearn P et al (2007b) Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Urology 70(2):283–287

Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z et al (2008a) 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 71(4):1028–1033

Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, et al (2008b) Influence of local tumor control on distant metastases and cancer-related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. J. Urol. 179(4): 1368–1373 (discussion 1373)

Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF et al (2011) Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol 60(6):1133–1139

Zietman AL, Bae K, Slater JD et al (2010) 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 28(7):1106–1111

Bölüm VII

Adjuvan Tedavi ve Kurtarma Tedavisi

Postoperatif Radyoterapide Hedef Hacim Tanımı

Martin Stuschke

İçindekiler

1 **Erken Postoperatif Radyoterapide Randomize Çalışmalar** 227

2 **Postoperatif Kurtarma Radyoterapisi** 228

3 **Prostat Yatağı Radyoterapisinde Hedef Hacim Tanımları, Gözlemciler-Arası Değişkenlik ve İlişkili Normal Doku Doz-Hacim Maruziyeti** 228

4 **Sonuç** 230

Kaynaklar 230

Özet

Prostat için postoperatif radyoterapide randomize çalışmalar derlenmiştir. Hedef hacim konsensüs kılavuzları; gözlemciler-arası değişkenlik, normal doku maruziyeti ve hedef hacmin boyutuna göre karşılaştırılmış ve tartışılmıştır.

1 Erken Postoperatif Radyoterapide Randomize Çalışmalar

Radikal prostatektomi sonrası konvansiyonel fraksiyonla 60-64 Gy dozda erken postoperatif radyoterapi, yüksek riskli prostat kanserinin biyokimyasal yineleme riskini 0.5'lik bir risk oranıyla(hazard ratio)azaltabilmektedir. Bu uzun dönem etki üç randomize çalışma ile gösterilmiştir (Bolla ve ark. 2012, Thompson ve ark. 2009, Wiegel ve ark. 2009). Bu üç randomize çalışma, dahil edilen hastaların postoperatif risk grupları bakımından heterojen özelliktedir. Tüm çalışmalar cerrahi sınırı pozitif olan veya olmayan pT3a veya pT3b hastaları dahil etmiştir. EORTC çalışması pT2 tümör ve pozitif cerrahi sınır hastaları; ARO/AUO çalışması ise pT4 tümörlü hastaları dahil etmiştir. Tüm çalışmalar pN0 gerekliliği istemektedir. ARO/AUO çalışmasında postoperatif serum PSA değerlerinin, 0.1 ng/ml veya daha düşük PSA belirleme limitleri olan testlerle dahi belirlenemez düzeyde olması gerekli idi. Bu nedenle, bu çalışmadaki adjuvan radyoterapi alan hastalar, radyoterapi sırasında ölçülemeyen katı PSA değeri tanımına göre adjuvan radyoterapi almış hastalardı. SWOG ve EORTC çalışmalarında hastaların %66-70'i 0.2 ng/ml altında postoperatif PSA değerlerine sahiptiler. Bu çalışmaların hepsinde erken postoperatif radyoterapi, cerrahi sonrası 18 hafta içerisinde başlanmıştır. SWOG, ARO/AUO ve EORTC çalışmalarının kontrol grubundaki hastaların sırasıyla %58, 46 ve 46'ında 5 yılda PSA relapsı saptanmıştır. EORTC çalışmasında kanserspesifik mortalite oranı 10 yılda sadece %4 idi. Bu nedenle, biyokimyasal yinelemedeki geniş etkisine rağmen, postoperatif radyoterapinin bu zaman süresi içerisinde sağkalımda anlam-

M. Stuschke(✉)
Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Germany
e-mail: martin.stuschke@uk-essen.de

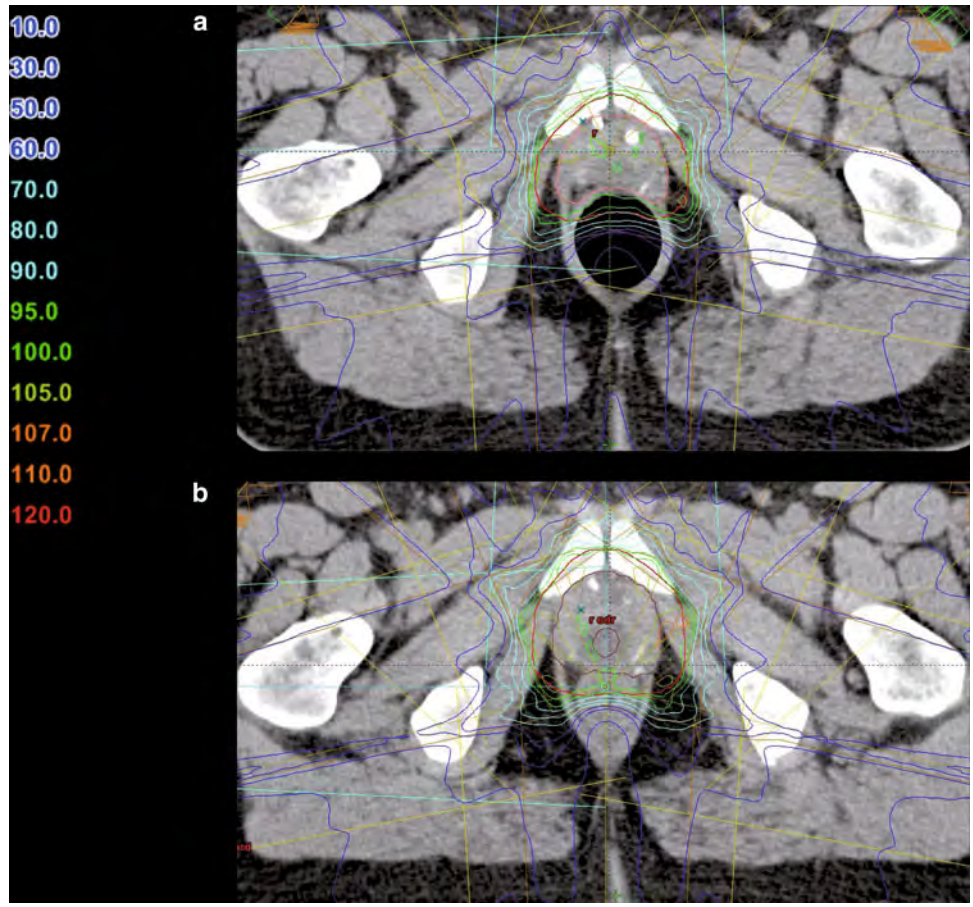
lı bir etkisini belirlemek zordur. Ek olarak, EORTC çalışmasının kontrol kolundaki hastaların %56'sı PSA ilerlemesi sonrasında kurtarma radyoterapisi alarak, tedavi kolları arasındaki sağ kalım farklılıklarını ortadan kaldırmıştır. EORTC çalışmasında, postoperatif radyoterapinin uzak metastaz riskine kümülatif etkisi bulunamamıştır ve 10 yılda kümülatif risk her iki kolda %11'di. Diğer taraftan, SWOG çalışmasında, medyan 10.9 yıllık bir takipte kaba uzak metastaz oranları postoperatif radyoterapinin uzak metastaz gelişmesindeki kesin bir etkisini gösterir bir şekilde kontrol kolunda 35/211 iken, postoperatif radyoterapi kolunda 17/214'dü. Postoperatif radyoterapinin uzak metastaz gelişimindeki etkisinin lokal etkisinden daha küçük olduğu ve biyokimyasal yineleme risk oranının 0.5 olduğu varsayılırsa, lokal tümör kontrol risk oranının 0.5'ten daha düşük olması gerekir. EORTC çalışmasında tedavi edilen prostat yatağı hacmi nispeten daha genişti. Maket üzerinde yapılan kalite kontrol çalışmalarından bilindiği üzere, 50 Gy'e kadar tedavi edilen ortalama %95'lik izodoz hacmi başlangıç serilerinde 930 cm^3 iken ikinci serilerde 535 cm^3'dü (Davis ve ark. 2002). SWOG çalışmasında da benzer geniş hacimler tedavi edilmiştir. Dört-alan yaklaşımı için 9x9 cm^2 veya 10x10 cm^2 anterior veya posterior sahalar kullanılmıştır. Ek bir gereklilik olarak, yan ışınlamadan rektumun bazı bölümlerinin korunması gerekiyordu (Swanson ve ark. 2007). Bu çalışmalarda postoperatif radyoterapinin bazı yan etkileri bildirilmiştir. Tüm çalışmalarda radyoterapiye bağlı geç dönem grade 2+ gastrointestinal toksisite riski ≤ %4; geç dönem grade 2+ genitoüriner toksisite riski ≤ %12 idi. Ek olarak, EORTC ve ARO/AUO çalışmalarında geç dönem grade 3 yan etkiler %3'ün altındaydı.

2 Postoperatif Kurtarma Radyoterapisi

Kurtarma radyoterapisi, postoperatif adjuvan radyoterapiye bir alternatiftir ve PSA yüksekliği veya prostatektomi sonrası persistan PSA düzeyi olan hastalarda pN0 veya pNx lenf nodu varlığında, prostatektomi sonrası serum PSA düzeyi <0.5 ng/ml düzeyinde iken erken dönemde yapılmalıdır. Retrospektif çalışmalar, prostata kurtarma radyoterapisi sonrası PSA düzeyindeki 0.1 ng/ml'lik bir artış için biyokimyasal yinelemesiz sağ kalımda %2.6'lık bir kayıp göstermektedir (King 2012). Ek olarak, toplam 60 ve 70 Gy'lik doz aralığında bir doz yanıt göstergesi de bulunmaktadır. Kurtarma radyoterapisi 0.2 ng/ml altında bir PSA düzeyinde başlatıldığında, uzun dönem biyokimyasal yinelemesiz sağ kalım erken veya adjuvan postoperatif radyoterapiyle yapılan randomize çalışma sonuçlarına benzer şekilde %65'e ulaşmaktadır (King 2012). Postoperatif radyoterapi sonrası biyokimyasal relaps için ek prognostik faktörler, prostatektomi Gleason skoru, PSA iki katına çıkış süresi(doubling time), kurtarma tedavisi sırasında androjen süpresyon tedavisidir (Stephenson ve ark. 2007). Öte yandan, kurtarma tedavisi konusunda olgun randomize çalışma yoktur. Doz-yanıt (SAKK 09/10 vb.), hedef hacim (kurtarma radyoterapisinde tüm pelvis ile tek başına prostat yatağı tedavisini karşılaştıran RTOG 0534 vb) veya ek androjen baskılama ve kurtarma radyoterapisi (RTOG 0543 vb.) ya da adjuvan postoperatif radyoterapiyle karşılaştırma (Radicals, GETUG-17/0702, Raves) çalışmaları devam etmektedir. Bu veriler hazır olana kadar, postoperatif radyoterapi için en güçlü kanıtlar yukarıdaki adjuvan erken postoperatif radyoterapi konusunda yapılmış olan bu üç randomize çalışmadan gelmektedir (Bolla ve ark. 2012, Thompson ve ark. 2009, Wiegel ve ark. 2009). Bu çalışmaların bir sonucu olarak, adjuvan prostat yatağı radyoterapisi pT3pN0 tümörlü ve pozitif cerrahi sınırlı hastalarda en yüksek öneri derecesiyle olmak üzere prostatektomi sonrası standart tedavi seçeneği durumuna gelmiştir. Ancak, postoperatif radyoterapi için optimal hedef hacimleri nelerdir ve bunlar net olarak tanımlanmış mıdır?

3 Prostat Yatağı Radyoterapisinde Hedef Hacim Tanımları, Gözlemciler-Arası Değişkenlik ve İlişkili Normal Doku Doz-Hacim Maruziyeti

Farklı yöntemlerle post-prostatektomi prostat yatağı radyoterapisi için dört hedef hacim tanımlama konsensüs kılavuzu yayımlanmıştır (Michalski ve ark. 2010a, Postmanns ve ark. 2007, Sidhom ve ark. 2008, Wiltshire ve ar. 2007). Toronto Grubu ve Avusturalya/Yeni Zellanda Radyasyon Onkolojisi GenitoÜriner Grubu prostat yatağının anatomik sınırlarını tarif etmiştir (Sidhom ve ark. 2008, Wiltshire ve ar. 2007). EORTC konsensüsü, radikal prostatektomi sonrası lokal nüks bölgelerinin ve cerrahi serilerde bulunan ekstrakapsüler tümör uzanımı alanlarının analizleriyle başlamıştır (Postmanns ve ark. 2007). RTOG konsensüsü, iki örnek vaka için 11 uzman tarafından oluşturulan ve kontur verileri üzerine yapılan bir istatistiksel eş zamanlı gerçek ve performans seviye tahmin metodu kullanarak, klinik hedef hacim belirlemeye çalışmıştır (Michalski ve ark. 2010a). Protokollerin konturlanması ile hedef hacimlerde gözlemciler arası farklılıklar azaltabilir.(Mitchell ve ark.2009). OST ve ark. EORTC kılavuzlarından sonra prostat yatağının tariflenmesinde geriye kalan değişkenleri değerlendirmiştir (2011). Altı doktor tarafından 10 vakada tarif edilen prostat yatağı ve seminal vezikül hacimleri için ortalama kesişim hacimleri sırasıyla 5.0 ve 0.9 ml idi. Prostat ve seminal veziküller için ortalama birleşik hacimler sırasıyla 41 ve 25 ml idi. Hedef hacimlerdeki en yüksek değişkenlik posterior ve superior yönlerde gözlenmiştir.



Şekil 1 Endorektal balon olan (a) ve olmayan (b) 7 alan prostat yatağı IMRT'de aksiyel doz dağılımı.

Sonuç olarak, EORTC kılavuzu izlenerek yapılan konturlama belirgin bir gözlemciler-arası değişkenlik imkanı bırakmaktadır. Croke ve ark (2012) 20 postoperatif prostat kanseri hastası için belirtilen dört kılavuza göre konturlanan klinik hedef hacimler üzerine uzlaşmayı değerlendirmiş ve EORTC kılavuzuna göre klinik hacimlerin diğer kılavuzlara göre anlamlı bir şekilde daha küçük olduğunu bulmuştur. Preoperatif MRG'deki makroskopik tümör hacimlerine kıyasla klinik hedef hacimler kullanılan kılavuzlardan bağımsız olarak 18 hastanın ≥16'sında gros tümörü değişken oranlarda kapsamamaktaydı. Preoperatif MRG'deki tüm prostat hacmi hiçbir hastada, farklı kılavuzlara göre belirlenen klinik hedef hacimler tarafından kapsanmamıştır. Özellikle prostat kapsülünün taban ve posterior kısmındaki kapsama kötü olmuştur. Preoperatif görüntüleme postoperatif yinelemelerin yerini belirlemede yüksek tahmin oranı sağlayamasa da bu veri lateral, anterior ve inferior yönlerdekine kıyasla anatomik sınırların daha az tanımlandığı superior ve posterior yönde çok küçük hedef hacimlerin seçilmemesi konusunda uyarı mahiyeti taşımaktadır. Malone ve ark. dört konturlama kılavuzunu esas alarak rektum ve mesane doz-hacim maruziyetlerini değerlendirmiştir (Malone ve ark. 2012). Rektum için kısıtlayıcı Quantec doz-hacim sınırlamaları, her bir kılavuz kullanılarak belirlenen hedef hacimlerin yapılan 3D-konformal tedavi planlarında 20 hastanın yalnızca birinde karşılanmıştır(Michalski ve ark. 2010b, Malone ve ark 2012). Yüksek konformaliteye sahip Tomoterapi IMRT planları bu çalışmadaki 20 hastanın 5'inde Quantec rektal limitlerinin sağlanmasına izin vermiştir. Postoperatif durumda rektum doz-hacim maruziyetinin IMRT ile düşürülebileceği gerçeği diğer serilerde de gösterilmiştir (Koontz ve ark. 2009). Bazı merkezlerde rektum dozunu düşürmek üzere prostatektomi sonrası postoperatif endorektal balon kullanılmıştır (Ishiyama ve ark. 2013). Bizim merkezimizde, çoğu hastadan IMRT ile birlikte 100 ml hava ile doldurulmuş endorektal balon kullanılmaktadır. Endorektal balon rektumun dorsal kısmının birazını korumaya olanak sağlamakta ve sonuç olarak rektumdaki yüksek doz hacmini azaltmaktadır (Şekil 1).

Çok küçük hedef hacim riskinden daha iyi korunabilmek için RTOG konsensüs kılavuzuna (Michalski ve ark. 2010a) ek olarak Toronto Grubunun anatomi-tabanlı hedef hacim tanımlamasını (Wiltshire ve ar. 2007) kullanmak-

ta fayda vardır. RTOG kılavuzu bu sınırı öylesine değiştirmiştir ki, CTV genellikle simfiz seviyesinden 3-4 cm daha yukarıya kadar uzanmak zorunda kalmamaktadır. Seminal vezikül kalıntıları RTOG konsensüsüne göre klinik hedef hacme dahil edilmelidir. Posterior alt sınır rektal duvar ve levator ani kasının anterior sınırıdır ve rektumun anterior-lateral yüzünün çevresinde konkav olabilir. Posterior üst sınır mezorektal fasyadır. Lateral alt sınırlar levator ani ve obturator internus kaslarının medial sınırlarıdır. Lateral üst sınırlar sakrorektogenitopubik fasya ile tanımlanmaktadır. Anterior sınırlar pubik kemiklerin alt arka yüzüdür. CTV, pubik kemiğin superior yüzünde arkaya doğru küçülmekte ve posterior mesane duvarını en az 1-2 cm içermektedir. Bu tanımla, RTOG-0534 çalışmasında 1000'den fazla hasta tek başına prostat yatağına veya pelvik nodal istasyonlarıda içeren pelvik radyoterapi sonrası prostat yatağına tedavi almıştır.

Gros rezidü veya rekürren hastalık durumunda, makroskopik tümör Toronto kılavuzlarına göre 1 cm marjla dahil edilmelidir. Ek olarak, üstteki sınırlar ötesinde görülen tüm cerrahi klipsler, yüksek lenfadenektomi damar klipsleri hariç, dahil edilmelidir.

4 Sonuç

Postoperatif adjuvan veya kurtarma radyoterapisi önemli bir uzun-dönem PSA relapssız sağkalım şansı sağlayabilmektedir. Üç boyutlu teknikler kullanılarak yapılan randomize postoperatif radyoterapi çalışmalarında bulunduğu üzere, bu tedavinin ciddi geç etki riski genellikle düşüktür. Modern IMRT radyoterapi teknikleri rektum ve mesane maruziyetini daha da düşürebilir. Prostat yatağının posterior ve superior kısmının dahil edilmesi konusunda dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 380:2018–2027

Croke J, Malone S, Roustan-Delatour N et al (2012) Postoperative radiotherapy in prostate cancer: the case of the missing target. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:1160–1168

Davis JB, Reiner B, Dusserre A et al (2002) Quality assurance of the EORTC trial 2291. A phase III study of post-operative external radiotherapy in pathological stage T3N0 prostatic carcinoma: the dummy run. Radiother Oncol 64:65–73

Ishiyama H, The BS, Blanco AI et al (2013) Salvage intensity modulated radiotherapy using endorectal balloon after radical prostatectomy: clinical outcomes. Int J Urol 20:1178–1183

King CR (2012) The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:104–111

Koontz BF, Das S, Temple K et al (2009) Dosimetric and radiobiologic comparison of 3D conformal versus intensity modulated planning techniques for prostate bed radiotherapy. Med Dosim 34:256–260

Malone S, Croke J, Roustan-Delatour N et al (2012) Postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of four consensus guidelines and dosimetric evaluation of 3D-CRT versus tomotherapy IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:725–732

Michalski JM, Lawton C, El Naqa I et al (2010a) Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:361–368

Michalski JM, Gay H, Jackson A et al (2010b) Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(Suppl. 3):S123–S129

Mitchell DM, Perry L, Smith S et al (2009) Assessing the effect of a contouring protocol on postprostatectomy radiotherapy clinical target volumes and interphysician variation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75:990–993

Ost P, De Meerleer G, Vercauteren T et al (2011) Delineation of the postprostatectomy prostate bed using computed tomography: interobserver variability following the EORTC delineation guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:e143–e149

Postmanns P, Bossi A, Vandeputte K et al (2007) Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC radiation oncology group. Radiother Oncol 84:121–127

Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M et al (2008) Post-prostatectomy radiation therapy: consensus guidelines of the Australian and NW Zealand radiation oncology genito-urinary group. Radiother Oncol 88:10–19

Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM et al (2007) Predominant treatment failure in prostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J Clin Oncol 25:2225–2229

Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 25:2035–2041

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. J Urol 181:956–962

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. JAMA 296(19):2329–2335

Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA et al (2007) Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:1090–1999

Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 27:2924–2930

Adjuvan Radyoterapide Randomize Çalışmalar

Dirk Bottke ve Thomas Wiegel

İçindekiler

1 Giriş 231

2 Adjuvan Radyoterapi 232

3 Randomize Klinik Çalışmalar 232

3.1 GüneyBatı Onkoloji Grubu (SWOG) 8794 232

3.2 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) 22911 233

3.3 Alman Çalışma Grubu (ARO 96-02/AUO AP 09/95) 234

3.4 Klinik Çalışmalara Genel Bakış 234

3.5 Pozitif Sınırların Rolü 235

3.6 pT2 R1 Tümörler 235

4 Patolojik Değerlendirmenin Önemi 235

5 Optimal Radyoterapi Dozu 236

6 Pelvik Lenf Nodlarının Adjuvan Radyoterapisi 236

7 Ek Hormon Tedavisi Kullanımı 237

8 Yan Etkiler ve Toksisite 237

9 Adjuvana karşı Kurtarma Radyoterapisi 238

10 İkincil Maligniteler 239

11 Sonuçlar 239

Kaynaklar 239

D. Bottke (✉)
Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Germany
e-mail: dirk.bottke@uniklinik-ulm.de

T. Wiegel
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Alle 23, 89081 Ulm, Germany

Özet

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal yineleme riski açısından kötü klinik ve patolojik özellikleri olan hastaların ideal yönetimi halen tartışma konusudur. Saptanamayan PSA düzeyi olan hastalar için iki tedavi yaklaşımı erken adjuvan radyoterapi ya da gözlem sonrası saptanamayan düzey ötesinde PSA yüksekliği olması durumunda erken kurtarma radyoterapisidir. Bu bölümün amacı, adjuvan radyoterapinin, üç randomize faz III çalışma (Güney Batı Onkoloji Grubu (SWOG) 8794, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) 22911, Alman Çalışma Grubu (ARO 96-02/AUO AP 09/95) odağında rasyoneli, sonuçları ve muhtemel yan etkilerini değerlendirmektir. Bu üç çalışma, bNED açısından (biyokimyasal olarak hastalık bulgusu olmaması) adjuvan radyoterapinin "bekle ve gör" yaklaşımına kıyasla daha avantajlı olduğunu göstermiştir. En büyük fayda pozitif cerrahi sınırlı ve pT3 tümörlü hastalarda elde edilmiştir. Yan etki oranı nispeten düşük saptanmıştır. PSA yükselmesi sonrası başlanılan radyoterapi ile adjuvan radyoterapinin eşit etkili olup olmadığı halen bilinmemektedir. Şu anda, adjuvan radyoterapiyi kurtarma radyoterapisi ile kıyaslayan yayınlanmış randomize çalışma bulunmamaktadır.

1 Giriş

Düşük riskli prostat kanserli, lokalize hastalığı olan veya yaşlı hastalar için aktif izlem veya yakın gözlemle bekleme, yan etkiler ve yaşam kalitesi dikkate alındığında uygun seçeneklerdir (Kyrdalen ve ark. 2013, McVey ve ark. 2010, Cooperberg ve ark. 2011, Budaus ve ark. 2012). Alternatif olarak ve ayrıca daha ileri evreler için, radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi iki ana birincil tedavi seçenekleridir. Prostat kanserinin RP sonrası nüks açısından, seminal vezikül tutulumu, ileri tümör evresi, pozitif cerrahi sı-

nırlar, yüksek Gleason skoru ve yüksek pre-RP PSA seviyesi gibi oturmuş birçok risk faktörü bulunmaktadır (Chun ve ark. 2006; Salomon ve ark. 2003; Swindle ve ark. 2005; Pfitzenmaier ve ark. 2008; Pinto ve ark. 2006). Öte yandan, olumlu risk parametreleriyle bile yineleme olabilmektedir ki biyokimyasal relaps açısından bu oran %15-30 iken (Cooperberg ve ark. 2005; Stephenson ve ark. 2007, 2012; Bianco ve ark. 2005) olumsuz faktörlerle %60'dan daha büyük oranlar bildirilmiştir (Kawamorita ve ark. 2009; Swanson ve ark. 2007).

Post-RP PSA'nın, serum yarılanma ömrü sadece 2-3 gün olduğu için 4-6 hafta içinde saptanabilir düzeylerin altına düşmesi gerekir (biyokimyasal olarak hastalık bulgusu yok, bNED)(Lotan ve Roehrborn 2002). RP sonrası ölçülebilir PSA seviyesi malign veya benign (BPH) karakterli rezidüel prostat dokusunu işaret etmektedir. Bu durumların ilkinde devam eden PSA düzeyleri klinik olarak kanıtlanabilir hastalığın öncü işareti olup hastalık progresyonuyla ilişkilidir.

Saptanabilir minimum konsantrasyon ≤1pg/ml'dir ve ikinci bir tetkikle doğrulanmış ≥0.2ng/ml'lik bir PSA değeri biyokimyasal nüks açısından genel kabul görmüş bir eşik değeridir (Chikkaveeraiah ve ark. 2011; Triroj ve ark. 2011; Stephenson ve ark. 2007; Wiegel ve ark. 2009b; Freedland ve ark. 2005; Heidenreich ve ark. 2011; Wenz ve ark. 2010).

RP sonrası yükselen PSA olan tüm hastaların %53'ünde, klinik olarak rekürran bir tümör bulgusu olmaksızın, vezikoüretral anastomoz hattından alınan biyopsilerde canlı tümör dokusu olduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir(Shekarriz ve ark.1999)

Primer tedavi sonrası yükselen PSA değerleri metastatik progresyon ve birkaç yılda tümöre bağlı ölümün işaretçisi olarak faydalı olabilir (Stephenson ve ark. 2006). Öte yandan, PSA değeri yavaşça yükselen hastalar her zaman metastaz geliştirmezler. PSA seviyesi ile metastaz riski arasında sabit bir ilişki olmasa da; kemik sintigrafisi PSA <7ng/ml düzeyinde çoğu zaman negatif iken, >20ng/ml'de büyük olasılıkla metastaz yönünden pozitif olarak saptanabilir. (Gomez ve ark. 2004; Mottet ve ark. 2011).

RP sonrası biyokimyasal yineleme riski açısından kötü klinik ve patolojik özelliklere sahip hastaların optimal yönetimi, çelişki kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu hastaların postoperatif yönetimi için iki tedavi yaklaşımından biri ölçülemeyen PSA düzeyi olan hastalarda anında radyoterapi diğeri ise PSA devamlılığı ve başlangıç postoperatif ölçülemeyen düzeyler sonrası yükselen PSA durumlarında gözlem sonrası erken kurtarma radyoterapisidir.

Bu bölümün amacı, adjuvan radyoterapinin, üç randomize faz III çalışma (SWOG 8794, EORTC 22911, ARO 96-02/AUO AP 09/95) odağında rasyoneli, sonuçları ve muhtemel yan etkilerini değerlendirmektir.

2 Adjuvan Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi (ART), hastanın post-RP ölçülemeyen PSA değerine ulaşılmış olsa bile, bu belirgin başarıya rağmen ışınlanması anlamına gelmektedir. Açıkçası, ART ile kaçınılmaz olarak sonuçlanan aşırı tedavi riski, hastaya sağlanan klinik avantajla dengelenmelidir. Hastaların %40-50'si fazladan tedavi edilmektedir ki bu aslında RP sonrası 5 yıllık bNED yüzdesidir(King 2012; Briganti ve ark. 2012). Dahası, pelvis ötesinde hastalık yayılımı olan hastalarda ART gereksizdir ve bu nedenle ART hastalarının %30'unun tedaviye rağmen progresyon geliştirmeleri ya da ölmeleri beklenmektedir (King 2012; Richaud ve ark. 2010). Bu sıkıntı muhtemelen daha az ART uygulama oranına neden olmaktadır (Tyldesley ve ark. 2012; Showalter ve ark.2012; Hoffman ve ark. 2011). Diğer yandan, ART, post-RP nüks açısından yüksek riskli ve radyoterapinin erkenden başlatılmasından faydalanabilecek hastalarda (geciktirilmiş) kurtarma tedavisinden daha üstün olabilir.

3 Randomize Klinik Çalışmalar

Adjuvan radyoterapinin patolojik ileri evre prostat kanserli hastaların sonucunu iyileştirdiğinin belirleyici kanıtı mevcut üç faz III randomize çalışmadan gelmektedir: Güney Batı Onkoloji Grubu (SWOG) 8794, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) 22911, Alman Çalışma Grubu (ARO 96-02/AUO AP 09/95.

Bu üç çalışma, çoğu pT3 veya pN0 tümörde adjuvan radyoterapi (60-64 Gy) sonrası "bekle ve gör" yöntemine kıyasla bir fayda göstermiştir (Tablo 1).

3.1 Güney Batı Onkoloji Grubu (SWOG) 8794

SWOG 8794, lokal ileri prostat kanserinde RP sonrası gözlem ile 60-64 Gy ART'yi karşılaştıran çok merkezli bir randomize çalışmadır. Çalışmaya, 1988 ile 1997 arasında patolojik T2 veya T3 evre tümörlü ve ekstrakapsüler uzanım, pozitif cerrahi sınır veya seminal vezikül invazyonundan en az birine sahip 425 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınmadan önce pelvik lenf nodu diseksiyonu şart ancak ölçülemeyen PSA değeri bir zorunluluk değildi. Randomizasyon sırasında her iki koldaki erkeklerin %33'ünün >0.2 ng/ml serum PSA düzeyi bulunmaktaydı. Hastaların toplamda %8'i pre-RP androjen süpresyon tedavisi (ADT) almışlardı (Thompson ve ark. 2006, 2009; van der Kwast ve ark. 2007).

Tablo 1 Radikal Prostatektomi sonrası adjuvan radyoterapi randomize çalışmalarının genel özellikleri.

Kaynak	n	Dahil edilme kriteri	Randomizasyon	Biyokimyasal yineleme tanımı	Medyan takip	Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (bNED)	Genel sağkalım
Thompson et al. (2009), SWOG 8794	431	pT3 pN0 ± tutulu CS	60-64 Gy vs "bekle ve gör"	>0.4	152 ay	10 yıl: %53 vs %30 (p<0.05)	10 yıl: %74 vs %66 Medyan: 15.2 yıl vs 13.3 yıl p=0.023
Bolla et al. (2012), EORTC 22911	1005	pT3 ± tutulu CS pN0 pT2+ tutulu CS	60 Gy vs "bekle ve gör"	>0.2	127 ay	10 yıl: %61 vs %38 (p<0.001)	%81 vs %77 n.s.
Wiegel et al, (2013b), ARO 96-02	388	pT3(± tutulu CS) pN0 Ölçülemeyen post-RP PSA	60 Gy vs "bekle ve gör"	>0.005+doğrulama	112 ay	10 yıl: %56 vs %35 (p<0.0001)	%82 vs %86 n.s.

n.s. anlamlı değil, PSA: prostat spesifik antijen, CS: cerrahi sınırlar

Çalışmanın ART koluna randomize edilen hastalar radyoterapiye cerrahi sonrası 18 hafta içerisinde başlamışlardır. Tedavi uygulaması prostatik fossa ve paraprostatik dokulara yönelik 2D-tabanlı planlama kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışmadaki primer sonlanım noktası metastazsız sağkalımdı. bNED ikincil sonlanım noktasıydı. Biyokimyasal başarısızlık >0.4 ng/ml. PSA değeri olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmanın ilk yayımlanma zamanında (medyan takip 10.6 ay), ART ile tedavi edilen hastalar lehine anlamlı PSA relapssız sağkalım (medyan PSA releaps zamanı 10.3 yıla 3.3 yıl, p<0.001) ve nükssüz sağkalım (medyan süre 13.8 yıla 9.9 yıl, p=0.001) avantajı bulunmaktaydı.

Gözlem kolunda, kurtarma radyoterapisi protokol gereği zorunlu değildi. Sonuçta, toplam 70 erkek (%33), çoğu yükselen PSA nedeniyle olmak üzere postoperatif radyoterapi almışlardır. Bu hastalarda kurtarma radyoterapisi sırasında medyan PSA seviyesi, (güncel standartlara göre geç kurtarma tedavisi olarak kabul edilmektedir) 1.0 ng/ml idi.

Beş yılda, gözlem kolunda ART kolundakilerin iki katı sayıda hasta hormonal tedavi almıştır (%21 vs 10, p<0.001).

İlk açıklanan sonuçlar, ART lehine metastazsız sağkalım veya genel sağkalım avantajı gösterememiştir. Ancak, 12.5 yıllık bir medyan takip sonrasındaki ikinci bir yayın metastazsız sağkalımda (gözlem kolundaki 12.9 yıla kıyasla ART kolunda 14.7 yıl, p=0.016) ve genel sağkalımda (ART kolunda %59'a kıyasla gözlem kolunda %48, p=0.023) ART lehine bir iyileşme göstermiştir. Yazarlar, bir vakada metastatik hastalığı önlemek için ortalama 12.2 hastanın, bir ölümü önlemek içinse 9.1 hastanın ART ile tedavi edilmesi gerektiğini hesaplamışlardır. Tedavi grupları arasındaki farkların 10 yıldan önce gözlenmemesi ilginçtir ve bu uzun dönem takibin önemini vurgulamaktadır.

Öte yandan, gözlenen uzak metastaz oranı düşüktü (gözlem kolundaki 37 erkeğe kıyasla radyoterapi kolundaki 20 hasta) ve metastazsız sağkalım ve genel sağkalım analizlerindeki olayların çoğu metastatik prostat kanseri bulgusu olmadan ölümlerdi (gözlem kolundaki 114 erkeğin 77'sine kıyasla Radyoterapi kolundaki 93 erkeğin 73'ü). Sonuç olarak, ART sonrası sağkalım avantajının geniş kapsamda uzak metastaz bulgusu olmadan eşlik eden ölüm nedenlerinin daha düşük olduğu ve ART'nin metastatik hastalık ve kansere bağlı ölümler üzerine etkisinin net olmadığı belirtilmişti.

3.2 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) 22911

EORTC 22911, organa sınırlı olmayan hastalık (ekstrakapsüler uzanım veya seminal vezikül invazyonu) veya pozitif sınırlara sahip pN0M0 evre prostat kanserli hastalarda ART'yi ek tedavi vermeme ile karşılaştıran bir faz III klinik çalışmadır. Tüm hastalara ilio-obturator lenfadenektomi yapılmıştır. Çalışmaya 1992 ve 2001 yılları arasında <75 yaşında toplam 1005 erkek alınmıştır. Çalışmaya dahil olmak için prostatektomi sonrası ölçülemeyen PSA seviyesine sahip olma gerekliliği yoktu. Toplamda hastaların %69.5'inde RP sonrası ölçülemeyen PSA vardı. Hastaların toplamda %10'u pre-RP ADT almışlardır (Bolla ve ark. 2005, 2012).

ART koluna randomize edilen hastalar için radyoterapi, cerrahi sonrası 16 hafta içinde üriner fonksiyon geri kazanıldıktan sonra başlamıştır. RT 2D-tabanlı planlama kullanılarak 6 haftalık periyotta toplam 60 Gy olarak uygulanmıştır.

Çalışmanın revize edilmiş sonlanım noktası, ikişer hafta ara ile yapılan 3 ölçümde en düşük post-RP PSA düzeyinden 0.2 ng/ml'den fazla artış olarak tanımlanan PSA progresyonuydu (başlangıçta metastazsız sağkalım idi).

Genel olarak, hastaların 301'i (%30) randomizasyon sırasında >0.2 ng/ml serum PSA düzeyine sahipti (gözlem kolunda 157, radyoterapi kolunda 144). Gözlem kolunda, biyokimyasal veya lokal nüksü olan hastaların kurtarma radyoterapi alması önerilmiştir. Öte yandan, RP sonrası nüks kanseri olan hastaların sadece 113'ü (%51) kurtarma radyoterapisi almış olup bunların %45'i, klinik olarak kanıtlanmış loko-rejyonal nüks esasıyla 'geç' radyoterapi almıştır.

Medyan 5 yıllık takip sonrasında biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (bPFS), klinik progresyonsuz sağkalım ve kümülatif loko-rejyonal nüks oranları ART grubunda anlamlı olarak iyileşmiştir (%74'e %56 bPFS, p<0.0001). Toplamda hastaların %22.5'i sonuçta pelvik RT almış ve %9'u hormonal tedaviye ihtiyaç duymuştur. Genel olarak, her iki kolda da ikincil sonlanım noktası olarak uzak metastaz (gözlem kolunda 18 hastada ve radyoterapi kolunda 19 hastada görüldü) ve prostat kanserine bağlı ölüm oranları (gözlem kolunda 15 hastada ve radyoterapi kolunda 8 hastada görüldü) düşüktü ve genel sağkalımda da olduğu gibi anlamlı farklılık yoktu (p=0.7).

Güncellenen 10-yıllık takip sonuçları ART lehine bPFS avantajının devam ettiğini (%61'e %41, p<0.001) ve ART grubunda genel sağkalımda anlamlı düzeyde olmayan bir iyileşme eğilimi olduğunu (%81'e %77, p>0.1) göstermiştir.

3.3 Alman Çalışma Grubu (ARO 96-02/AUO AP 09/95)

Cerrahi sınırları pozitif veya negatif, organa sınırlı olmayan hastalığa sahip erkeklerde ART ve bekle ve gör yaklaşımını karşılaştıran üçüncü faz III çalışmaya 1994 ve 2004 yılları arasında toplam 385 hasta alınmıştır. Hastaların yaklaşık %11'i pre-RP ADT almıştır. Çalışmaya alınma kriteri olarak tüm hastaların pelvik lenf nodu diseksiyonu olması gerekiyordu. SWOG ve EORTC çalışmalarından farklı olarak, hastaların RP sonrası saptanamayan PSA düzeyine sahip olmaları gerekiyordu. Hastaların %78'i saptanamayan PSA düzeyine sahip olamamış ve çalışma dışı bırakılmışlardır. Geriye kalan 307 hastanın RT grubundakilerden 34'ü RT almamış, bekle ve izle kolundakilerin 5'i RT almıştır. Bu nedenle, 114 hasta RT almış ve 154 hasta bekle ve gör yaklaşımıyla tedavi edilmişlerdir (Wiegel ve ark. 2009a, 2013b).

Çalışmanın primer sonlanım noktası bPFS idi. Biyokimyasal nüks, tekrarlayan doğrulama ile saptanamayan düzeyin ötesinde PSA yükselmesi olarak tanımlanmıştır.

Diğer iki çalışmanın aksine, bu çalışmada hastalar daha modern 3D-konformal RT ile tedavi edilmişlerdir. RT dozu 60 Gy olarak belirlenmiş olup, RP sonrası 6-12 hafta içinde başlatılmıştır.

Medyan 54 aylık takip süresince, çoğu biyokimyasal nüks olmak üzere gözlem kolunda 67 ve radyoterapi kolunda 38 nüks olayı gözlenmiştir. Gözlem ve radyoterapi kollarında 5-yıllık progresyonsuz sağkalım sırasıyla %54 ve %72 idi (p=0.0015). Adjuvan radyoterapi lehine görülen fayda, radikal prostatektomi sonrası serum PSA yüksekliği devam eden 78 hasta analizlere dahil edildiğinde de cerrahi sınırı negatif olan dışında tüm alt gruplarda devam etmiştir (p=0.05). Metastazsız ve genel sağkalım faydası görülmemiştir.

Çalışmanın güncel 10 yıllık takip sonuçları 2013 Orlando, Florida Genitoüriner Sistem Sempozyumunda sunulmuştur. On yılda, biyokimyasal kontrol oranı adjuvan radyoterapi kolunda %56, bekle ve gör kolunda ise %35'ti ve mutlak fark adjuvan radyoterapi lehine %21'di (P=0.00002). Çalışmanın sonucu gösterme gücü olmasa da, adjuvan radyoterapinin metastazsız sağkalım ve genel sağkalım bakımından anlamlı bir katkısı gözlenmemiştir.

Adjuvan radyoterapinin pozitif cerrahi sınırlı hastalarda net bir avantajı mevcuttur: biyokimyasal kontrol oranı adjuvan radyoterapi kolunda %55, bekle ve gör kolunda ise %27'ydi ve mutlak fark %28'di. Daha büyük adjuvan radyoterapi etkinliğiyle ilişkili faktörler daha yüksek Gleason skoru, daha yüksek PSA seviyeleri ve daha agresif tümörlerdi. Çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde, adjuvan radyoterapi biyokimyasal başarısızlık riskini %54 düşürmüştür. Göreceli biyokimyasal başarısızlık riski pozitif cerrahi sınır, yüksek PSA seviyesi, evre T3a/b ve yüksek Gleason skorlu hastalarda düşmektedir.

3.4 Klinik Çalışmalara Genel Bakış

pT3 tümörlü ve pozitif cerrahi sınırlı hastaların ART'den en çok fayda gören (5 yılda %30 bNED) hastalar olduğu gösterilmiştir. (Bolla ve ark. 2005; Thompson ve ark. 2006; Van der Kwast ve ark. 2007; Wiegel ve ark. 2009a). Bu üç çalışmanın 10-yıllık güncel verileri de bu sonuçları doğrulamaktadır (Bolla ve ark.2012; Wiegel ve ark. 2013b).Güney Batı Onkoloji Grubu'nun (SWOG) prospektif çalışmasında genel sağkalım ART ile almayanlara kıyasla 13.5 yıldan 15.2 yıla iyileşmiştir (Thompson ve ark. 2006).

Üç çalışmanın farklı biyokimyasal progresyon tanımı kullandığına dikkat edilmelidir: SWOG: PSA>0.4 ng/ml, EORTC: PSA>0.2 ng/ml, ARO/AUO: PSA>0.05 ng/ml.

Sonuç olarak biyokimyasal nüks (belirlenebilme eşiğinin üzerinde bir PSA yükselmesi) sonraki iki çalışmada daha erkenden saptanmıştır ki bu ARO çalışmasının sonuçlarının daha iyi risk profiline sahip hastaları içermesiyle (RP sonrası belirlenemeyen PSA) belirgin olarak daha kötü sonuçlara sahip olduğunu açıklamaktadır (Tablo 1).

EORTC ve SWOG çalışmalarında radyoterapi, prostatik fossa ve paraprostatik dokunun geniş tedavi portlarıyla hedeflendiği 2D tedavi planlamasını esas almıştır. Açık bir şekilde, hedef hacimlerin daha kesin belirlenmesi IMRT gibi modern 3D-konformal radyoterapi tekniklerinin aksine gerekli değildir. IMRT, 2D planlamaya kıyasla daha belirgin normal doku koruması sağlamakta ancak hedef hacmin doğru belirlenmesini gerektirmektedir.

Daha doğru tedavi uygulama tekniklerine bağlı olarak, Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG)(Michalski ve ark. 2010), EORTC Radyasyon Onkolojisi Grubu (Poortmans ve ark. 2007) ve diğer kooperatif gruplar (Wiltshire ve ark. 2007) post-prostatektomi hastalarında hedef hacim belirleme üzerine konsensüs kılavuzları geliştirmişlerdir.

Daly ve ark. 2011'de, ekstrakapsüler tümör uzanımı, pozitif cerrahi sınır veya seminal vezikül invazyonu gibi olumsuz patolojik özelliklerinden en az birine sahip prostat kanserli hastalarda tek başına radikal prostatektomiyi, prostatektomi artı radyoterapiyle kıyaslayan üç randomize klinik çalışmanın bir meta-analiz sonucunu bildirmiştir. Toplam 1815 hasta çalışılmıştır (ARO'dan 385, EORTC'den 1005 ve SWOG'dan 425). Onkolojik sonuç analizleri 5 ve 10 yıllık zaman noktalarında yapılmıştır. Bu dönemde 10 yıllık takip verisi sadece SWOG çalışmasında mevcuttu. ART sonrası 0.16'lık (%95 güven aralığı [GA], 0.21-0.11) bir risk farklarıyla (RD) 5 ve 10 yıllık iyileştirilmiş bPFS gösterilmiştir (RD, tedavi edilen gruptaki risk eksi kontrol grubundaki risktir). Dahası, adjuvan radyoterapi 10 yılda genel sağkalımı iyileştirmiş (RD:0.11; 95 % GA, 0.20–0.02) metastatik hastalık riskini azaltmıştır (RD: 0.11; 95 % GA, 0.20–0.01) (Daly ve ark. 2011).

3.5 Pozitif Sınırların Rolü

Açık bir şekilde görülmektedir ki, EORTC çalışmasında merkezi patolojik değerlendirmenin 5-yıllık sonuçlara etkisi, pozitif cerrahi sınırların tedavi etkisiyle istatistiki olarak anlamlı ilişkini göstermiştir ve negatif sınıra sahip hastalarda tedavi faydası devam etmemiştir. Patoloji değerlendirmesine göre tedavi faydası için risk oranı cerrahi sınırı pozitif olanlardaki 0.38'e (p<0.0001) kıyasla negatif cerrahi sınırı olanlarda 0.87'ydi (p=0.601). Prostatektomi sonrası PSA>0.2 ng/ml olan hastalar dışında, cerrahi sınırı negatif ve pozitif olan hastalarda postoperatif ışınlama için risk faktörü sırasıyla 1.11 (p=0.740) ve 0.29'du (p>0.0001) (Van der Kwast ve ark. 2007). Bu fayda, radyoterapi başlangıcından önce belirlenemeyen PSA düzeyli hastalardaki gerçek adjuvan koşullarda da görülmüştür (Wiegel ve ark. 2009a, b). Yaklaşık 5 yıllık bir medyan takip sonrasında, adjuvan radyoterapiyle anlamlı bNED avantajı bulunmuştur (%72'ye %54, p<0.03). pT3 R1 tümörlü altgrupta bu fayda %18'den 28'e yükselmiştir (Wiegel ve ark. 2009a).

Radikal prostatektomide pozitif cerrahi sınırların yerleşimi ve boyutu ile pozitif cerrahi sınır sayısı radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal ilerlemenin anlamlı bir belirtecidir. Cleveland Klinik/Ohio araştırmacıları, retrospektif çok merkezli serilerinde radikal prostatektomi ile tedavi edilen 7160 hastasının 1540'ında pozitif cerrahi sınır saptamışlardır. Bu hastalarda 7-yıllık progresyonsuz izlem olasılığı %60'tı ve negatif cerrahi sınırlılara kıyasla pozitif cerrahi sınır olan hastalarda biyokimyasal nüks riski oranı 2.3'tü. Biyokimyasal nüks riski solitere kıyasla multipl cerrahi sınır pozitifliği olan (HR 1.4) ve fokal pozitifliğe kıyasla geniş cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda (HR 1.3) daha yüksekti (Stephenson ve ark. 2009). Randomize çalışma ve geniş retrospektif seri verileri bir araya getirilirse, postoperatif radyoterapiden fayda gören en iyi hasta grubu cerrahi sınırı pozitif ve pT3 tümörü olanlardır.

3.6 pT2 R1 Tümörler

EORTC çalışmasında, pozitif cerrahi sınırı olan pT2 tümörlü hastaların verileri değerlendirildiğinde ışınlanan grupta 5-yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranı açısından anlamlı bir avantaj (bekle ve gör grubundaki %52.2'ye kıyasla %76.4) saptanmıştır(Bolla ve ark. 2005). Öte yandan, bu veri altgrup analizinden gelmiştir ve biyokimyasal progresyonsuz sağkalım bu çalışmanın primer sonlanım noktası değildi. Bu nedenle, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Radyoterapinin muhtemel faydası erektil disfonksiyon gibi geç etkiler göz önünde bulundurularak dikkatlice tartılmalıdır.

4 Patolojik Değerlendirmenin Önemi

Prostat kanserli hastalarda RP spesimeninin doğru histolojik incelemesi hastalık nüksü riskini doğru belirlemede çok önemlidir. En büyük prognostik öneme sahip üç histopatolojik parametre patolojik evreleme, Gleason skoru ve cerrahi sınır durumudur ve patolojik evre seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik uzanımı içermektedir. Pek çok çalışma daha önce yerel patologlar ile merkezi patologlar arasın-

daki hem iğne biyopsisi hem de RP örnek serilerinde Gleason skoru farklılıklarını değerlendirmiştir (Allsbrook ve ark. 2001a, b; Glaessgen ve ark. 2004a, b; Oyama ve ark. 2005). Öte yandan RP sonrası patolojik evreleme ve cerrahi sınır durumunu sadece 5 çalışma değerlendirmiştir (Van der Kwast ve ark. 2006; Ekici ve ark. 2003; Evans ve ark. 2008; Kuroiwa ve ark. 2010; Netto ve ark. 2011).

Patolojik değerlendirmenin, prostat kanserinin definitif tedavi çalışmalarının sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu çok iyi bilinmektedir (Lawton ve ark. 2001). RTOG 8531 çalışması lokal ileri prostat kanserli hastaları RT sonrası androjen supresyon tedavisi (AST) alan ve almayanlar olarak randomize etmiştir. Biyopsi örnekleri patolojik olarak değerlendirilen Gleason 8-10 skorlu bir hasta alt grubunda anlamlı bir genel sağkalım farkı bulunmuştur. Ancak, prostat kanserinin postoperatif tedavisi konusunda karşılaştırmalı bilgi çok azdır (Lawton ve ark. 2001).

Yayınlanmış ilk sonuçlar, 552 radikal prostatektomi örneğine ait tüm kesitlerinin(hastaların yaklaşık %50'si) ürogenital patoloji üzerine deneyimli tek bir patolog tarafından değerlendirildiği EORTC 22911 çalışmasından gelmektedir(Van der Kwast ve ark. 2006, 2007). Yerel ve merkezi değerlendirmeler arasında seminal vezikül invazyonu üzerine yakın bir uyum olsa da (%94), ekstraprostatik uzanım (%58) ve cerrahi rezeksiyon sınır durumunda (%69) en düşük uzlaşma söz konusuydu. Gleason skoru ile ilgili uzlaşma oranı verilememektedir; çünkü EORTC çalışmasında yerel patologlar tarafından değerlendirilme yapılmamıştır (Van der Kwast ve ark. 2006).

EORTC 22911 çalışmasında adjuvan radyoterapi ile tedavi edilen tüm hasta alt gruplarında biyokimyasal progresyon anlamlı bir şekilde gecikmiş olarak saptanmıştır ($p<0.02$ tüm karşılaştırmalarda) (Bolla ve ark. 2005). Ancak, merkezi patolojik değerlendirmeyi içeren daha sonraki retrospektif çalışma diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde, yalnızca cerrahi sınır durumunun adjuvan radyoterapi avantajıyla anlamlı ilişkiye sahip olduğunu ($p<0.01$) ve cerrahi sınırları negatif hastalarda tedavi faydasının anlamlı olmadığını ($p=0.6$) bulmuştur (Van der Kwast ve ark. 2007). Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar arasında, tedavinin biyokimyasal nüks üzerine faydalı etkisi yüksek Gleason skorlu ve seminal vezikül invazyonlu kanserlerde görülmüştür.

Alman ARO/AUO çalışmasında, patolojik değerlendirmenin analizler üzerine etkisini araştırmak üzere saptanamayan PSA düzeyine sahip 307 hastanın %85'inde RP örneklerinin prospektif patolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Yerel değerlendirme ile merkezi değerlendirme arasında seminal vezikül invazyonu (%91), cerrahi sınır durumu (%84) ve extraprostatik uzanım (%75) bakımından makul bir uyum bulunmuştur. Gleason skoru (%47) üzerine çok daha küçük bir uzlaşma olmuştur ki merkezi patolojik değerlendirme Gleason skorunda 7'ye doğru bir kayma ile sonuçlanmıştır. Yerel patolojik değerlendirmeye göre yapılan progresyonsuz sağkalım analizinin aksine, merkezi değerlendirmenin çok değişkenli analizi pozitif cerrahi sınır ve >6 Gleason skorunun anlamlı prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir(Bottke ve ark. 2013b). Yazarlar prostat kanserinin postoperatif tedavisi konusunda ileride yapılacak çalışmaların merkezi patolojik değerlendirme ile yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır. Günlük pratikte, özellikle yüksek risk hastalarda RP sonrası ürogenital patoloji üzerine deneyimli ikinci bir patolojik görüşün alınması uygun olacaktır.

Bu nedenle, henüz hasta alımına açılan düşük ve erken orta risk prostat kanserli hastalarda dört tedavi yöntemini karşılaştıran Alman prostat kanseri çalışması olan PREFERE, çalışmaya dahil edilme kriteri olarak merkezi patolojik değerlendirmeyi bir şart olarak koymuştur (Wiegel ve ark. 2013a; Bottke ve rak. 2013a). PREFERE günümüzde Avrupa Kılavuzlarınca önerilen dört farklı tedavi seçeneğini (radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi, kalıcı seed implantasyonu ve aktif izlem) karşılaştırmak üzere geliştirilen prospektif çok merkezli randomize bir çalışmadır (Wiegel ve ark. 2013a).

5 Optimal Radyoterapi Dozu

Günümüzde adjuvan radyoterapide optimal doz ile ilgili oturmuş bir konsensüs bulunmamaktadır. Petrovich ve ark 45-50 Gy aralığında düşük dozların bile lokal kontrol ve hastalıksız sağkalım bakımından faydalı olduğunu işaret etmiştir (Petrovich ve ark. 1991, 2002). Üç randomize çalışmanın bulguları konvansiyonel ışınlama ile 6 haftada 60 Gy'lik bir dozla elde edilmiştir.

Amerikan Terapötik Radyasyon Onkolojisi Derneği ASTRO önerilerine göre 64 Gy veya daha üzeri bir doz (konvansiyonel fraksiyonla) uygulanmalıdır (Thompson ve ark. 2013).Valicenti ve Gomella daha yüksek dozlarla daha iyi biyokimyasal sonuçlar elde edildiğini göstermiştir. Aslında, tedavide kullanılan daha yüksek dozlara rağmen, ciddi geç toksisite minimal düzeydedir ve genel anlamda iyi tolere edilmektedir (Valicenti ve Gomella 2000).

6 Pelvik Lenf Nodlarının Adjuvan Radyoterapisi

Üç randomize çalışma yalnızca cN0 veya pN0 hastaları içermiştir. Lenf nodu pozitif prostat kanserli hastalarda adjuvan RT'nin etkisi henüz prospektif olarak değerlendirilmemiştir. Ancak, prostatektomi sırasında nodal tutulumu doğrulanan hastaların adjuvan RT'den fayda görüp göre-

meyeceği sorusunu akla getiren ilginç retrospektif veriler mevcuttur. Yakın tarihli bir retrospektif çalışma RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilen lenf nodu metastazlı hastalarda hormonal tedavi ile kombine edilen RT'nin olumlu etkisini bildirmiştir (Da Pozzo ve ark. 2009). Öte yandan, bu çalışma retrospektif ve karşılaştırmasız bir plan ile hasta seçimi yapılan bir çalışma olduğundan kısıtlılıkları olan bir çalışmadır. Aslında, adjuvan RT ile tedavi edilen hastalar daha agresif bir hastalıkla karşı karşıyadırlar. Bu nedenle, adjuvan RT'nin tek değişkenli analizlerde kanser-spesifik sağkalıma bir etkisi gösterilmemiştir. Adjuvan RT'nin çok değişkenli modellerde biyokimyasal nüksüz ve kanser-spesifik sağkalımı belirlemedeki doğruluğu bakımından bir kazanç söz konusudur (kazanç sırasıyla %3.3 ve 3; p<0.001).

Briganti ve ark., geniş bir retrospektif seride lenf nodu pozitif prostat kanserli hastalarda adjuvan RT'nin etkisini, cerrahi sonrası adjuvan RT ve HT ya da tek başına adjuvan HT'den oluşan iki homojen karşılaştırmalı grupta değerlendirmiştir. Milan ve Jacksonville'nin bu serisinde toplam 703 hasta medyan 95 aylık takiple tedavi edilmiştir. Hastalar cerrahi sırasındaki yaş, patolojik T evresi ve Gleason skoru, çıkarılan lenf nodu sayısı, cerrahi sınır durumu ve takip süresi olarak karşılaştırılmıştır. Gelen sağkalım avantajı tek başına hormonal tedaviye kıyasla radyoterapi ve hormonoterapi lehine %19'du. Benzer şekilde, hastalar nodal yayılım boyutuna göre sınıflandırıldığında da HT ve RT kombinasyonu ile daha yüksek sağkalım oranı arasında ilişki saptanmıştır (≤2 lenf nodu veya >2, p≤0.006) (Briganti ve ark. 2011). Bu çalışmaların retrospektif doğası gereği hedef hacimler, radyoterapi dozu ve hormon tedavisi süresi konusunda standart tanımlar olmadığından bu sonuçların dikkatle yorumlanması gerekir. Öte yandan, seçilmiş vakalarda bu tedavi için dayanak sağlamakta ancak prospektif klinik verilerce doğrulanması gerekmektedir.

7 Ek Hormon Tedavisi Kullanımı

Günümüzde lokal ileri prostat adenokarsinomlu hastaların standart non-operatif tedavisi uzun dönem ADT içermektedir. Daha önceki iki kooperatif grup çalışması prostatı yerinde olan yüksek riskli hastalarda kısa dönem ADT'ye kıyasla 2-3 yıl ADT kullananlar lehine sağkalım avantajı göstermiştir (Bolla ve ark. 2009; Horwitz ve ark. 2008). Başlangıçta RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonuyla tedavi edilen yüksek riskli, lenf nodu negatif prostat kanserli hastalarda adjuvan ADT kullanımının faydası halen bilinmemeye devam etmektedir. Post-RP ADT kullanımının birincil rasyoneli (1) radyodirençli olabilecek hipoksik skar dokusundaki hastalığı eradike ederek lokal kontrolü artırmak, (2) lenf nodlarına veya uzak organlara yayılabilecek mikrometastatik hastalığı tedavi etmek, ve (3) en sonunda nüks edecek olan hastada PSA kinetiğini değiştirmektir (Hanlon ve ark. 2004; Kaminski ve ark. 2003; Rossi ve ark. 2011).

Eski çalışmalar nüks açısından yüksek riskli hastalarda kombinasyon tedavisinin muhtemel bir faydasını göstermiştir. Prostat kanseri tedavisinde standart eksternal RT ve erken ADT'yi tek başına RT ile karşılaştırıldığı faz III Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) 85-31 çalışmasına alınan hastaların post-RP durumunu değerlendiren ikincil bir analizinde kombinasyon tedavisi alan hastalar lehine tek başına RT alan hastalara kıyasla biyokimyasal kontrol avantajı bulunmuştur (Corn ve ark. 1999). Beş yıllık takip sonrası, kombinasyon tedavisi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım, tek başına RT ile tedavi edilenlerdeki %42 ile kıyaslandığında %65 olarak hesaplanmıştır (p=0.002). Benzer sonuçlar Stanford Üniversitesi'nde yapılan bir retrospektif çalışmada da görülmüştür(King ve ark. 2004). Daha sonraki bir RTOG (P-0011) çalışması, kombinasyon tedavisinin ART ile tedavi edilen belirlenemeyen PSA ve kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda faydasını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Ne yazık ki bu çalışma hasta alımının yetersiz olması nedeniyle erkenden kapatılmıştır (Elshaikh ve ark. 2011).

Yakın zamanda, Abdollah ve ark. RP sonrası ART olan ve biyokimyasal nüks görülen olan hastalarda uzun dönem sağkalımı değerlendirmiştir. Biyokimyasal yinelemeye kadar geçen süresi kısa, Gleason skoru ≥8 ve ≥2 pozitif lenf nodu olan hastaların diğerlerine kıyasla daha kısa sağkalım oranlarının olduğu gösterilmiştir (Abdollah ve ark. 2013).

Devam etmekte olan EORTC 22043 çalışmasında, Gleason skoru 5-10, saptanamayan PSA ve patolojik evre pT2R1 veya pT3a-b evreye sahip hastalar RP sonrası 3 ay içerisinde tek başına postoperatif radyoterapi veya postoperatif radyoterapi ve 6 aylık kısa dönem ADT gruplarına randomize edilmektedir. Primer sonlanım noktası 5-yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalımdır.

Devam etmekte olan bir diğer geniş randomize çalışma RADICALS >4000 hasta almayı amaçlamakta ve ART ile SRT'yi ve ek hormon tedavisinin yerini ve RP sonrası optimal zamanlamasını sorgulamaktadır (Parker ve ark. 2007).

8 Yan Etkiler ve Toksisite

Üç randomize çalışma iki kohort (ART veya gözlem) üzerinden gastrointestinal veya genitoüriner toksisite verilerinin prospektif değerlendirmesini içermektedir. Ancak, EORTC ve SWOG çalışmalarında radyoterapinin normal dokuları korumaya pek olanak sağlayamayan 2D tedavi planlamasıyla verildiğini vurgulamak gerekir. Diğer taraftan, IMRT gibi

modern 3D radyoterapi tedavi teknikleri rektum ve mesane dozlarını minimize etme olanağı sağlamaktadır.

SWOG 8794 çalışmasında, postoperatif radyoterapi alan hastaların %3.3'ünde rektal kanama veya proktit benzeri grad 3 veya daha şiddetli yan etkiler gelişirken gözlem grubunda bu oran %0'dı (p=0.002). Üretral darlık sıklığı erken postoperatif RT grubunda daha yüksekti (%17.8'e %9.5, RO: 1.9, p=0.02). Toplam üriner inkontinans RT grubunda hastaların %6.5'inde görülürken bu oran gözlem grubunda %2.8 olarak bulunmuştur (RO:2.3, p=0.11) (Thompson ve ark. 2006).

EORTC çalışmasında, iki grup arasında (ART ve gözlem) yüksek gradlı (grad 3 veya daha şiddetli) toksisite bakımından anlamlı bir fark yoktu. Beş yılda, kümülatif geç grad 3 olay %4.3'e 2.6 idi (p=0.0726). Ancak tüm grad 2 ve 3 olaylar birlikte değerlendirildiğinde ART grubunda daha belirgindi (p=0.0005). EORTC çalışması, SWOG çalışmasının aksine ara analizlerde üriner inkontinans açısından anlamlı bir fark göstermezken, total üriner inkontinans durumunu değerlendirmemiştir(Bolla ve ark. 2005).

Üç boyutlu tedavi planlama sistemi kullanan Alman çalışmasında geç grad 3 veya daha şiddetli yan etki insidansı sadece %0.3'tü. Gözlem kolunda bir ancak RT kolunda 2 hastada üriner striktür gelişmiştir. Üriner inkontinans bu çalışmada değerlendirilmemiştir (Wiegel ve ark. 2009a).

EORTC çalışmasında, randomize edilen 100 hasta kontinans durumları bakımından değerlendirilmiştir. Toplam 24 ay sonra 60 Gy hastalar ile gözlem kolundaki hastalar arasında tam kontinan olan hasta sayıları açısından bir fark görülmemiştir (Van Cangh 1998).

RT yan etkilerini altta yatan hastalıklar ve RP sekellerinden ayırmak güç olabilir. SEER veritabanındaki 11522 hastanın yapılan bir değerlendirmesinde tek başına RP ile en azından eşit miktarda şiddetli genitoüriner komplikasyonlar bildirilmiştir(Begg ve ark. 2002). Formenti ve ark. sinir koruyucu RP sonrası +/- RT alan hastalarda inkontinans ve erektil disfonksiyon sıklığı ve derecesini araştırmıştır. Ancak, takip muayeneleri yalnızca esasında zayıf olan bir anketle yapılmıştır. Yalnızca RP olan 138 hasta ile RP ve 45-54 Gy RT alan 72 hasta arasında hiçbir fark bulunamamıştır (Formenti ve ark. 1996).

8 Adjuvana karşı Kurtarma Radyoterapisi

Pubmed 2008 ve 2012 arasında adjuvan radyoterapi ve radikal prostatektomi kelimeleri için >250 kayıt gösteriyorken kurtarma radyoterapisi için yalnızca 200 kayıt vermektedir. ART ve SRT'yi karşılaştıran randomize çalışmalar devam etse de bu soruya odaklanan pek çok retrospektif/dolaylı değerlendirmeler bulunmaktadır (Thompson ve ark. 2006; Bolla ve ark. 2005; Wiegel ve ark. 2009a, b; Stephenson ve ark.2007; Neuhof ve ark. 2007; Trock ve ark. 2008; Loeb ve ark.2008; Bernard ve ark. 2010; Siegmann ve ark. 2011; King ve Kapp 2008).Bazıları ART ve SRT'yi ya da ART ile takip sonrası ertelenmiş tedaviyi karşılaştıran non-randomize retrospektif serilerdir. Kurtarma radyoterapisiyle karşılaştırıldığında adjuvan radyoterapi lehine daha iyi lokal kontrol ve biyokimyasal nüksüz sağkalım (freedom from biochemical failure-FFBF) gözlenmiştir. Adjuvan radyoterapi sonrası 5-yıllık FFBF oranları yaklaşık %69-89'dur. Lokal kontrol adjuvan radyoterapi sonrası yaklaşık %96-100 iken kurtarma radyoterapisi sonrası %79-93'tür (Bottke ve ark. 2007, 2012; Bartkowiak ve ark. 2013a, b). Yakın zamanda, Trabulsi ve meslektaşları adjuvan radyoterapi alan ve biyokimyasal başarısızlık sonrası kurtarma radyoterapisi alan bir grup hastayı araştırmıştır. Çok merkezli 2299 hastalık bir veritabanı kullanılarak pT3-4 N0 hastalığa sahip 211'i adjuvan radyoterapi ve 238'i kurtarma radyoterapisi alan toplam 449 hasta alınmıştır. Adjuvan radyoterapi kurtarma radyoterapisine kıyasla uzun dönem biyokimyasal progresyon riskini anlamlı bir şekilde azaltmıştır (5-yıllık FFBF adjuvan radyoterapide %73 iken kurtarma radyoterapisinde %50 idi, p=0.007). Gleason skorunun 8 olması FFBF'nin anlamlı bir belirteciydi (Trabulsi ve ark. 2008). Bu sonuçlar diğerleri tarafından da doğrulanmıştır (Budiharto ve ark. 2010) ancak Ost ve ark. kurtarma radyoterapisi lehine daha iyi sonuçlar bildirmiştir (Ost ve ark. 2011). Tüm bu nedenlerden dolayı en iyi tedavi seçeneği (adjuvan radyoterapi veya kurtarma radyoterapisi) her bir hasta ile olası fazla tedavi riski dikkate alınarak bireysel olarak tartışılmalıdır.

Bu soruyu ve eşzamanlı androjen baskılamanın muhtemel rolünü sorgulayan bir prospektif randomize çalışma 2007 yılında başlatılmıştır(Parker ve ark. 2007).RADICALS (Lokal Cerrahi Sonrası Radyoterapi Ve Androjen Baskılama Kombinasyonu) çalışması adjuvan veya kurtarma radyoterapisini karşılaştırmaya çalışmaktadır. Hastalar cerrahi sonrası erken veya ertelenmiş radyoterapiye randomize edilmektedirler. Ertelenmiş radyoterapi ardışık iki PSA değerinde yükselme ve birinde >0.01 ng/ml'lik değer veya ardışık üç PSA yükselmesi durumunda uygulanmaktadır. Planlanan hasta sayısı 2600'dür ve nedene bağlı sağkalım primer sonlanım noktasıdır. Androjen baskılama tedavisi dikkate alınarak ikincil bir randomizasyon daha vardır.

Aynı zamanda, Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO) ve Amerikan Üroloji Derneği (AUA), Pubmed, Embase ve Cochrane veritabanlarında Ocak 1990 ve Aralık 2012 tarihleri arasında İngilizce dilde yayınlanmış 324 araştırma makalesinin kapsamlı bir derlemesi olan

"Prostatektomi Sonrası Adjuvan ve Kurtarma Radyoterapisi: ASTRO/AUA Kılavuzu" yayınlamıştır (Thompson ve ark. 2013). Bu kılavuza göre, hekim prostatektomi sonrası kötü patolojik özelliklere sahip (seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, ekstraprostatik uzanım gibi) hastalara adjuvan radyoterapi ve RP sonrası uzak metastaz bulgusu olmadan PSA yükselmesi ya da lokal nüks bulgusu olan hastalara kurtarma radyoterapisi önermelidir. Radyoterapi uygulama kararı hasta ve multidisipliner bir ekiple hasta öyküsü, değerleri, tercihleri, yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumu dikkate alınarak verilmelidir (Thompson ve ark. 2013).

10 İkincil Maligniteler

Yukarıdaki modelde içerilmeyen bir nokta ikincil malignite riskidir. Bu özellikle modern çok portlu radyoterapi teknikleriyle büyüyen bir sıkıntı durumudur (Bartkowiak ve ark. 2012). Muhtemelen, risk ilk kanser tedavisinin daha genç yaşta uygulanmasından sonra daha belirgindir. Ulusal Kanser Enstütüsü Gözlem, Epidemiyoloji ve Son Sonuç veritabanı ve 2000 konsensüs verisinden çıkarılan genel popülasyon ile karşılaştırıldığında definitif IMRT (n=897) veya brakiterapi (n=413) ile prostat kanseri tedavisinden sonra tedavi sahası içinde veya dışında ikincil kanser gelişme riski bakımından anlamlı hiçbir risk artışı yoktur (Zelefsky ve ark. 2012).Çalışma grupları küçük ve radyasyona bağlı tümör gelişimi bakımından uzun latans süreleri dikkate alındığında takip süreleri kısa olsa da hastaların ilk malignite sonrası bilinç düzeyindeki artış ve rutin takip nedeniyle erken tanı konusunda olumlu bir eğilim söz konusudur.

11 Sonuçlar

Prostatektomi sonrası tedavi kararları risk değerlendirmesi gerektirmektedir. Adjuvan radyoterapi (ART), prostatektomi sonrası yüksek riskli hastalarda bekle ve izle yaklaşımına kıyasla daha iyi biyokimyasal nükssüz sağkalım ve genel sağkalım sağlamaktadır. Tamamlanan randomize çalışmaların uzun dönem sonuçları ART'den fayda görecek hastaları tanımlayacaktır. Tutulu lenf nodu sayısı £2 olan pN+ hastalar gibi dierleri için yeni randomize çal1_malar planlanmaktad1r.

PSA başarısızlığı sonrası erken kurtarma radyoterapisinin (SRT) ART ile eşdeğer olup olmadığı konusundaki bilinmezlik devam etmektedir. Günümüzde, SRT veya ART'yi karşılaştıran hiçbir yayınlanmış randomize çalışma yoktur. Devam etmekte olan çalışmalar bu soruyu aydınlatana kadar en azından cerrahi sınırları pozitif vakalarda ART bir seçenek olarak kabul edilmelidir.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) veya ark radyoterapi ve görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT) gibi modern radyoterapi standart olacaktır. Toksisitenin azaltılması post-RP prostat kanserinde radyoterapinin nasıl ve ne zaman uygulanacağı kararını etkileyebilir.

Kaynaklar

Abdollah F, Boorjian S, Cozzarini C (2013) Survival following biochemical recurrence after radical prostatectomy and adjuvant radiotherapy in patients with prostate cancer: the impact of competing causes of mortality and patient stratification. Eur Urol 64:557–564

Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH et al (2001a) Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. Hum Pathol 32:74–80

Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH et al (2001b) Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. Hum Pathol 32:81–88

Bartkowiak D, Bottke D, Wiegel T (2013a) Adjuvant radiotherapy or early salvage radiotherapy in pT3R0 or pT3R1 prostate cancer. Curr Opin Urol 23:360–365

Bartkowiak D, Bottke D, Wiegel T (2013b) Radiotherapy in the management of prostate cancer after radical prostatectomy. Future Oncol 9:669–679

Bartkowiak D, Humble N, Suhr P et al (2012) Second cancer after radiotherapy, 1981–2007. Radiother Oncol 105:122–126

Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al (2002) Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 346:1138–1144

Bernard JR Jr, Buskirk SJ, Heckman MG et al (2010) Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:735–740

Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA (2005) Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology 66:83–94

Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G et al (2009) Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 360:2516–2527

Bolla M, Van Poppel H, Collette L et al (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 366:572–578

Bolla M, Van Poppel H, Tombal B et al (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 380:2018–2027

Bottke D, Abrahamsson PA, Welte B et al (2007) Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. Eur J Cancer Suppl 5:171–176

Bottke D, Bartkowiak D, Schrader M et al (2012) Radiotherapy after radical prostatectomy: immediate or early delayed? Strahlenther Onkol 188:1096–1101

Bottke D, Kristiansen G, Golz R et al (2013a) Central pathology review: a must for prostate cancer studies and an option for selected patients in daily practise. Eur Urol 64:202–203

Bottke D, Golz R, Störkel S et al (2013b) Phase 3 study of adjuvant radiotherapy versus wait and see in pT3 prostate cancer: Impact of pathology review on analysis. Eur Urol 64:193–198

Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF et al (2011) Combination of adjuvante hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN + prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol 59:832–840

Briganti A, Wiegel T, Joniau S et al (2012) Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. Eur Urol 62:472–487

Budaus L, Bolla M, Bossi A et al (2012) Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 61:112–127

Budiharto T, Perneel C, Haustermans K et al (2010) A multi-institutional analysis comparing adjuvant and salvage radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with undetectable PSA after prostatectomy. Radiother Oncol 97:474–479

Chikkaveeraiah BV, Mani V, Patel V et al (2011) Microfluidic electrochemical immunoarray for ultrasensitive detection of two cancer biomarker proteins in serum. Biosens Bioelectron 26:4477–4483

Chun FK, Graefen M, Zacharias M et al (2006) Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. World J Urol 24:273–280

Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L (2011) Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. J Clin Oncol 29:3669–3676

Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP et al (2005) The University of California, San Francisco cancer of the prostate risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol 173:1938–1942

Corn BW, Winter K, Pilepich MV (1999) Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. Radiat Ther Oncol Group Urol 54:495–502

Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A et al (2009) Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol 55:1003–1011

Daly T, Hickey BE, Lehman M et al (2011) Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 12:CD007234

Ekici S, Ayhan A, Erkan I et al (2003) The role of the pathologist in the evaluation of radical prostatectomy specimens. Scand J Urol Nephrol 37:387–391

Elshaikh MA, Ibrahim DR, Stricker H et al (2011) Adjuvant radiation treatment after prostatectomy. Where do we stand? Can J Urol 18:5592–5600

Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH et al (2008) Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 32:1503–1512

Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR et al (1996) Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary continence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve sparing prostatectomy. J Urol 155:616–619

Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA et al (2005) Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 294:433–439

Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG et al (2004a) Interobserver reproducibility of modified Gleason score in radical prostatectomy specimens. Virchows Arch 445:17–21

Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG et al (2004b) Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in prostate biopsies. J Urol 171:664–667

Gomez P, Manoharan M, Kim SS et al (2004) Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int 94:299–302

Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE et al (2004) Short-term androgen deprivation and PSA doubling time: their association and relationship to disease progression after radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:43–52

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 59:61–71

Hoffman KE, Nguyen PL, Chen MH et al (2011) Recommendations for post-prostatectomy radiation therapy in the United States before and after the presentation of randomized trials. J Urol 185:116–120

Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al (2008) Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 26:2497–2504

Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL et al (2003) Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:24–28

Kawamorita N, Saito S, Ishidoya S et al (2009) Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: biochemical outcome. Int J Urol 16:733–738

King CR (2012) Adjuvant versus salvage radiotherapy after prostatectomy: the apple versus the orange. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:1045–1046

King CR, Kapp DS (2008) Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:346–350

King CR, Presti JC Jr, Gill H et al (2004) Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:341–347

Kyrdalen AE, Dahl AA, Hernes E et al (2013) A national study of adverse effects and global quality of life among candidates for curative treatment for prostate cancer. BJU Int 111:221–232

Kuroiwa K, Shiraishi T, Ogawa O et al (2010) Discrepancy between local and central pathological review of radical prostatectomy specimens. J Urol 183:952–957

Lawton CA, Winter K, Murray K et al (2001) Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49:937–946

Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP et al (2008) Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Eur Urol 54:88–94

Lotan Y, Roehrborn CG (2002) Clearance rates of total prostate specific antigen (PSA) after radical prostatectomy in African-Americans and Caucasians. Prostate Cancer Prostatic Dis 5:111–144

McVey GP, McPhail S, Fowler S et al (2010) Initial management of low-risk localized prostate cancer in the UK: analysis of the British association of urological surgeons cancer registry. BJU Int 106:1161–1164

Michalski JM, Lawton C, El Naqa I et al (2010) Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:361–368

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 59:572–583

Netto GJ, Eisenberger M, Epstein JI (2011) Interobserver variability in histologic evaluation of radical prostatectomy between central and local pathologists: findings of TAX 3501 multinational clinical trial. Urology 77:1155–1157

Neuhof D, Hentschel T, Bischof M et al (2007) Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1411–1417

Ost P, De Troyer B, Fonteyne V et al (2011) A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80:1316–1322

Oyama T, Allsbrook WC Jr, Kurokawa K et al (2005) A comparison of interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma in Japan and the United States. Arch Pathol Lab Med 129:1004–1010

Parker C, Sydes MR, Catton C et al (2007) Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new medical research council/national cancer institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. BJU Int 99:1376–1379

Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B (2002) Postoperative radiotherapy in 423 patients with pT3N0 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53:600–609

Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B (1991) Radiotherapy following radical prostatectomy in patients with adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:949–954

Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T et al (2008) Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? BJU Int 102:1413–1418

Pinto F, Prayer-Galetti T, Gardiman M et al (2006) Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. Urol Int 76:202–208

Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al (2007) Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC radiation oncology group. Radiother Oncol 84:121–127

Richaud P, Sargos P, Henriques de Figueiredo B et al (2010) Postoperative radiotherapy of prostate cancer. Cancer Radiother 14:500–503

Rossi CJ Jr, Joe Hsu IC, Abdel-Wahab M et al (2011) ACR appropriateness criteria postradical prostatectomy irradiation in prostate cancer. Am J Clin Oncol 34:92–98

Salomon L, Anastasiadis AG, Antiphon P et al (2003) Prognostic consequences of the location of positive surgical margins in organ-confined prostate cancer. Urol Int 70:291–296

Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP Jr et al (1999) Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage. Urology 54:1044–1048

Showalter TN, Ohri N, Teti KG et al (2012) Physician beliefs and practices for adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:e233–e238

Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J et al (2011) Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. Strahlenther Onkol 187:467–472

Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A et al (2012) Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. Eur Urol 61:443–451

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al (2006) Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 24:3973–3978

Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 25:2035–2041

Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW et al (2009) Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Urol 182:1357–1363

Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM et al (2007) Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. J Clin Oncol 25:2225–2229

Swindle P, Eastham JA, Ohori M et al (2005) Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 174:903–907

Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J et al (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA 296:2329–2335

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) 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 181:956–962

Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P et al (2013) Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO guideline. J Urol 190:441–449

Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL et al (2008) A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. Urology 72:1298–1302; discussion 1302–1294

Triroj N, Jaroenapibal P, Shi H et al (2011) Microfluidic chip-based nanoelectrode array as miniaturized biochemical sensing platform for prostate-specific antigen detection. Biosens Bioelectron 26:2927–2933

Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al (2008) Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 299:2760–2769

Tyldesley S, Peacock M, Morris JW et al (2012) The need for, and utilization of prostate-bed radiotherapy after radical prostatectomy for patients with prostate cancer in British Columbia. Can Urol Assoc J 6:89–94

Valicenti RK, Gomella LG (2000) Durable efficacy of adjuvant radiation therapy for prostate cancer: will the benefit last? Semin Urol Oncol 18:115–120

Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F et al (1998) Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. J Urol 159:164–166

Van der Kwast TH, Collette L, Van Poppel H et al (2006) Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911). Virchows Arch 449:428–434

Van der Kwast TH, Bolla M, van Poppel H et al (2007) Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 25:4178–4186

Wenz F, Martin T, Böhmer D et al (2010) The German S3 guideline prostate cancer: aspects for the radiation oncologist. Strahlenther Onkol 186:531–534

Wiegel T, Albers P, Bussar-Maatz R et al (2013a) PREFERE—the German prostatic cancer study: questions and claims surrounding study initiation in January 2013. Urol A 52:576–579

Wiegel T, Bottke D, Bartkowiak D et al (2013b) Phase III results of adjuvant radiotherapy versus wait-and-see in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (ARO96-02/AUO AP 9/95). In: Genitourinary Cancers Symposium, Abstract 4. Presented, 14 Feb 2013

Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009a) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with

radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 27:2924–2930

Wiegel T, Lohm G, Bottke D et al (2009b) Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome–results of a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73:1009–1016

Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA et al (2007) Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:1090–1099

Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X et al (2012) Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:953–959

Radikal Prostatektomi Sonrası Kurtarma Radyoterapisi

Alexandros Papachristofilou, Pirus Ghadjar, ve Frank Zimmermann

İçindekiler

1 **Giriş** 243
2 **Biyokimyasal Relapsın Tanımı** 244
3 **Saf Lokal Tümör Nükslü Hastaların Ayrımı** 244
4 **Tedavi Zamanlaması** 245
5 **Hedef Hacim Tanımlaması** 245
6 **Radyoterapi Teknikleri** 246
7 **Tedavi Sonuçları** 247
8 **Tedavi Arttırımı: Radyasyon Dozu** 247
9 **Tedavi Arttırımı: Androjen Baskılama Tedavisi (ADT)** 248
10 **Gelecekteki Durum: Devam Eden Çalışmalar** 248
11 **Sonuçlar** 249
Kaynaklar 250

Özet

Kurtarma radyoterapisi prostat kanserinin radikal cerrahi tedavisi sonrası biyokimyasal relaps yaşayan hastalar için tek tedavi seçeneğidir. Kurtarma radyoterapisinde esas ikilem biyokimyasal relapsin prostatik fossada gerçek lokal nüks hastalığı mı yoksa sistemik mikrometasatatik hastalığı mı temsil ettiği hususudur. Kurtarma radyoterapisini erken dönemlerde başlatmak başarı şansını artırabilir ancak hastaların fazladan yere tedavi edilmesine neden olabilir. Hedef hacim tanımlaması ve tedavi tekniği halen cevaplanmamış soruları olan güncel bir araştırma konusudur. Tedavi dozunu artırma ya da radyoterapiyi androjen baskılama tedavisi ile birleştirme ile tedavi artırımı klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.

1 Giriş

Radikal prostatektomi (RP) sonrası 5 yıl içerisinde hastaların %15-40'ı prostat spesifik antijen (PSA) yükselmesi olarak tanımlanan biyokimyasal relaps yaşamaktadırlar (Han ve ark. 2003; Ward ve Moul 2005). Bu risk daha uzun takip süresinde (Amling ve ark. 2000), başlangıç PSA değeri 10 ng/ml'den yüksek olan ve Gleason skoru olan hastalarda (Kupelian ve ark. 1997) daha da artabilir. Reküren hastalıkla ilişkili risk faktörleri yüksek Gleason skoru, ekstrakapsler uzanım (pT3a), seminal vezikül invazyonu (pT3b) ve pozitif cerrahi sınırları (R1) içermektedir.

Asemptomatik biyokimyasal relaps medyan 8 yıllık bir sürede kemik metastazına dönüşmektedir (Pound ve ark. 1999). Sistemik hastalık progresyonu, PSA ikiye katlama zamanı <12 ay olan hastalarda daha fazla dile getirilmektedir ve bu %20'den daha az 5-yıllık metastatik progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanmaktadır (Slovin ve ark. 2005).

Kurtarma radyoterapisi (RT), lokal nüksü ortadan kaldırmak, metastazı önlemek ve daha uzun süreli hastalık kontrolü sağlamak amacıyla bu durumdaki tek olası kü-

A. Papachristofilou • F. Zimmermann (✉)
Department of Radiation Oncology,
University Hospital Basel, Basel, Switzerland
e-mail: fzimmermann@uhbs.ch; radioonkologie@uhbs.ch

P. Ghadjar
Department of Radiation Oncology, Inselspital,
Bern University Hospital, Bern, Switzerland

ratif tedavidir. Biyokimyasal relaps riski, cerrahi sonrası pT3a evre ve/veya R1 rezeksiyon gibi risk faktörlerinden dolayı adjuvan RT alması gereken ancak hasta ve/veya doktor tercihiyle bu tedaviyi alamayan hastalarda özellikle yüksektir.

Adjuvan radyoterapi yerine biyokimyasal relaps sonrası kurtarma radyoterapisine kaymanın altında yatan asıl düşünce tek başına cerrahi ile şifa bulması muhtemel hastaların gereksiz yere fazladan tedavi edilmesinden kaçınılmasıdır. Üç randomize kontrollü çalışma RP sonrası risk faktörü olan (pT3/R1) hastalarda adjuvan RT ile gözlemi karşılaştırmış adjuvan RT ile daha iyi biyokimyasal kontrol göstermiştir (Bolla ve ark. 2005; Thompson ve ark. 2006; Wiegel ve ark. 2009) ancak bu çalışmaların sadece birinde 12.7 yıllık takipte metastazsız sağkalım ve genel sağkalım iyileşmesi olmuştur (Thompson ve ark. 2006). Öte yandan, bu çalışmaların kontrol gruplarında RP sonrası lokal kontrol için yüksek risk faktörüne sahip hastaların yaklaşık %45-54'ünde biyokimyasal relaps yaşanmamıştır (Bolla ve ark. 2005; Thompson ve ark. 2006; Wiegel ve ark. 2009). Bu nedenle, adjuvan tedaviyle fazla tedavi bir unsurdur ve seçici (erken) kurtarma tedavisi biyokimyasal relapsı olan hastalar için bir alternatif olabilir. Kurtarma RT 64-72 arası değişen dozlarda yalnızca retrospektif çalışmalarda araştırılmıştır. Doz seviyesi sıklıkla makroskopik tümör yinelemesi ve tedavi öncesi PSA düzeyine göre belirlenmiştir. Dolayısıyla kurtarma RT etkinliği ve tolerabilitesi ile ilgili kanıt düzeyi adjuvan düzen kadar yüksek değildir.

Günümüzde randomize çalışmalar, adjuvan ve kurtarma RT'nin rolünü, tedavi başlangıç zamanlaması, androjen baskılama tedavisi (ADT) ile etkileşimi ve farklı radyoterapi doz seviyelerinin etkinliğine odaklanarak araştırmaktadır.

2 Biyokimyasal Relapsın Tanımı

Prostat kanserli hastaların yaklaşık %15-40'ı RP sonrası PSA'da yükselme yaşamaktadırlar. RP sonrası biyokimyasal relaps tanımı, literatürde bulunan birkaç tanımla tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Güncel Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı(National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) kılavuzları (NCCN 2012), RP sonrası biyokimyasal relapsı "*PSA'nın ölçülemeyecek düzeylere düşmemesi*" veya "*PSA saptanması ve ardışık 2 veya daha fazla saptamada yükselmesi*" şeklinde tanımlamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında (Avrupa Üroloji Derneği 2012) "*RP sonrası 0.2 ng/ml'den yüksek bir serum PSA düzeyi rezidüel hastalık ya da nüks hastalıkla ilişkili olabilir*" *şeklinde ifadede bulunmaktadır.*

En azından bir çalışma, postoperatif 0.1 ng/ml PSA düzeyinin müteakip biyokimyasal nüks açısından risk faktörü olmayabileceğini göstermiştir (Schild ve ark. 1996). Pek çok cerrahi seri (Paul ve ark. 2004; Shah ve ark. 2001; Tongco ve ark. 2001) RP sonrası özellikle mesane boynu ve apeks bölgesinde cerrahi sonrası düşük ancak saptanabilir PSA değerlerinden sorumlu olabilecek rezidüel normal prostat dokusunun varlığını göstermiştir.

Stephenson ve ark. 3125 hastada hastalık progresyonu için uygun PSA eşik değerlerini tanımlamak üzere sistematik bir analiz yapmıştır (Stephenson ve ark. 2007). Yükselmenin eşlik ettiği 0.2 ng/ml'lik PSA değerinin kurtarma RT alacak hasta seçimi için yeterli olduğunu ve ikincil bir yükselmenin takip ettiği 0.4 ng/ml'lik PSA değerinin ise metastatik hastalık gelişimi için yüksek riskli hastaları tanımlama için son derece yeterli olduğu bulunmuştur. Ultra-sensitif PSA testi en yüksek PSA değerinin £0.2 ng/ml olduu durumlarda bile biyokimyasal yinelemeyi i_aret eden ard1_1k çoklu PSA yükselmelerini saptamaya imkan verebilir.

Yazarlar, RP sonrası biyokimyasal relaps tanımının ikincil bir ölçümle doğrulanan >0.2 ng/ml'lik bir PSA değeri olması gerektiğine inanmaktadırlar.

3 Saf Lokal Tümör Nükslü Hastaların Ayrımı

Kurtarma RT, Biyokimyasal relaps durumunda RP sonrası tek küratif seçenektir. Ancak, kurtarma RT alan hastaların önemli bir kısmı tedaviye yanıt vermeyerek tedavi sonrası PSA yükselmesi devam etmekte ya da kısa süreli bir PSA remisyon durumu olabilmektedir.

Kurtarma radyoterapisi sonrası uzun süreli biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (bPFS) belirteçleri şunlardır (Stephenson ve ark. 2007; Meng ve ark. 2002; Wiegel ve ark. 2009; Pazona ve ark. 2005; Buskirk ve ark. 2006; Ward ve ark.2004; Macdonald ve ark. 2008):

(a) Yavaş bir PSA eğrisi: cerrahiden >1 yıl sonra yükselme, PSA ikiye katlama zamanı>12 ay, 12 ayda PSA artışı (PSA hızı/yıl)<0.75 ng/ml olarak tanımlanan
(b) İyi diferansiye kanser (Gleason skoru <8)
(c) Pozitif cerrahi sınır
(d) Negatif pelvik lenf nodu

Tanısal işlemler lokal nüksü saptama ve uzak metastaz olmadığını göstermede yardımcı olabilir. Dinamik kontrast veya difüzyon ağırlıklı tekniklerin eşlik ettiği 3 Tesla cihaz veya endorektal koil kullanılarak çekilen pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) standart MRG ve bilgisayarlı tomografiden (BT) daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu daha önce prostatik fossa biyopsileri negatif olan hastalarda MR-spektroskopinin eklenmesiyle daha da arttırılabilir (Huch Böni ve ark. 1996; Sciarra ve ark. 2008, 2010; Gianna-

rini ve ark.2012). Tümör hücrelerini saptamadaki doğruluğu %90 civarındadır ancak bu tüm yazarlarca uzlaşılmış bir konu değildir (Liauw ve ark. 2012). Öte yandan, endorektal koil ve 3 tesla MRG gibi daha ileri ve pahalı teknikler uzun süredir sunulmasına rağmen, geri ödeme hususlarından dolayı klinik uygulamada yaygınlaşmamıştır.

Choline pozitron emisyon tomografisinin (C-PET) MRG'ye üstünlüğü, yalnızca lokal nüks hastalığı değil sistemik metastazları da saptayabilme özelliğidir. C-PET duyarlılığı PSA ve yüksek PSA-hızı ile artmaktadır. Üç aydan daha kısa PSA-ikiye katlama zamanı ile saptama oranı %50'den fazla olmaktadır (Picchio ve ark. 2011). Güncel bir derleme C-PET'in PSA>1 ng/ml durumlarında tanısal bir araç olarak kullanılması gerektiğini önermekte iken diğerleri yalnızca 1.7 ng/ml ötesinde PSA düzeylerinde %80'den yüksek duyarlılık tariflemektedir (Picchio ve ark. 2011; Graute ve ark. 2012). Özetle, sonuçlar heterojendir ve duyarlılık PSA büyüklüğü ve hızına bağlı olarak %38-98 arasında olup 1-3 ng/ml PSA değerleri için saptama oranı %15-91'dir.

RP sonrası PSA yükselmesi olan ve kurtarma RT için düşünülen hastalar için rutin radyonüklid kemik sintigrafisi önerilmemektedir. Duyarlılık ve negatif prediktif değeri klinik yönlendirme için oldukça düşüktür (Cher ve ark. 1998).

Kurtarma RT'sinden fayda gören hastaları belirlemede belki en pragmatik yaklaşım tedaviye başlamadan hemen önce ve 50 ya da 60 Gy doz seviyelerinde PSA ölçümü olabilir (Wiegel ve ark. 2002). Bu doz seviyelerinde PSA yükselmesi devam eden hastalar muhtemelen kurtarma tedavisinden fayda görmeyecektir. Bu hastalar RT'nin 50-60 Gy doz seviyesinde erkenden sonlandırılması ile tedaviye bağlı toksisiteden korunabilirler. Bu strateji ADT almadan yalnızca kurtarma RT alan hastalarda izlenebilir. Bu strateji düşük kanıt düzey nedeniyle genel olarak önerilemeyebilir ancak sistemik hastalığın işaretçisi olan olumsuz prognostik özellikleri (yüksek Gleason skoru, kısa PSA ikiye katlama süresi ve yüksek PSA hızı) olan ve PSA yükselmesi nedeniyle tedavi gören hastalarda düşünülebilir.

4 Tedavi Zamanlaması

Kurtarma RT alması planlanan biyokimyasal relaps hastalarının yönetiminde kritik bir soru tedavinin ne zaman başlatılacağıdır.

Retrospektif seriler tedavi öncesi düşük PSA'lı hastalarda daha iyi bPFS göstermiştir .(Stephenson ve ark. 2007; Meng ve ark. 2002; Wiegel ve ark. 2009; Pazona ve ark. 2005; Buskirk ve ark. 2006; Ward ve ark. 2004; Macdonald ve ark. 2008).Diğer taraftan, erken kurtarma RT'inde, erken tedaviye bağlı toksisite, mesane kontrolü ve seksüel fonksiyon gibi cerrahi sonrası iyileşme dönemindeki olası konular ile etkileşebilmektedir. NCCN kılavuzları (NCCN 2012) hangi PSA eşik değerinde kurtarma tedavisinin başlanacağı konusunda vurgu yapmamakta ve kurtarma tedavisinin PSA 1.5 ng/ml düzeyini geçmeden başlanmasını önermektedir. EAU kılavuzları (Avrupa Üroloji Derneği 2012) kurtarma RT'nin <0.5 ng/ml PSA değerlerinde başlanmasını önermektedir.

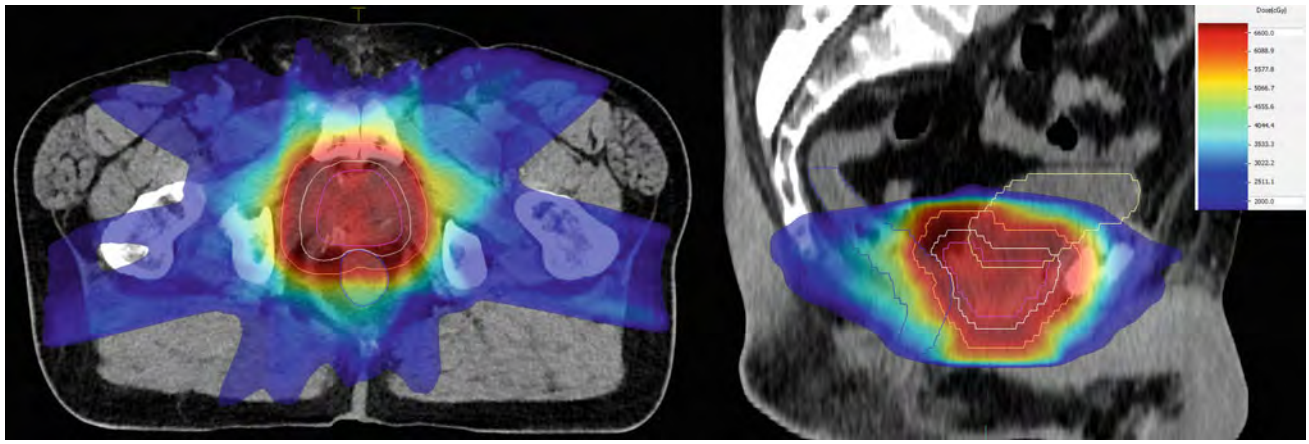
Yayınlanmış bir çok serinin verilerinin havuza alınmasıyla kurtarma tedavisi öncesi PSA değerlerine göre bPFS'i öngörmeye yönelik radyobiyolojik bir model geliştirilmiştir. Kurtarma RT öncesi her 1 ng/ml PSA artışı ile bPFS'de %18.3'lük bir düşüş tahmin edilmiştir (Ohri ve ark. 2012). Bu her 0.1 ng/ml PSA artışı için bPFS'de %2.6'lık kayıp ile erken kurtarma tedavisine vurgu yapan yakın tarihli diğer bir yazı ile uyum içerisindedir (King 2012).

Ultra-sensitif PSA'nın kullanıma girmesi, PSA düzeyi 0.2 ng/dl.den küçük, ancak saptanabilir düzeyde olan hastaların tedavi almalarına neden olmuştur. Bu hastalar aslında belki de hiç gerçek bir biyokimyasal nüks gelişmeyecek hastalardır; bu nedenle ultrasensitif PSA testi klinikte çok dikkatli kullanılmalıdır. (Avrupa Üroloji Derneği, 2012)

Yazarlar, kurtarma RT'nin, hastanın cerrahi sonrası iyileşmesinin tamamladığı ve yaşam beklentisinin prostat kanserinden daha uzun ve 5 yılın üzerinde olduğu kabul edildiğinde >0.2 ng/ml ve <0.5 ng/ml PSA değerlerinde başlanması gerektiğine inanmaktadırlar. Ultra-duyarlı PSA ölçümü ile takip edilen hastalarda birden fazla ardışık PSA yükselmesi olabilir. Bu hastalarda <0.2 ng/ml PSA değerinde tedaviyi önermek doğrudur ancak kurtarma tedavisinin gereksiz yere fazladan tedavi etme ihtimali dahil tüm artı ve eksileri hasta ile tartışılmalıdır.

5 Hedef Hacim Tanımlaması

Prostat kanserinde hedef hacim belirleme primer tedavi düzenine kıyasla daha zorlayıcıdır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG), prostatik fossanın postoperatif klinik hedef hacmini (CTV) belirlemede konsensüs kılavuzları geliştirmişlerdir (Poortmans ve ark. 2007; Michalski ve ark. 2010). Bu kılavuzlar RT planlama BT'sinde görünen anatomik yapılarla CTV sınırlarını tanımlamaktadır. Yine de eğer preoperatif görüntüleme mevcut ise CTV'yi başlangıç prostat boyutunu dikkate alarak belirlemek gerekmektedir. Görüntüleme çalışmaları tümör nükslerinin çoğunun üretral anastomoz ve eski seminal vezikül boşluğunda olduğunu göstermektedir. Preoperatif görüntüleme olmadığında prostat boyutunun apeksin genellikle pubik ark birleşiminin altında olduğu varsayılarak patoloji raporuna göre hesaplanması gerekmektedir. Rektumun yeri ve genellikle öne doğru küçük pelvisin lenfatik drenajı ile seminal vezi-



Şekil 1 Prostatik fossaya 66 Gy kurtarma RT için doz dağılımlarını gösteren IMRT planları (XIO,Elekta). Pembe: prostatik fossa, Beyaz: Klinik hedef hacim, Turuncu: Planlanan hedef hacim, Sarı: mesane, Mavi: Rektum.

külün eski yerleşimi arasında bir yere kaydığı da hesaba katılmalıdır.

Postoperatif düzende pelvik lenf nodlarının elektif tedavisi sorusu halen cevaplanmamıştır. Adjuvan RT'nin her üç randomize çalışmasında da prostatik fossa CTV olarak tanımlanmıştır (Bolla ve ark. 2005; Thompson ve ark. 2006; Wiegel ve ark. 2009). Retrospektif bir çalışma, yüksek riskli hastalarda (pT3a/b, Gleason skoru ≥8, başlangıç PSA>20 ng/ml) pelvik nodal ışınlama ile yalnız prostatik fossa ışınlamasına kıyasla daha üstün bPFS göstermiştir (Spiotto ve ark. 2007). Öte yandan, bu çalışmadaki hastaların %17'sinde RP sırasında pozitif pelvik lenf nodu (pN1) saptanmıştır.Retrospektif bir çalışma pN1 hastalarda tek başına ADT ve ADT artı pelvik ışınlamayı karşılaştırmış, pelvik ışınlama lehine daha üstün bPFS ve kanser-spesifik sağkalım (CSS) göstermiştir(Da Pozzo ve ark. 2009). Son olarak, elektif nodal ışınlamanın primer prostat RT düzeninde etkisi bile RTOG 9413 ve GETUG-01 çalışmalarında da gösterildiği üzere tartışmalıdır(Lawton ve ark. 2007; Pommier ve ark.2007). Prostat RT'sinde pelvik lenf nodlarının konturlanması konusunda RTOG tarafından uygun bir kılavuz yayınlanmıştır (2012).

Yazarlar, çoğu hasta için kurtarma RT'sin sadece yayınlanmış uluslararası kılavuzlara göre prostatik fossayı hedef alması gerektiğine inanmaktadır. Bazı hastalar, özellikle yüksek risk özellikleri (≥T3a, Gleason skoru ≥8, başlangıç PSA>20 ng/ml) taşıyanlar ve RP sırasında pelvik lenf nodlarının yeterli patolojik evrelemesi yapılmamış olanlar elektif nodal ışınlamadan fayda görebilirler. RP sonrası biyokimyasal relaps yaşayan ve bilinen pN1 evre hastalığı olan vakalarda pelvik lenf nodlarının RT hacimlerine dahil edilmesi önerilebilir. Diğer yandan, şiddetli enterit gibi geç sekel açısından klinik olarak geçerli risk faktörlerine sahip hastalarda pelvik RT'den uzak durulmalıdır.

6 Radyoterapi Teknikleri

Konformal RT teknikleri prostat kanserinin primer tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Üç boyutlu konformal RT (CRT), genitoüriner (GU) ve gastrointestinal (GI) toksisite riskine yol açmadan doz artırımına olanak sağlayarak konvansiyonel RT'nin yerini almıştır(Dearnaley ve ark. 1999).Prostata verilen toplam dozu güvenle artırma girişimi yoğunluk ayarlı RT'nin pratiğe girmesine olanak sağlamıştır (IMRT, Figür 1). Yüksek doz IMRT pek çok merkezde CRT'nin yerini almıştır ve olumlu toksisite profili sunmaktadır (Sheets ve ark. 2012).

Modern RT tekniklerinin post-prostatektomi düzenindeki rolü bu alandaki prospektif çalışmaların eksikliğine bağlı olarak tam tanımlanmamıştır. Yakın tarihli bazı çalışmalar CRT ve IMRT doz dağılımlarını karşılaştırmış ve IMRT'nin prostat yatağını daha iyi kapsama ve risk altındaki organları koruma bakımından daha üstün olduğunu göstermiştir (Riou ve ark. 2012).

Yayınlanmış retrospektif çalışmaların çoğu yıllar boyu farklı RT teknikleriyle tedavi edilmiş hastaları içermektedir. Son birkaç yılda, kurtarma RT düzeninde modern RT tekniklerinin rolü ile ilgili tek merkez deneyimlerini içeren kanıtlar belirmeye başlamıştır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinden retrospektif bir çalışma IMRT ile CRT'ye kıyasla daha az geç GI toksisite oranları göstermiştir. Bu çalışmadaki hastaların çoğunun ≥70 Gy dozlarda tedavi edildiğini belirtmek gerekir (Goenka ve ark. 2011). Retrospektif bir İtalyan çalışmasında IMRT ile muhtemelen daha iyi ince bağırsak korumasına bağlı olarak daha düşük akut üst GI toksisitesi gösterilmiştir (Alongi ve ark. 2009). Tek merkezli görüntü rehberliğinde IMRT çalışmasında yeterince olumlu akut ve geç GU/GI toksisite oranları bildirilmiştir (Nath ve ark. 2010). Dozimetrik bakış açı-

sıyla IMRT özellikle pelvik nodal ışınlamada daha çekicidir (Digesú ve ark. 2011).

Yazarlar daha yüksek konformaliteye sahip RT tekniklerinin kurtarma düzeninde kullanımını savunmaktadırlar. IMRT ve görüntü rehberliğinde RT'nin (IGRT) daha iyi sonuç veya tedaviye bağlı toksisiteyi azalttığı hususu mevcut kanıtla tam olarak açıklanamamaktadır. Öte yandan, şu zamana kadar yayınlanmış küçük retrospektif çalışmalar umut verici görünmektedir. Bu nedenle mevcut olduklarında IMRT ve IGRT kullanılmalıdır.

7 Tedavi Sonuçları

Biyokimyasal relaps için yapılan kurtarma RT'i sonrası tedavi sonuçları şu şekilde tanımlanmaktadır:

(a) Tedavi yanıtı
(b) bPFS
(c) Tedaviye bağlı akut ve geç toksisite sıklığı.

Tedaviye yanıt, kurtarma RT sonrası PSA düşüşü olan hastaların oranı olarak tanımlanmaktadır. Bu ölçüt hastanın (en azından bir kısmının) mikroskobik lokal yinelemeye bağlı bir biyokimyasal relaps tecrübe ettiğini göstermektedir. Muhtemel PSA yanıtı hasta özelliklerindeki farklılıklar ve eşzamanlı ADT alan hasta oranına bağlı olarak çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Yayınlanmış çalışmalarda PSA yanıt oranları %80-95 olarak gösterilmiştir (Pazona ve ark. 2005; Buskirk ve ark. 2006; Pisansky ve ark. 2000; Neuhof ve ark. 2007; Stephenson ve ark. 2004).

Yayınlanmış en büyük seriler tedavi sonrası 5-yıllık %35-45 aralığında bPFS bildirmişlerdir (Buskirk ve ark. 2006;Ward ve ark. 2004; Pisansky ve ark. 2000; Neuhof ve ark. 2007;Stephenson ve ark. 2004; Geinitz ve ark. 2012). İlginç bir şekilde, Kaplan Meier eğrileri bPFS'de 5 yıl ötesinde sürekli bir düşüş göstermektedir. Bu geç relapslar prostatik fossada primer tedavi sonrası uzun zaman aralığında aktive olmuş mikrometastatik hastalıktan ziyade ikincil bir tümör relapsının bir işaretidir.

Tedaviye bağlı akut ve geç toksisite insidansı yayınlanmış çalışmalarda birbiriyle uyumsuz bir şekilde bildirilmiştir. Tedaviye bağlı geç toksisite adjuvan RT çalışmalarından bilinen aralıkta gibi görünmektedir. Geniş bir derlemede geç grad 2 GU ve GI toksisite hastaların sırasıyla %10 ve 4'ünde belirginken tüm hastaların sadece %1'inde grad 3 toksisite yaşanmıştır(Feng ve ark. 2007).Üriner kontinans problemi kurtarma RT'sinde önemli bir sorundur. Kurtarma RT öncesi kontinansı tam olmayan hastalarda tedaviden 3 yıl sonra üriner inkontinans gelişme olasılığı kontinansı tam olanların en az 4 katıdır (Pearse ve ark. 2008).

Ancak, retrospektif çalışmaların çoğunda uygulanan toplam doz 70 Gy altındadır ve yakın gelecekte muhtemelen daha az dikkate alınacaktır. Artan doz, özellikle üriner kanalın en modern RT teknikleriyle bile tam olarak korunamamasına bağlı olarak artmış toksisiteyle sonuçlanabilir. Doz artırımı çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır ve bu çalışmalar dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Prostat kanserinde kurtarma RT'sinin değeri hususunda kritik bir nokta uzamış bir bPFS'nin CSS(cancer specific survival) ve genel sağkalım üzerine muhtemel etkisidir. Retrospektif çalışma verileri çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Bir çalışma kurtarma RT ile geniş bir bPFS avantajına rağmen mortalitede bir azalma saptamamıştır (Boorjian ve ark. 2009). Diğer taraftan, iki çalışma geniş hasta popülasyonunda retrospektif olarak hem kısa (<6 ay) hem de uzun (≥6 ay) PSA ikiye katlama zamanı olan hastalarda kurtarma RT'si ile CSS'nin artabileceğini göstermiştir (Trock ve ark. 2008; Cotter ve ark. 2011).

8 Tedavi Artırımı: Radyasyon Dozu

Çoğu retrospektif çalışmada verilen ortalama kurtarma RT dozu 64-70 Gy aralığındadır. NCCN ve EAU kılavuzları (NCCN 2012, Avrupa Üroloji Derneği Prostat Kanseri Kılavuzu 2012) kurtarma RT dozu olarak sırasıyla 64-68 Gy ve 64-66 Gy önermektedir. Aslında bu doz önerileri mantıklı durmaktadır çünkü kurtarma RT konusunda prospektif doz karşılaştırıcı veya daha yüksek dozların tedaviye bağlı olası toksisiteye yol açıp açmadığını gösteren çalışma yoktur. Diğer yandan, bazı yazarlar (King 2012; King ve Spiotto 2008; King ve Kapp 2008), prostat kanserinin primer RT'sindeki doz artırımı deneyimini (Viani ve ark. 2009) esas alarak kurtarma RT'de de doz artırımını savunmaktadırlar. Enteresan doz seviyesi, doz-etki eğrisinin en keskin bölümünde yer alan 70 Gy'dir ve RT dozunun ek her Gy'inde %2-3'lük mutlak bPFS kazanımı söz konusudur (King 2012; King ve Kapp 2008). Öte yandan daha yüksek kurtarma RT dozları, prostatik fossaya 75 Gy IMRT'nin %30 oranında grad 2 GU toksisiteye yol açması örneğinde (Meerleer ve ark. 2008)olduğu gibi tedaviye bağlı geç toksisiteyle ilişkili olabilir. Yakın zamanda doz artırımının kurtarma RT üzerine bPFS ve GI/GU toksisitesi bakımından etkisini öngören bir radyobiyolojik model ileri sürülmüştür (Ohri ve ark. 2012).

Yazarlar kurtarma RT'si alan hastaların çoğu için 64-66 Gy RT dozu önermektedir. Sağlam üriner kontinansı olan seçilmiş hastalar 70 Gy'e doz artırımından fayda görebilir. Prostatik fossada makroskopik hastalık nüksü olan vakalarda daha yüksek RT dozları (70-74 Gy) mantıklı olabilir.

9 Tedavi Artırımı: Androjen Baskılama tedavisi (ADT)

Randomize çalışmalar prostat kanseri için primer tedaviyle eşzamanlı verilen ADT'nin genel sağkalımı iyileştirebildiğini göstermiştir (Nguyen ve ark. 2011). Bu etki prostat içerisindeki mutlak tümör hücre ölümü ve mikrometastatik hastalıkla mücadeleden gelmektedir. Biyokimyasal başarısızlık durumunda prostatik fossadaki mutlak tümör hücre sayısı nispeten azdır (makroskopik bir yinelemenin olmadığı ve tedavinin erken bir zaman aralığında başlatıldığı varsayıldığında). Bu nedenle, kurtarma tedavisine ek olarak verilen ADT'nin esas hedefi mikrometastatik hastalık olmalıdır. Diğer yandan, eğer yüksek dozda kurtarma RT daha yüksek bPFS sağlıyorsa (King ve Spiotto 2008; King ve Kapp 2008), düşük riskli sistemik hastalıkta eşzamanlı ADT kullanımı yalnızca standart doz kurtarma RT (64-66 Gy) verildiğinde faydalı olabilir.

Kurtarma RT ile LHRH analoğu faz II bir çalışma bünyesinde 2 yıllığına veya faz III bir çalışmada tümör progresyonuna kadar birlikte kullanılmış ve bPFS bakımından tek başına kurtarma RT ile retrospektif çalışmalarda elde edilenden çok daha öte mükemmel sonuçlar sergilenmiştir (7 yılda %78 ve 5 yılda %65) (Choo ve ark. 2009; Corn ve ark. 1999). İki çalışma da daha iyi lokal kontrol, metastazsız sağkalım veya genel sağkalım gösterememiştir ve hormonal tedavinin gerekli olması halinde geç dönemde kullanılması yerine erkenden androjen baskılamanın gerçek değerinin sorgulanmasına yol açmıştır (Corn ve ark. 1999).

Küçük retrospektif çalışmalar da kombine modalite tedavi ile daha iyi bPFS eğilimi göstermektedir ancak bu sonuçların yorumlanması kısıtlı takip ve muhtemel seçim biasından dolayı güçtür (Katz ve ark. 2003; Tiguert ve ark. 2003; Taylor ve ark. 2003; King ve ark. 2004). Tek başına kurtarma RT ile 24 ay bikalutamid kombinasyonunu karşılaştıran randomize RTOG 9601 çalışmasının ön sonuçları kombinasyon tedavisi ile daha üstün bPFS ve daha az kümülatif uzak metastaz insidansı göstermiştir. Ancak, kombine tedavinin çalışmanın primer sonlanım noktası olan genel sağkalım üzerine etkisi 7 yıllık takipte görülememiştir (Shipley ve ark. 2011)

ADT kurtarma RT sonrası gelişen biyokimyasal başarısızlığın standart tedavisi olduğu için, bPFS ve MFS'nin kurtarma RT veya kurtarma RT ve ADT kombinasyonunun karşılaştırmasında uygun sonlanım noktaları olup olmadığı sorgulanabilir. Eğer ADT kurtarma RT sonrası ilk defa gelişen nükste kullanılıyorsa genel sağkalım etkilenmeyebilir ve uygun bir sonlanım noktası olabilir. Yaşam kalitesinde ADT ile meydana gelmesi muhtemel bozulma da (özellikle RTOG 9601 çalışmasında olduğu gibi uzun süre kullanımında)dikkate alınmalıdır.

Yazarlar, biyokimyasal relaps sonrası verilen kurtarma RT, randomize çalışmalardan yaşam kalitesini koruyarak daha iyi genel sağkalım sonuçları gelene kadar ADT olmadan verilmelidir. Makroskopik nüksü olan hastalarda yüksek lokal tümör yükünden dolayı RT ve ADT kombinasyonuyla tedavi edilebilir. Bu yaklaşım, RT ve ADT kombinasyonunun primer prostat kanseri tedavisinde elde edilen olumlu sonuçları baz almaktadır (Nguyen ve ark. 2011).

10 Gelecekteki Durum: Devam Eden Çalışmalar

Prostat kanserinde postoperatif RT alanında pek çok soruya cevap arayan çok sayıda randomize çalışma (Tablo 1) devam etmektedir.

RTOG 0534 çalışması prostatik fossaya kurtarma RT +/- ADT'i karşılaştırmakta ve ayrıca üçüncü bir kolda pelvik lenf nodlarına ek RT alan hastalar değerlendirilmektedirler (Prostat Radyoterapi 2012). Bir UK-led çalışması birden fazla soruyu hastaları erken postoperatif veya kurtarma RT +/- farklı sürelerde ADT kollarına randomize ederek test etmektedir (radyoterapi ve androjen baskılama tedavisi 2012). Benzer bir yaklaşım, hastaları erken adjuvan veya kurtarma RT +/- ADT kollarına randomize eden EORTC çalışmasında izlenmektedir (radyoterapi +/- hormon tedavisi). RT ve ADT kombinasyonuyla adjuvan veya kurtarma tedavisi aktif bir Fransız çalışmasının odak noktasıdır (Radyoterapi +/- goserelin 2012). Kurtarma ADT +/- RT'yi karşılaştıran randomize bir Japon çalışması hasta alımını tamamlamıştır (Radyoterapiyi değerlendiren çalışma 2012). Trans-Tasman Radyasyon Onkolojisi Grubu (TROG) hastaları adjuvan veya erken kurtarma RT'ye randomize etmektedir (Radyoterapi-Adjuvan veya erken kurtarma RT, RAVES 2012). MAPS çalışması dinamik kontrastlı MRG kullanılarak entegre boost tekniği ile fokal doz artırımına bakmaktadır (Hasta tedavisinde radyoterapi 2012). İsviçre-Alman çalışmasında izlenen daha direk bir yaklaşım modern RT teknikleri kullanılarak prostatik fossaya doz artırımını (64 veya 70 Gy) test etmektedir (tedavide radyoterapi 2012).

Bu çalışmaların özellikle tedavi zamanlaması, RT doz artırımının gerekliliği ve ADT'nin önemi ile ilgili pek çok kritik soruyu yanıtlamaya çalışarak, postoperatif RT alanına ışık tutacağı beklenmektedir. Bu çalışmalara dahil edilen hastaları içeren daha ileri geniş retrospektif analizler ve doku analizleri birlikte bizlere hangi hasta grubunun daha agresif veya hafif tedavi yaklaşımlarına uygun olduğunu belirlemede yardımcı olabilir.

Tablo 1 Aktif Postoperatif RTçalışmalarının özeti

Başlık	Düzen	Randomizasyon	Dahil edilme kriteri	Primer sonlanım noktası	Durum
RTOG 0534 (Shipley ve ark 2011)	Kurtarma	1. Prostatik fossa RT 2. Prostatik fossa RT+ADT (4-6 ay) 3. Prostatik ve pelvik nod RT+ADT (4-6 ay)	PSA ≥ 0.1 <2.0 ng/ml R0-1 GS ≤ 8	Progresyonsuz sağkalım	02/08' den beri aktif
RADICALS (Radyoterapi ve androjen baskılma tedavisi 2012)	Adjuan veya erken kurtarma	İlk randomizasyon 1. Adjuvan RT 2. Erken kurtarma RT *İkincil randomizasyon* 1. RT 2. RT+ADT (6 ay) 3. RT+ADT (24 ay)	*İlk randomizasyon* PSA 0.2 ng/ml *1 veya daha fazla* - pT3/4 - GS 7-10 - Pe RP PSA>10 ng/ml - R1	Hastalık spesifik sağkalım	10/07' den beri aktif
EORTC 22043 (Radyoterapi+/- hormon tedavisi 2012)	Adjuan veya erken kurtarma	*Adjuvan düzen* 1. RT 2. RT+ADT (6 ay) *Erken kurtarma* 1. RT 2. RT+ADT (6 ay)	pT2 R1 or pT3 R0-1 GS 5–10 *Adjuvan* PSA<0.2 ng/ml *Erken kurtarma* PSA<0.5 veya 3 yükselme	5 yıllık bPFS	05/09' den beri aktif
GETUG 17/0702 (Radyoterapi+/- goserelin 2012)	Adjuan veya erken kurtarma	1. Adjuvan RT+ADT 2. Erken kurtarma RT+ADT	PSA 0.2–2 ng/ml pT3a-pT4 R0-1 GS<8	5-yıllık olaysız sağkalım	12/07' den beri aktif
JCOG0401 (Radyoterapiyi değerlendiren çalışma 2012)	Kurtarma	1. ADT (progresyona kadar) 2. RT+ADT (progresyona kadar)	PSA 0.4–1.0 ng/ml pT1-2	Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre	Hasta alımı tamamlandı (2004-2011)
RAVES TROG 0803 (Radyoterapi-Adjuvan veya Kurtarma 2012)	Adjuan veya erken kurtarma	1. Adjuvan RT 2. Erken kurtarma	PSA 0.1 ng/ml 1 veya daha fazla – pT3a/b – R1	Biyokimyasal başarısızlık	03/09' den beri aktif
MAPS (Faz III randomize çalışma 2012)	Kurtarma	1. Standart kurtarma RT 2. Entegre boost ile kurtarma RT	PSA 0.1–3.0 ng/ml Prostatic fossada saptanabilen lezyon	5 yıllık biyokimyasal kontrol	06/11' den beri aktif
SAKK 0910 (tedavide radyoterapi 2012)	Kurtarma	1. 64 Gy RT 2. 70 Gy RT	PSA<2.0 ng/ml pT2a-pT3b R0-1	Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım	01/11' den beri aktif

RT: radyoterapi, ADT: Androjen baskılama tedavisi, PSA: Prostat spesifik antijen, bPFS: biyokimyasal progresyonsuz sağkalım, RP: Radikal prostatektomi, GS: Gleason skoru

11 Sonuçlar

Kurtarma RT, prostat kanserli hastalarda RP sonrası biyokimyasal relaps için tek potansiyel küratif tedavidir. Kurtarma RT, ideali 0.2 ng/ml-0.5 ng/ml aralığında bir PSA değeri olmak üzere mümkün olduğunca erkenden başlanmalıdır. Hangi hasta grubunun bu potansiyel olarak küratif tedaviden fayda görmeyeceği konusu henüz net olmadığından biyokimyasal relaps olan hiçbir hasta grubu kurtarma RT'den mahrum bırakılmamalıdır. Postoperatif RT'nin optimal zamanlaması, dozu ve ADT ile kombinasyonu günümüzde faz III çalışmalarda test edilmektedir. RP sonrası biyokimyasal relapsı olan hastalar mevcut cevaplanmamış soruların yanıtlanabilmesine yardımcı olmak üzere müm-

kün olduğunca klinik çalışmalar bünyesinde tedavi edilmelidir.

Klinik çalışmalar dışında kurtarma RT dozu 64-72 Gy'dir ve gerçek doz makroskopik nüks varlığı veya yokluğu ile hastanın tedavi öncesi kontinans durumuna göre belirlenmektedir.

Kaynaklar

A phase III randomized trial of MRI-mapped dose-escalated salvage radiotherapy post-prostatectomy: the MAPS trial. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01411345. Accessed 26 Nov 2012

Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C et al (2009) IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Radiother Oncol 93(2):207–212

Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ et al (2000) Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. J Urol 164:101–105

Bolla M, van Poppel H, Collette L et al (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 366:572–578

Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL et al (2009) Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. J Urol 182(6):2708–2714

Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE et al (2006) Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. J Urol 176(3):985–990

Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS et al (1998) Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 160(4):1387

Choo R, Danjoux C, Gardner S et al (2009) Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for postradical prostatectomy patients with PSA relapse. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(4):983–989

Corn BW, Winter K, Pilepich MV (1999) Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31 Radiation Therapy Oncology Group. Urology 54(3):495–502

Cotter SE, Chen MH, Moul JW (2011) Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. Cancer 117(17):3925–3932

Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A et al (2009) Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol 55(5):1003–1011

Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR et al (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 353(9149):267–272

Digesú C, Cilla S, De Gaetano A et al. (2011) Postoperative intensity modulated radiation therapy in high risk prostate cancer: a dosimetric comparison. Med Dosim 36(3):231–239 (Autumn)

European Urology Association Guidelines on Prostate Cancer (2012). http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf. Accessed 26 Nov 2012

Feng M, Hanlon AL, Pisansky TM (2007) Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(5):1417–1423

Geinitz H, Riegel MG, Thamm R et al (2012) Outcome after conformal salvage radiotherapy in patients with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(5):1930–1937

Giannarini G, Nguyen DP, Thalmann GN et al (2012) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging detects local recurrence after radical prostatectomy: initial experience. Eur Urol 61(3):616–620

Goenka A, Magsanoc JM, Pei X et al (2011) Improved toxicity profile following high-dose post prostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. Eur Urol 60(6): 1142–1148

Graute V, Jansen N, Ubleis C et al (2012) Relationship between PSA kinetics and (18F) fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imag 39(2):271–282

Han M, Partin AW, Zahurak M et al (2003) Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 169:517–523

Huch Böni RA, Meyenberger C, Pok Lundquist J et al. (1996) Value of endorectal coil versus body coil MRI for diagnosis of recurrent pelvic malignancies. Abdom Imag 21(4):345–352

Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES et al (2003) Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 21(3):483–489

King CR (2012) The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(1):104–111

King CR, Kapp DS (2008) Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:346–350

King CR, Spiotto MT (2008) Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:23–27

King CR, Presti JC Jr, Gill H et al (2004) Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(2):341–347

Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA (1997) Stage T1-prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:1043–1052

Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd et al (2007) An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(3):646–655

Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE et al. (2012) Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85:378–384

Macdonald OK, D'Amico AV, Sadetsky N et al. (2008) Predicting PSA failure following salvage radiotherapy for a rising PSA post-prostatectomy: from the CaPSURE database. Urol Oncol 26(3):271–275

Meerleer GD, Fonteyne V, Meersshout S et al (2008) Salvage intensity-modulated radiotherapy for rising PSA after radical prostatectomy. Radiother Oncol 89:205–213

Meng MV, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR (2002) Local therapy for recurrent prostate cancer. In: Kantoff PW, Carroll PR,

D'Amico AV (eds) Prostate cancer: principles and practice, pp 307–316. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia

Michalski J, Lawton C, El Naqa I et al (2010) Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(2):361–368

Nath SK, Sandhu AP, Rose BS et al (2010) Toxicity analysis of postoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(2):435–441

NCCN (2012) Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 3.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed on 26 Nov 2012

Neuhof D, Hentschel T, Bischof M et al (2007) Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1411–1417

Nguyen PL, Je Y, Schutz FA et al (2011) Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 306(21):2359–2366

Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ et al (2012a) Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. Eur J Cancer 48(6):837–844

Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ et al (2012b) Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. Eur J Cancer 48(6):837–844

Paul R, Hoppmann M, van Randenborgh H et al (2004) Residual benign prostatic glands at the urethrovesical anastomosis after radical retropubic prostatectomy: prediction and impact on disease outcome. Eur Urol 46(3):321–326

Pazona JF, Han M, Hawkins SA et al (2005) Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. J Urol 174(4 Pt 1):1282–1286

Pearse M, Choo R, Danjoux C et al (2008) Prospective assessment of gastrointestinal and genitourinary toxicity of salvage radiotherapy for patients with prostate-specific antigen relapse or local recurrence after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(3):792–798

Picchio M, Briganti A, Fanti S et al (2011) The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. Eur Urol 59(1):51–60

Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP et al (2000) Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. J Urol 163(3):845–850

Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL et al (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 25(34):5366–5373

Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al (2007) Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol 84(2):121–127

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 281:1591–1597

Prostate radiation therapy or short-term androgen deprivation therapy and pelvic lymph node radiation therapy with or without prostate radiation therapy in treating patients with a rising PSA after surgery for prostate cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00567580 Accessed 26 Nov 2012

Radiation therapy and androgen deprivation therapy in treating patients who have undergone surgery for prostate cancer (RADICALS). http://clinicaltrials.gov/show/NCT00541047. Accessed 26 Nov 2012

Radiation therapy in treating patients with relapsed prostate cancer after surgery. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272050. Accessed 26 Nov 2012

Radiation therapy with or without Goserelin in treating patients who have undergone surgery for recurrent or refractory prostate cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00423475. Accessed 26 Nov 2012

Radiation therapy with or without hormone therapy in treating patients who have undergone surgery for stage I, stage II, or stage III prostate cancer. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949962. Accessed 26 Nov 2012

Radiotherapy—Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES). http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00860652. Accessed 26 Nov 2012

Riou O, Laliberte B, Azria D et al. (2012) Implementing intensity modulated radiotherapy to the prostate bed: dosimetric study and early clinical results. Med Dosim pii: S0958-3947 (12) 00167-7

RTOG (2012) Pelvic lymph node volumes for prostate cancer atlas. http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=glmTGKHTmr0%3d&tabid=234. Accessed 26 Nov 2012

Schild SE, Wong WW, Novicki DE et al (1996) Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. Urology 47(6):878–881

Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S et al (2008) Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol 54(3):589–600

Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M et al (2010) Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. Clin Cancer Res 16(6):1875–1883

Shah O, Melamed J, Lepor H (2001) Analysis of apical soft tissue margins during radical retropubic prostatectomy. J Urol 165(6 Pt 1):1943–1948

Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM et al (2012) Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA 307(15):1611–1620

Shipley WU, Hunt D, Lukka HR et al. (2011) Initial report of RTOG 9601, a phase III trial in prostate cancer: effect of anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) on freedom from progression and incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3, N0 disease and elevated PSA levels. J Clin Oncol 29 (suppl 7; abstr 1)

Slovin SF, Wilton AS, Heller G, Scher HI (2005) Time to detectable metastatic disease in patients with rising prostate-specific antigen values following surgery or radiation therapy. Clin Cancer Res 11:8669–8673

Spiotto MT, Hancock SL, King CR (2007) Radiotherapy after prostatectomy: improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(1):54–61

Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ et al (2004) Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 291:1325–1332

Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 25:2035–2041

Taylor N, Kelly JF, Kuban DA et al (2003) Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(3):755–763

Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J et al (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA 296:2329–2335

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) 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 181:956–962

Tiguert R, Rigaud J, Lacombe L et al (2003) Neoadjuvant hormone therapy before salvage radiotherapy for an increasing post-radical prostatectomy serum prostate specific antigen level. J Urol 170(2 Pt 1):447–450

Tongco WP, Wehner MS, Basler JW (2001) Does urethral-sparing prostatectomy risk residual prostate cancer? Urology 57(3):495–498

Trial to evaluate radiotherapy followed by endocrine therapy vs endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00138008. Accessed on 26 Nov 2012

Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al (2008) Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 299(23):2760–2769

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL (2009) Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:1405–1418

Ward JF, Moul JW (2005) Rising prostate-specific antigen after primary prostate cancer therapy. Nat Clin Pract Urol 2:174–182

Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ et al (2004) Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. J Urol 172(6 Pt 1):2244–2248

Wiegel T, Bottke D, Bandlow P et al (2002) The value of PSA measurements at 30 Gy, 50 Gy and 60 Gy for dose limitation in patients with radiotherapy for PSA increase after radical prostatectomy. Strahlenther Onkol 178(8):422–425

Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al (2009a) Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 27:2924–2930

Wiegel T, Lohm G, Bottke D et al (2009b) Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome–results of a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(4):1009–1016

Radyoterapi Sonrası Kurtarma Prostatektomisi

Hubert Kübler, Tobias Maurer, Thomas Horn,
ve Jürgen E. Gschwend

İçindekiler

1 Giriş 253
2 Radyo-rekürren Prostat Kanserinin Teşhisi 254
3 Kurtarma Prostatektomisi için Hasta Seçimi 254
4 Kurtarma Prostatektomisinin Cerrahi Tekniği 254
5 Kurtarma Prostatektomisinin Onkolojik Sonuçları 255
6 Kurtarma Prostatektomisinin Cerrahi Komplikasyonları 257
7 Kurtarma Prostatektomisinin Fonksiyonel Sonuçları 257
Kaynaklar 258

Özet

Radyoterapi klinik olarak lokalize prostat kanserinin yaygın olarak kullanılan primer tedavisidir. Eksternal radyoterapi veya brakiterapi sonrası biyokimyasal nüks, prostat kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların %60'ında 10 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Kurtarma radikal prostatektomisi, radyoterapi sonrası organa sınırlı prostat kanseri nüksünde küratif amaçla ikincil bir lokal tedavi seçeneğini temsil etmektedir. Kurtarma prostatektomisinden fayda görmesi en muhtemel hastalar, düşük riskli hastalık, tedavi öncesi PSA hızı yıllık <0.2 ng/ml, PSA başarısızlığına kadar geçen süre >3 yıl ve PSA ikiye katlama zamanı >12 ay olan hastalardır. Deneyimli ellerde morbidite, önceki radyoterapi tekniğine bağlı olarak %80'lere varan kontinans oranlarıyla düşüktür. Uzun dönem onkolojik kontrol hastaların %75'inden fazlasında sağlanabilmektedir. Bu oturmuş onkolojik sonuçlara rağmen kurtarma radikal prostatektomisi seyrek olarak uygulanmakta veya bildirilmektedir.

1 Giriş

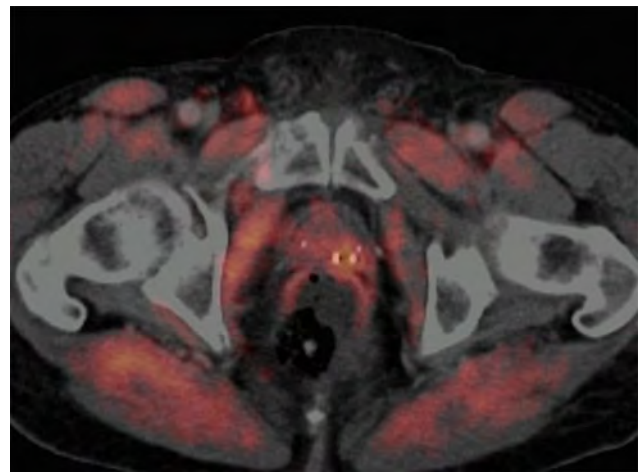
Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde ikinci en sık teşhis edilen ve altıncı sıklıktaki ölüm nedenidir (Jamal ve ark. 2011). Daha yüksek radyasyon dozlarını daha az yan etkiyle uygulamaya olanak sağlayan iyileştirilmiş tedavi uygulama yöntemlerine (ultrason rehberliğinde brakiterapi, üç boyutlu konformal teknikler ve yoğunluk ayarlı radyoterapi) rağmen, klinik olarak lokalize prostat kanseri nedeniyle radyoterapiyle tedavi edilen hastaların neredeyse üçte biri tedavi başarısızlığı bulgularına sahip olmaktadırlar (Zietman ve ark. 2005; Zelefsky ve ark. 2002). Öte yandan, Prostat Kanseri Stratejik Ürolojik Araştırma Çalışması (CaPSURE) verileri radyoterapi sonrası 10 yıl içinde hastaların %63'ünde serum PSA düzeylerinde yükselme olduğunu işaret etmiştir (Agarwal ve ark. 2008). İzlemsel yönetim ve sistemik tedavi dışın-

H. Kübler (✉) · T. Maurer · T. Horn · J. E. Gschwend
Department of Urology, Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München, Ismaninger Str. 22,
81675 Munich, Germany

da radyo-rekürren prostat kanseri için dört lokal tedavi seçeneği daha mevcuttur; kurtarma radikal prostatektomisi, kurtarma kriyoablasyon tedavisi, kurtarma brakiterapisi ve kurtarma yüksek-yoğunlukta odaklı ultrason tedavisi(HIFU) (Kimura ve ark. 2010). Kurtarma radikal prostatektomisinin rolü radyorekürren prostat kanseri tedavisinde iyileştirilmiş sonuçlar sergileyen güncel serilerle belirmiştir. Bu bölümde, radyoterapi sonrası başarısızlıkta kurtarma radikal prostatektomisinin güncel§ durumunu, hasta seçimi, onkolojik etkinliği, fonksiyonel sonuçları ve komplikasyonları bakımından değerlendirdik.

2 Radyo-rekürren Prostat Kanserinin Teşhisi

Radyoterapi sonrası nüks eden prostat kanserli hastaların büyük çoğunluğu yüksek ya da yükselmekte olan PSA seviyesiyle saptanmaktadırlar. Radyoterapi sonrası biyokimyasal yineleme, Amerikan Terapötik Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO)tarafından radyoterapi sonrası PSA nadir değerinden ≥2 ng/ml artış olarak tanımlanmaktadır ("Phoenix tanımı", Roach ve ark. 2006). Klinisyen için zorlayıcı durum PSA düzeyindeki artışın lokal hastalığa mı yoksa uzak metastaza mı ait olduğunun ayrımıdır. Günümüzde, radyoterapi sonrası lokal yinelemenin ne zaman ve nasıl tedavi edileceği hususunda hiçbir konsensüs yoktur. Genel olarak, eksternal radyoterapi sonrası PSA yükselmesi olan ancak uzak metastaz değerlendirmesi negatif olan hastaların %60-72'sinde biyopsi ile doğrulanmış hastalık yinelemesi bulunmaktadır (Bianco ve ar. 2005). Yükselen PSA değerleriyle prostat kanseri nüksü belirlendiğinde, güncel kılavuzların çoğu lokal kurtarma tedavisi düşünülen hastalarda doğrulama amaçlı prostat biyopsisi yapılmasını önermektedir.



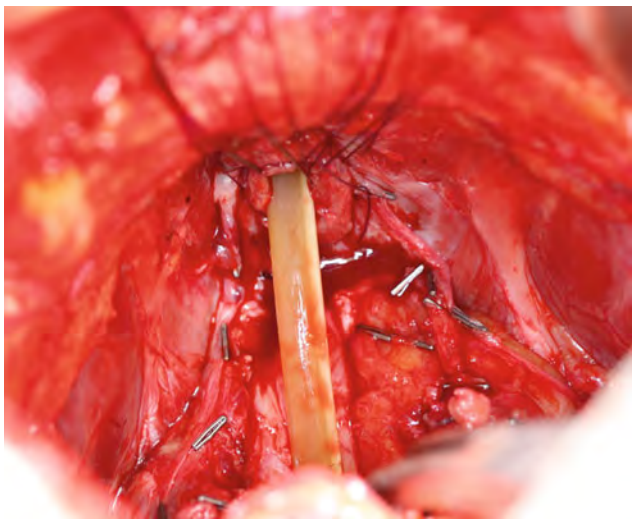
Şekil 1 Sol tarafta radyo-dirençli prostat kanserine bağlı yüksek tutulumu gösteren 11C-Kolin PET/BT

3 Kurtarma Prostatektomisi için Hasta Seçimi

Küratif amaçlı etkili kurtarma tedavisi için dikkatli hasta seçimi, bazı hastaların lokal kurtarma tedavisi için uygun olmadığı ve palyatif veya sistemik tedaviye ihtiyaç duyacağını göstermektedir. Güncel kılavuzlara göre, kurtarma radikal prostatektomi adaylarının, radyoterapi başlangıcında cerrahiye de uygun hasta olması, metastatik hastalık bulgusunun olmaması, radyoterapi sonrası yapılan biyopside prostat kanserinin doğrulanması ve yaşam beklentisinin girişimden fayda görebilecek kadar uzun olması gibi kriterleri sağlaması gerekmektedir(Mohler ve ark. 2010; Mottet ve ark. 2011). Kurtarma prostatektomisinden fayda görmesi muhtemel hastalarda düşük riskli hastalık (PSA<10 ng/ml, Gleason skoru ≤6 ng/ml ve klinik T1c veya T2a hastalık durumu), başlangıçta tedavi öncesi PSA hızı yıllık <2.0 ng/ml, PSA başarısızlığına kadar geçen süre>3 yıl ve PSA ikiye katlama zamanı >12 aydır. Ek olarak, kurtarma öncesi T3/T4 hastalık veya kurtarma öncesi tekrar biyopside önemli RT bulgusu olmayan ve Gleason skoru ≥7 olan hastaların kurtarma prostatektomisiyle kür olması olası değildir (Nguyen ve ark. 2007). Lokal olarak yineleyen prostat kanserinin kurtarma tedavisini planlamak üzere görüntülemesi oldukça zorlayıcıdır (JAdvar ve Alavi 2009). Bir çalışmada, 11C-Kolinin (Figür 1) rekürrens yerleşimini primer radyoterapi sonrası prostatektomi sonrasına kıyasla daha yüksek yüzde ile belirlemiştir (%78'e %38) (de Jong ve ark. 2003). Ancak, PET/CT görüntülemenin radyo-dirençli prostat kanserini lokalize etmedeki rolü halen net değildir ve ileri çalışmalar gerektirmektedir.

4 Kurtarma Prostatektomisinin Cerrahi Tekniği

Radikal prostatektomi en uzun geçmişe sahip lokal kurtarma tedavi seçeneğidir. Pek çok yazar, kurtarma prostatektomisinin, cerrahi sırasında lokal ileri hastalık ile karşılaşma olasılığı ve cerrahi komplikasyonlar nedeniyle zorlayıcı olduğunu belirtmektedir. Carson ve ark, 18 hastada radyoterapi sonrası adjuvan tedavi olarak radikal prostatektominin kabul edilebilir cerrahi morbidite ile uygulanabilir olduğunu göstermiştir (Carson ve ark. 1980). Kurtarma radikal prostatektomisi(Figür 2), diseksiyon hattının belirli olmaması ve özellikle rektal hasarın önemli bir problem olduğu arka yapışıklık (Chade ve ark. 2012) nedeniyle teknik



Şekil 2 Üretral güdükte kateter ve anastomoz sutürlerini gösteren kurtarma prostatektomi intraoperatif görünümü. Sağda Denonvillier fasyada Brakiterapi seedleri görülmekte. Sol tarafta nörovasküler bundle kısmen görülebilmektedir.

zorlukları olmasına rağmen anatomik radikal prostatektomiyle aynı teknik adımlarla yapılmaktadır (Walsh 1998). Ancak, pek çok yazar günümüzde yapılan kurtarma prostatektomisinin standart radikal prostatektomi ile benzer zorlukta olduğunu ve daha önceden bildirilen kadar zorlayıcı olmadığını belirtmektedir (Rogers ve ark.1995; Zincke 1992; Pontes ve ark. 1993). Öte yandan, bu cerrahlar radikal prostatektomi ve pelvik cerrahi konusunda deneyimlidirler ve hiç birisi bu kurtarma prostatektomisi konusunda öğrenme eğrilerinin bir değerlendirmesini yapmamıştır. Dahası, özellikle işlemin kritik özelliklerini tanımlayan veya karşılaştıran ve kapsamlı kanıta dayalı kılavuzlara olanak sağlayacak bir bildiri yoktur (Chade ve ark 2012). Tek başına EBRT sonrası kurtarma prostatektomisinin uygulanabilirliğinin primer radikal prostatektomiyle aynı olduğu sıkça bildirilmiştir (Rogers ve ar 1995). Komplikasyonlar bakımından uygulanan radyoterapi teknikleri (EBRT veya Brakiterapi) arasındaki farkı gösteren bir kanıt olmamasına rağmen yazarlar, özellikle brakiterapi sonrası artmış yapışıklıklara bağlı olarak kurtarma prostatektominin daha zor ve cerrahi açıdan komplike olduğunu belirtmektedir (Gotto ve ark. 2010).

5 Kurtarma Prostatektomisinin Onkolojik Sonuçları

Kurtarma radikal prostatektomisi teknik olarak zorlayıcı olduğundan sonuçları optimize etmek üzere deneyimli cerrahlara ihtiyaç duyulmaktadır. Dolayısıyla, çok az merkez kurtarma radikal prostatektomisi bildirmiştir. En geniş hasta sayısına sahip çalışma yeni yayınlanan ve yüksek hacimli merkezlerin oluşturduğu çok merkezli ortak bir çalışma projesidir (Chade ve ark. 2011). Kurtarma prostatektomisi derlemesinde medyan takip 18-84 ay arasında değişmektedir ki bu, çalışmalar arasında onkolojik sonuçlar bakımından, uzun takip süresi olanlarda daha kötü biyokimyasal kontrol oranları gibi, geniş değişkenliklerin olmasını açıklayabilir. Bu nedenle, önemli analizler sadece uzun takip süreleri olan çalışmalarla kısıtlı olmadır (Chade ve ark. 2012). Yayınlanmış kurtarma prostatektomisi çalışmalarının hiçbiri eksternal radyoterapi veya brakiterapi sonrası kurtarma prostatektomisini ya da farklı radyoterapi teknikleri (üç boyutlu konformal radyoterapi veya yoğunluk ayarlı radyoterapi) veya dozları arasında onkolojik sonuç farklılıklarını çalışmamıştır (Chade ve ark. 2012).

Tablo 1 bazı geniş kurtarma prostatektomisi serilerindeki spesimen özelliklerini özetlemektedir. Cerrahi sınır pozitifliği %11-36 arasında değişmektedir. Patolojik olarak organa sınırlı hastalık çalışmaların %25-71'inde bildirilmiştir. Lenf nodu diseksiyonu çalışmalarda nadiren bildirilmiş ve farklı merkezler arasında standardize edilmemiştir. Pelvik lenf nodu diseksiyonunun kanser-spesifik sağkalım üzerine etkisi de yine hiçbir çalışmada değerlendirilememiştir.

Pek çok kurtarma prostatektomisi serisinde 5-yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranları tipik olarak %50-60 arasında değişmektedir. Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım 10 yılda %37-47 arasındadır. Biyokimyasal progresyonsuz sağkalım tanımı neredeyse her çalışmada farklı yapılmıştır. Tablo 2 bazı geniş kurtarma prostatektomisi serilerindeki onkolojik sonuçları özetlemektedir. Tek merkez serilerde (Bianco ve ark. 2005; Ward ve ark. 2005; Sanderson ve ark. 2006), 10-yılda kanser spesifik sağkalım olasılığı %65-77 arasında bildirilirken çok merkezli ortak bir çalışmada (Chade ve ark. 2011) bu oran %83 olarak belirtilmiştir. Genel sağkalım 10 yılda %54 ile 89 arasında değişmektedir (Chade ve ark. 2012).

Mayo Klinik ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi/Baylor Medikal Merkezi serisinde, kurtarma prostatektomisi sırasında PSA< 10 ng/ml olan hastaların PSA≥10 ng/ml olanlara kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşük PSA başarısızlık oranına sahip oldukları gösterilmiştir (Bianco ve ark. 2005, Ward ve ark. 2005).

Onkolojik sonuçlar kurtarma sistoprostatektomisi olan hastalarda kurtarma prostatektomisi olanlara kıyasla daha kötüdür ve 5-yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım oranları Mayo Klinik serisinde sırasıyla %19'a %63 iken, Wayne State serisinde %30'a %50 olarak bildirilmiştir (Ward ve ark.2005; Gheiler ve ark. 1998).

Tablo 1 Açık kurtarma prostatektomisi serilerinde Spesimen özellikleri

Seri	Hasta sayısı	PSA (ng/ml)	pT2 (%)	≥pT3 (%)	pT3b (%)	PSM (%)	Gleason skoru			Lenf nodu metastazı (%)
							≤6	7	≥8	
Multicenter (Chade et al. 2011)	404	4.5	45	53	30	25	14	37	24	16
MSKCC/Baylor (Bianco et al. 2005)	100	5.9	35	23	33	21	17	62	13	9
Mayo Clinic (Ward et al. 2005)	121	8.5	N/A	61	N/A	21	14	59	27	N/A
USC (Sanderson et al. 2006)	51	8.0	25	59	N/A	36	20	36	44	16
Aachen (Heidenreich et al. 2010)	45	7.8	71	11	18	11	33	47	20	20
Wayne State (Gheiler et al. 1998)	38	14	39	61	29	13	N/A	N/A	N/A	16
Rome (Leonardo et al. 2009)	32	2.3	53	47	N/A	34	38	N/A	N/A	0

PSM,: cerrahi sınır pozitifliği, N/A: mevcut değil

Tablo 2 Açık kurtarma prostatektomisi serilerinde Onkolojik sonuçlar

Seri	Hasta sayısı	Takip (Yıl)	PSA >10 ng/ml (%)	RP'ye kadar geçen süre (ay)	pT2 (%)	Hastalıksız oran		Kanser spesifik sağkalım	
						5-yıllık	10-yıllık	5-yıllık	10-yıllık
Multicenter (Chade et al. 2011)	404	4.4	N/A	41	45	48	37	92	83
MSKCC/Baylor (Bianco et al. 2005)	100	5	29	40	39	65	43	93	73
Mayo Clinic (Ward et al. 2005)	138	6.4	29	40	39	65	43	90	77
USC (Sanderson et al. 2006)	51	7.2	36	62	25	47	47	85	65
Aachen (Heidenreich et al. 2010)	55	1.9	47.3	32	73.3	87 (2 yıllık)	N/A	N/A	N/A
Wayne State (Gheiler et al. 1998)	40	3	48	58	43	47	N/A	N/A	N/A
Rome (Leonardo et al. 2009)	32	2.9	N/A	31	53	75 (35 ay)	N/A	N/A	N/A

RP: radikal prostatektomi, N/A: mevcut değil

Kurtarma prostatektomisi öncesi neoadjuvan androjen baskılama tedavisi nadiren bildirilmiş ya da hastalar karışık gruplar içerisinde analiz edilmişlerdir. Kurtarma prostatektomisi düzeninde neoadjuvan androjen baskılama tedavisini destekleyecek prospektif veri yoktur. Mayo Klinik ve Hollanda Kanser Enstitüsü serilerindeki retrospektif veriler neoadjuvan androjen baskılama ile cerrahi sınır pozitifliği veya onkolojik sonuçlarda iyileşme gösteremeyiştir ancak daha ileri evre hastaların androjen baskılama tedavisi için seçilmiş olmasına bağlı olarak tedavi başarısını gölgelemiş olabilir (Ward ve ark. 2005; van derPoel ve ark. 2007).

Tablo 3 Açık kurtarma prostatektomisi serilerinde cerrahi komplikasyonlar

Seri	Yıl	Hasta sayısı	Perioperatif komplikasyon (%)	Rektal hasar (ay)	Üriner inkontinans (%)	Anastomoz darlığı (%)
MSKCC (Stephenson et al. 2004)	1993-2003	60	13	2	32	32
Mayo Clinic (Ward et al. 2005)	1990-2000	89	27	3	44	23
USC (Sanderson et al. 2006)	1983-2002	51	N/A	2	27	41
Aachen (Heidenreich et al. 2010)	2004-2008	55	27.3	3.6	20	10.9
Wayne State (Gheiler et al. 1998)	1992-1997	30	17	3	50	17
Rome (Leonardo et al. 2009)	2001-2004	32	N/A	0	16	12.5

N/A: mevcut değil

Tablo 4 Açık kurtarma prostatektomisi serilerinde fonksiyonel sonuçlar

Seri	Hasta sayısı	Kontinans		Erektil fonksiyonun korunması	
		0-1 hasta bezi (%)	0 Hasta bezi (%)		+PDE5-Is
MSKCC (Stephenson et al. 2004)	100	68	39	%45	N/A
Aachen (Heidenreich et al. 2010)	55	80	68	4/15	10/15
Rome (Leonardo et al. 2009)	32	84	22	N/A	%9

PDE5-IS: PDE-5 inhibitörleri, N/A: mevcut değil

6 Kurtarma Prostatektomisinin Cerrahi Komplikasyonları

Kurtarma prostatektomisi, çoğu hastanın nüks edeceği ve işlemle ilişkili cerrahi morbidite korkusuna bağlı eski inanışlar nedeniyle radyo-rekürren prostat kanserinin tedavisinde geniş kabul görmüş bir yaklaşım değildir. Radyoterapiye bağlı sistit, fibroz ve doku plan obliterasyonu, rektal hasar, anastomoz tıkanıklığı ve üriner inkontinans gibi ciddi komplikasyonlara yol açan faktörlerdir. MSKCC erken deneyiminde, cerrahlar %58'lik inkontinans oranı ve %33'lük bir majör komplikasyon oranı (%15'lik rektal hasar dahil) bildirmişlerdir (Rogers ve ark. 1995). Bu komplikasyonlar mesane, prostat ve rektum arasındaki yaygın fibrozla ilişkilidir. Açık kurtarma prostatektomisi serilerinde, rektal hasar %0-3.6 oranında gelişirken, anastomoz darlığı %12.5-41 arasında değişmektedir (Tablo 3). Majör komplikasyonlar (Clavien 3-5) hastaların %0-25'inde gelişirken tahmini kan kaybı 119-1000 ml arasında olmuştur. Erken serilerde bildirilen, lokal ileri ve zorlayıcı işlemlerden dolayı yüksek kan kaybı dışında çoğu yazar merkezlerinde kan transfüzyonu oranlarının standart radikal prostatektomi işlemiyle benzer olduğunu bildirmektedirler (Chade ve ar. 2012).

7 Kurtarma Prostatektomisinin Fonksiyonel Sonuçları

Kurtarma prostatektomisiyle kür olasılığının muhtemel toksisite riskine karşı tartılması gerekir. Postoperatif cinsel ve üriner disfonksiyon gelişimi, tümör yükünün önemli olmadığı durumlarda yaşam kalitesini korumak amacıyla ana engeli temsil etmektedir. Operasyon lojunda radyoterapiye bağlı değişikliklerin neden olduğu fibrozis ve diseksiyon için kullanılan doku planlarının silinmesinden dolayı bu riskler kurtarma prostatektomisi düzeninde de novo koşullara kıyasla daha yüksektir. Açık kurtarma prostatek-

tomisi serilerinde üriner kontinans oranları %22-68 aralığında tanımlanmıştır (Tablo 4). Daha iyi hasta seçimi, daha az pelvik fibrozis ve cerrahi teknik ilerlemelerine rağmen kontinans oranlarının değişmemiş olması radyasyona bağlı sifinkter disfonksiyonuyla kısmen açıklanabilir (Kimura ve ark. 2010). Geçmişte, erektil disfonksiyonun kurtarma prostatektomisinin kaçınılmaz bir sonucu olduğu düşünülmekteydi. Ancak, preoperatif iyi erektil fonksiyonu olan seçilmiş hastalarda kavernöz sinir koruması uygulanabilirdir ve bilateral sinir koruyucu kurtarma prostatektomisi sonrası erektil fonksiyon iyileşmesi mümkündür (Masterson ve ark. 2005)

Kaynaklar

Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR (2008) Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. Cancer 112(2):307–314. doi:10.1002/cncr.23161

Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA (2005) Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(2):448–453. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.049

Carson CC 3rd, Zincke H, Utz DC, Cupps RE, Farrow GM (1980) Radical prostatectomy after radiotherapy for prostatic cancer. J Urol 124(2):237–239

Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, van Poppel H, Scardino PT, Shariat SF (2012) Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol 61(5):961–971. doi:10.1016/j.eururo.2012.01.022

Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, Briganti A, Montorsi F, van der Poel HG, Van Poppel H, Joniau S, Godoy G, Hurtado-Coll A, Gleave ME, Dall'Oglio M, Srougi M, Scardino PT, Eastham JA (2011) Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. Eur Urol 60(2):205–210. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.011

de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ (2003) 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. Eur Urol 44(1):32–38 (discussion 38–39)

Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr (1998) Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. Urology 51(5):789–795

Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F (2010) Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. J Urol 184(1):136–142. doi:10.1016/j.juro.2010.03.031

Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D (2010) Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. Eur Urol 57(3):437–443. doi:10.1016/j.eururo.2009.02.041

Jadvar H, Alavi A (2009) Role of imaging in prostate cancer. PET clinics 4(2):135–138. doi:10.1016/j.cpet.2009.05.003

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61(2):69–90. doi:10.3322/caac.20107

Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, Mayes JM, Satoh T, Polascik TJ (2010) Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. BJU international 105(2):191–201. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08715.x

Leonardo C, Simone G, Papalia R, Franco G, Guaglianone S, Gallucci M (2009) Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. Int J Urol Official J Jpn Urol Assoc 16(6):584–586. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02209.x

Masterson TA, Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA (2005) Recovery of erectile function after salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. Urology 66(3):623–626. doi:10.1016/j.urology.2005.04.002

Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, Enke CA, George D, Horwitz EM, Huben RP, Kantoff P, Kawachi M, Kuettel M, Lange PH, Macvicar G, Plimack ER, Pow-Sang JM, Roach M 3rd, Rohren E, Roth BJ, Shrieve DC, Smith MR, Srinivas S, Twardowski P, Walsh PC (2010) NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Comprehensive Cancer Netw JNCCN 8(2):162–200

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 59(4):572–583. doi:10.1016/j.eururo.2011.01.025

Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW (2007) Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer 110(7):1417–1428. doi:10.1002/cncr.22941

Pontes JE, Montie J, Klein E, Huben R (1993) Salvage surgery for radiation failure in prostate cancer. Cancer 71(3 Suppl):976–980

Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H (2006) Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(4):965–974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029

Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, Wheeler TM, Scardino PT (1995) Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. J Urol 153(1):104–110. doi:10.1097/00005392-199501000-00037

Sanderson KM, Penson DF, Cai J, Groshen S, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG (2006) Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. J Urol 176(5):2025–2031 (discussion 2031–2022). doi:10.1016/j.juro.2006.07.075

Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA (2004) Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol 172(6 Pt 1):2239–2243

van der Poel HG, Beetsma DB, van Boven H, Horenblas S (2007) Perineal salvage prostatectomy for radiation resistant prostate cancer. Eur Urol 51(6):1565–1571 (discussion 1572). doi:10.1016/j.eururo.2006.08.011

Walsh PC (1998) Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. J Urol 160(6 Pt 2):2418–2424

Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H (2005) Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. J Urol 173(4):1156–1160. doi:10.1097/01.ju.0000155534.54711.60

Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA (2002) High-dose intensity

modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(5):1111–1116

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA J Am Med Assoc 294(10):1233–1239. doi:10.1001/jama.294.10.1233

Zincke H (1992) Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. J Urol 147(3 Pt 2):894–899

Bölüm VIII

Proton ve Ağır İyon Kullanımı

Prostat Kanseri için Proton Terapisi: Teknolojik ve Klinik Yönler

Ralf A. Schneider

İçindekiler

1 Giriş 263

2 Proton Tedavisinin (PT) Gelişimi 264

3 Protonların Fiziksel Özellikleri 264

4 Protonların Radyo-Biyolojik Etkinliği (RBE) 264

5 Teknolojik Yenilikler 266

6 Prostat Kanseri için PT'nin Gelişim Evreleri 268
6.1 Evre I: Güvenlik, Yapılabilirlik 268
6.2 Evre II: Rutin Klinik Kullanıma Giriş 269
6.3 Evre III: Durgunluk 269
6.4 Evre IV: Klinik Araştırmaların Yeniden Doğuşu 269

7 Biyolojik Hedef Alma 270

8 Pelvik ve Abdominal Proton Radyoterapisi 271
8.1 Klinik Öncesi Veriler 271
8.2 Abdomende ve Pelviste Protonların Potansiyel Kazan-Kazan Durumu 272
8.3 Pelvik Lenf Nodlarına Uygulanan Yenilikçi Doz Artırımı 273

9 Proton Radyoterapisi ve Sekonder Maligniteler 273

10 Prostat Kanseri için PT'nin Anlamlılığı 274

11 Özet 274

Kaynaklar 275

R. A. Schneider (✉)
Proton Terapisi Merkezi, Paul Scherrer Enstitüsü, Villigen, İsviçre
eposta: ralf.Schneider@psi.ch

Özet

Proton tedavisi (PBT) radyasyon onkolojisi alanında yeni bir teknolojidir. Bugüne kadar, düşük ila orta derecede prostat kanseri olan hastalar proton tedavisi alan hastaların en büyük kısmını oluşturmuşlardır. Bu hasta grubu, beklenen düşük toksisite ve yüksek tümör kontrol oranları nedeniyle özel öneme sahiptir. Bununla birlikte, diğer radyasyon modalitelerine kıyasla proton tedavisinin yararını kanıtlayan yayınlanmış hiçbir veri yoktur. Dolayısıyla, tedaviden sonra yaşam kalitesi değerlendirmesini de içeren foton radyasyonunu (RT) PBT ile karşılaştıran prospektif randomize faz III çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer taraftan, PBT özellikle beklenen yaşam süresi uzun olan daha genç hastalarda pelvik lenf nodu ışınlamasına ihtiyaç duyulan ilerlemiş prostat kanseri için diğer radyasyon tekniklerinden üstün olabilir. Ayrıca, bu prostat kanseri hastası alt grubu içinde, RT ve PBT'yi karşılaştıran prospektif randomize faz III araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genelde modern radyasyon onkolojisi çerçeve çalışması dahilinde PBT'nin anlamlılığı tedavi edilen hastalara ait bilimsel verilerin toplanmasına bağlı olacaktır. Daha hızlı ışın uygulamasıyla daha küçük ve daha az maliyetli tesis düzenlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Radyasyon terapisinde protonların kalıcı olarak uygulanması ayrıca sağlık hizmeti sistemlerinin sunduğu maddi kaynaklara da bağlı olacaktır. Bu, nihayetinde çoğu ülkede politik bir tartışma konusu olacaktır.

1 Giriş

Proton radyasyon terapisi (PT) onkoloji alanında yüksek teknolojili tıpta giderek önem kazanan bir unsur haline gelmiştir. Global pazarda az sayıda firmaher şey dahil paketlerle 100 milyon dolara PT imkanı sunmaktadır. Bu projelerin geri ödemesinin gerçekleştirilmesi için kısa dönem tedaviler alan çok sayıda hasta gerekmektedir. Planlanan terapi hacimlerinin yanı sıra tümörün yerleşimi ve boyutu nedeniyle, prostat kanserinde düşük şiddetli yan etki insidans oranlarına sahip hız-

lı tedavi umudu mümkün olabilir. Dolayısıyla, prostat kanseri hastaları her geçen gün daha fazla belirlenmiş tedavi modaliteleri yerine PT geçirmek istemektedirler. PROton ismi bile X ışını tedavisine kıyasla pozitif çağrışım yapmaktadır. Birçok hasta herhangi bir yan etkisi olmayan bir tedavi seçeneği olarak PT'yi beklemektedir.

Diğer taraftan, yakın zaman önce, lokalize prostat kanserinde yoğunluk ayarlı radyasyon, proton veya konformal radyasyon tedavilerinin morbidite ve hastalık kontrolünü karşılaştıran ilk yayın yayınlanmıştır. PT'ye kıyasla IMRT daha az gastrointestinal morbidite ile ilişkilendirilmiştir (Sheets ve ark.2012).

Çalışmanın ana sorunu Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) adlı Medicare bağlantılı veritabanına dayalı olarak 685 PT hastasını içeren tek kuruma ait bir veritabanı ile çok merkezli 9437 hastalık bir IMRT veritabanının eğilim skoru eşleştirmesinden sonra bir karşılaştırmanın yapılması olmuştur. Sonuçlar, prospektif PT çalışmaları da dahil olmak üzere çeşitli hastalardaki hastalara ait takip verileri ile uyumlu bulunmamıştır (bkz. aşağı).

Bununla birlikte, radyasyon onkolojisi tedavilerikapsamında, prostat kanseri için PT'ye ait bilimsel kanıtlar, özellikle ABD'deki saygın üniversite bazlı PT ünitelerinde bile, tedavi edilen hastaların %70'e varan bir kısmının düşük riskli prostat kanserleri için tedavi alıyor olması açısından sorgulanmalıdır. Bu bölümde, prostat kanseri için PT'de teknolojik ve klinik yönlerin kısa ancak kapsamlı bir özeti sunulmaktadır.

2 Proton Radyoterapisinin (PT) Gelişimi

PT'de kullanılan temel teknoloji, 1950'lerden beri iyi bilinmekte ve kullanılmaktadır. Buna bağlı olarak, bu yöntem doğrusal hızlandırıcılar ile foton radyoterapisi (RT) kadar eskidir. Ancak, hedeflerinin ve dozlarının doğrulanmasındaki belirsizliğin yanı sıra teknolojik açıdan karmaşık olması nedeniyle, PT az sayıda hastanın tedavi edildiği az sayıda araştırma merkezi ile sınırlı kalmıştır. Yalnızca ilk bilgisayarlı tomografi verilerine dayalı 3 boyutlu planlama sistemlerinin geliştirilmesiyle, bir hastada bir proton ışınının tam olarak hesaplanması PT için gerçekleştirilebilmiştir. Bu, tümörde daha iyi bir doz dağılımının sağlanmasını ve çevre normal dokulara daha az radyasyon dozunun uygulanmasını sağlayan fiziksel özelliklerinin kullanılmasıyla, modern PT'nin başlangıcı olmuştur. Boston'daki Harvard Cyclotron (HCL) araştırma merkezi 1970'lerin ortalarında BT planlamasını kullanan ilk PT merkezi olmuştur. Tablo 1'de 2013 yılı sonunda dünya çapında tedavi edilen hastalar özetlenmektedir.Partikül terapisi ile dünya genelinde tedavi edilen 108.066 hasta arasında, proton terapisi 95.325 hastaya (%88,2) ve karbon iyonu terapisi 12.741 hastaya (%11,8) uygulanmıştır (Tablo 1). Tüm üniteler hesaba katıldığında (faaliyetini sürdüren ve sürdürmeyen), bu sayılar 105.631'i (%86,3) protonlarla ve 16.768'i C iyonları veya diğer ağır iyonlar ile (%13,7) tedavi edilmek üzere 122.399 hastaya (toplam) artmaktadır (PTCOG websitesinde sık sık güncellenmektedir). Buna bağlı olarak, büyük bir hasta serisi proton terapisi ile tedavi edilirken, C iyonları ile tedavi hala deney aşamasında kabul edilebilir. Proton radyoterapisi uzun yıllardır mevcut olmasına karşın, yakın zaman öncesine kadar, dünya çapında yaklaşık 20 adet olmak üzere nispeten az sayıda merkezde uygulanmıştır. Proton tedavisinin fiziksel, biyolojik ve klinik yönlerine ilişkin kapsamlı araştırmaların yanı sıra protonlarla elde edilen klinik deneyimin artması radyasyon onkologları arasında proton tedavisinin daha fazla kabul görmesine yol açmış ve bu yönteme olan ilgiyi artırmıştır. Şu anda dünya çapında birçok proton tedavisinintesisi kurulmakta ve planlanmaktadır. Protonlar ile tedavi edilen hasta sayısı yakın gelecekte önemli oranda artacaktır.

Günümüzde, protonlar normal doku radyasyon maruziyetinin asgariye indirilmesinin son derece önemli olduğu pediyatrik hastalardaki malignitelerin yanı sıra torasik göğüs duvarını etkileyen sarkomalar da dahil olmak üzere kafa kaidesi bölgesi veya spinal aks boyunca olduğu gibi tedavisi zor bölgelerdeki tümörlere yönelik kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir. Sonuç analizleri, çok tatmin edici tümör kontrol oranları ve aynı zamanda, düşük bir radyasyonla indüklenen toksisite insidansı göstermektedir (Hug ve Slater 2000; DeLaney ve ark.2009; Rutz ve ark.2008).

3 Protonların Fiziksel Özellikleri

Belirli bir tümörde üstün bir doz birikimi sağlayabilmesi ve çevre normal dokulara daha az radyasyon dozu uygulanmasını sağlaması gibi fiziksel özelliklere sahip PT, doğal bir geometrik avantaj sağlamaktadır. Işının distal kenarında keskin doz düşüşünün yanı sıra daha düşük giriş dozları fotonlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek uyumluluk sağlamaktadır. Proton ışınının ana dezavantajı, özellikle tedavi sırasında fraksiyonlar arasında ve fraksiyon içinde değişiklikler olması halinde farklı yoğunluklarda dokuları tedavi ederken ortaya çıkan belirsizlikler ve daha kötü lateral doz düşüşüdür (Şekil 1).

4 Protonların Radyo-Biyolojik Etkinliği (RBE)

Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu'nun (ICRU) raporuna göre 78 (ICRU 2007), protonların radyobiyolojik etkinliği (RBE) fotonların RBE'i ile benzerdir. Fiziksel doz olarak ifade edilen doz birimleri protonlar lehine yaklaşık %10 oranında bir farka sahiptir (Paganetti ve ark.2002). Fotonlara kıyasla genelde sabit olan 1.1'lik RBE proton ışınının bir avantajıdır. Bununla birlikte, proton ışınının distal kenarında daha yüksek RBE tahmin edilmelidir. Ayrıca, doğrusal enerji transferinin (LET) yoğunluğu RBE'yi etkilemektedir (bkz. ayrıca aşağıdaki bölüm "Proton ve Ağır İyon Üstünlüğü için Kanıtlar Mevcuttur, Destekleyici Kanıtlar"). Benzer proton veya foton dozları tümörler üzerine benzer hücre öldürücü etkiye ve normal sağlıklı dokular üzerine benzer toksik etkilere sahip-

Tablo 1 Faaliyetini sürdüren tesisler için hasta istatistikleri (2013 yılı sonu): 95.326 proton tedavisi ve 12.741 karbon iyonu tedavisi

Ülke	Kim, nerede	Partikül	S/C/SCa Maks. enerji (MeV)	Işın yönleri	Tedavi başlangıcı	Tedavi edilen toplam hasta sayısı	Toplam tarih
Kanada	TRIUMF, Vancouver	p	C 72	1 yatay	1995	175	Aralık 2013
Çek Cumhuriyeti	PTC Çek C.., Prag	p	C 230	3 gantri, 1 yatay	2012	140	Aralık 2013
Çin	WPTC, Wanjie/Zibo	p	C 230	2 gantri, 1 yatay	2004	1.078	Aralık 2013
Çin	IMP-CAS, Lanzhou	C iyonu	S 400/u	1 yatay	2006	213	Aralık 2013
İngiltere	Clatterbridge	p	C 62	1 yatay	1989	2.446	Aralık 2013
Fransa	CAL, Nice	p	C165	1 yatay	1991	4.936	Aralık 2013
Fransa	CPO, Orsay	p	S 250	1 gantri, 2 yatay	1991	6.432	Aralık 2013
Almanya	HZB, Berlin	p	C 250	1 yatay	1998	2.312	Aralık 2013
Almanya	RPTC, Münih	p	C 250	4 gantri, 1 yatay	2009	1.811	Aralık 2013
Almanya	HIT, Heidelberg	p	S 250	2 yatay, 1 gantrib	2009, 2012	503	Aralık 2013
Almanya	HIT, Heidelberg	C iyonu	S 430/u	2 yatay, 1 gantrib	2009, 2012	1.368	Aralık 2013
Almanya	WPE, Essen	p	C 230	4 gantriesc, 1 yatay	2013	32	Aralık 2013
İtalya	INFN-LNS, Katanya	p	C 60	1 yatay	2002	350	Aralık 2013
İtalya	CNAO, Pavia	p	S 250	3 yatay, 1 dikey	2011	76	Aralık 2013
İtalya	CNAO, Pavia	C iyonu	S 480/u	3 yatay, 1 dikey	2012	105	Aralık 2013
Japonya	HIMAC, Chiba	C iyonu	S 800/u	yata.c, dikeyc	1994	8.073	Aralık 2013
Japonya	NCC, Kashiwa	p	C 235	2 gantriesc	1998	1.226	Mart 2013
Japonya	HIBMC, Hyogo	p	S 230	1 gantri	2001	4.223	Aralık 2013
Japonya	HIBMC, Hyogo	C iyonu	S 320/u	yatay, dikey	2002	1.935	Aralık 2013
Japonya	PMRC 2, Tsukuba	p	S 250	2 gantri	2001	2.967	Aralık 2013
Japonya	Shizuoka Kanser Merkezi	p	S 235	3 gantri, 1 yatay	2003	1.590	Aralık 2013
Japonya	STPTC, Koriyama-City	p	S 235	2 gantri, 1 yatay	2008	2.306	Aralık 2013
Japonya	GHMC, Gunma	C iyonu	S 400/u	3 yatay, 1 dikey	2010	985	Aralık 2013
Japonya	MPTRC, Ibusuki	p	S 250	3 gantri	2011	919	Aralık 2013
Japonya	Fukui Belediye Hastanesi PTC, Fukui City	p	S 235	2 gantri, 1 yatay	2011	428	Aralık 2013
Japonya	Nagoya PTC, Nagoya Şehri, Aichi	p	S 250	2 gantri, 1 yatay	2013	199	Aralık 2013
Japonya	SAGA-HIMAT, Tosu	C iyonu	S 400/u	3 yata, dikey 45 derece	2013	62	Aralık 2013
Polonya	IFJ PAN, Krakow	p	C 60	1 yatay	2011	39	Aralık 2013
Rusya	ITEP, Moskova	p	S 250	1 yatay	1969	4.320	Aralık 2013
Rusya	St. Petersburg	p	S 1000	1 yatay	1975	1.386	Aralık 2012
Rusya	JINR 2, Dubna	p	C 200d	1 yatay	1999	995	Aralık 2013
Güney Afrika	NRF—iThemba Labs	p	C 200	1 yatay	1993	521	Aralık 2013
Güney Kore	NCC, IIsan	p	C 230	2 gantri, 1 yatay	2007	1.158	Aralık 2013
İsveç	Uppsala	p	C 200	1 yatay	1989	1.356	Aralık 2013
İsviçre	PSI, Villigen	p	C 250	2 gantriese, 1 yatay	1984, 1996, 2013	7.045	Aralık 2013
ABD, CA	Loma Linda	p	S 250	3 gantri, 1 yatay	1990	17.829	Aralık 2013
ABD, CA	UCSF	p	C 60	1 yatay	1994	1.621	Aralık 2013
USA, MA	NPTC, MGH Boston	p	C 235	2 gantriesc, 1 yatay	2001	7.345	Aralık 2013
ABD, IN	IU Health PTC, Bloomington	p	C 200	2 gantriesc, 1 yatay	2004	1.927	Aralık 2013

(devam)

Tablo 1 (devamı)

Ülke	Kim, nerede	Partikül	S/C/SCa Maks. enerji (MeV)	Işın yönleri	Tedavi başlangıcı	Tedavi edilen toplam hasta sayısı	Toplam tarih
ABD, TX	MD Anderson Kanser Merkezi, Houston	p	S 250	3 gantriesc, 1 yatay	2006	4.746	Aralık 2013
ABD, FL	UFPTI, Jacksonville	p	C 230	3 gantri, 1 yatay	2006	5.085	Aralık 2013
ABD, OK	ProCure PTC, Oklahoma City	p	C 230	1 gantri, 1 yatay, 2 yatay/60 der.	2009	1.364	Aralık 2013
ABD, PA	UPenn, Philadelphia	p	C 230	4 gantri, 1 yatay	2010	1.744	Aralık 2013
ABD, IL	CDH Proton Merkezi, Warrenville	p	C 230	1 gantri, 1 yatay, 2 yatay/60 der.	2010	1.329	Aralık 2013
ABD, VA	HUPTI, Hampton	p	C 230	4 gantri, 1 yatay	2010	767	Aralık 2013
ABD, NY	ProCure Proton Terapi Merkezi, New Jersey	p	C 230	4 gantri	2012	512	Aralık 2013
ABD, WA	SCCA ProCure Proton Terapisi Merkezi, Seattle	p	C 230	4 gantri	2013	86	Aralık 2013
ABD, MO	S. Lee Kling PTC, Barnes Jewish Hastanesi, St. Louis	p	SC 250	1 gantri	2013	1	Aralık 2013
ABD, CA	Scripps Proton Terapisi Merkezi, San Diego	p	C 250	3 gantri, 2 yatay	2014	1	Şubat 2014

Faaliyet halindeki partikül terapisi tesisleri: Teknik ekipman ve hasta istatistiklerine ilişkin bilgiler. Son güncelleme: 24 Mart 2014

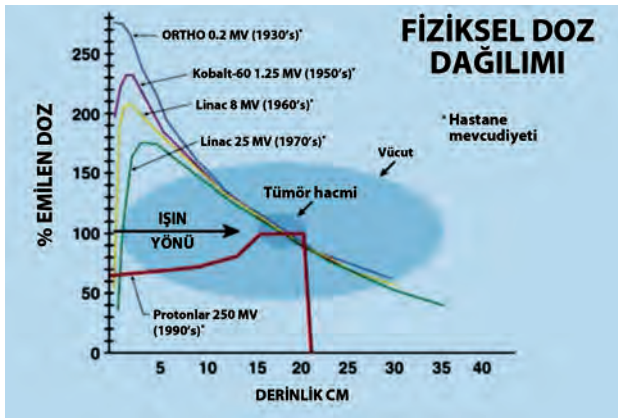
[a] S/C/SC = Senkroton (S) veya Siklotron (C) veya SenkroSiklotron (SC)

[b] Işın taramasıyla

[c] Yaygın ışın ve ışın taramasıyla

[d] Bozunmuş ışın

[e] Işın taramasıyla, 1996'dan beri Gantri 1, 2013'ten beri Gantri 2



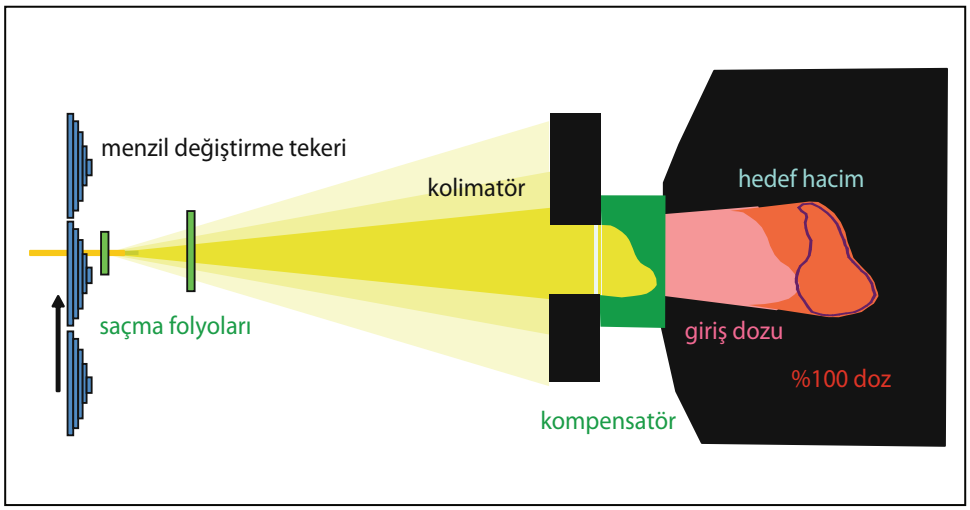
Şekil 1 Farklı ışın özelliklerinin doz dağılımı

tir (Paganetti ve ark. 2004). Bu, tedavi planlama süreci boyunca uygulanan dozlara kıyasla beklenen toksisitelerin kusursuz şekilde hesaplanmasını sağlamaktadır. RT'de belirlenmiş tolerans dozları genelde PT'ye aktarılabilir. Proton tedavilerine ilişkin tüm mevcut yayınlar bunu doğrulamıştır. Hiçbir yayın beklenmedik akut veya geç toksisite sorunu ortaya koymamıştır. Tanımlanan tüm geç toksisite insidansları proton kullanımından ziyade yüksek doz arttırımı ile ilgili bulunmuştur. Başlangıçtaki fiziksel doz dağılımı ve etkinlik konsepti klinik bulgular ile gündeme taşınmamıştır. Bununla birlikte, protonlar ve fotonları karşılaştıran hiçbir Faz III araştırma yoktur. Çoğu proton radyoterapisi verisi yalnızca birkaç endikasyon için retrospektif incelemelere dayanmaktadır ve veriler tek merkez deneyimlerini içeren faz I/II araştırmalardan köken almaktadır. Birden fazlamerkez işbirliği çok sınırlı olmuştur.

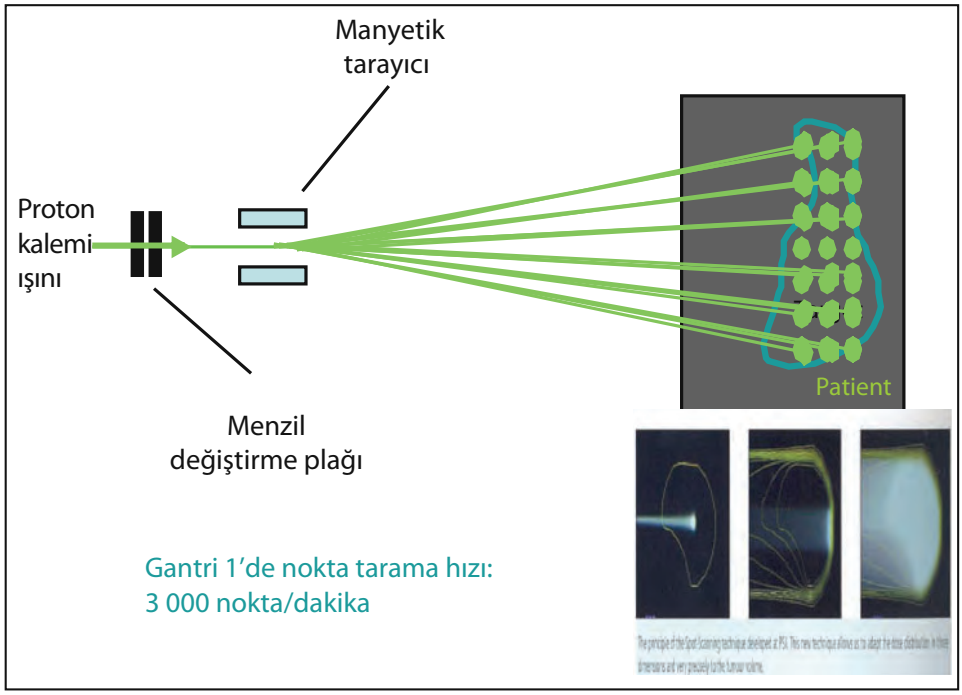
5 Teknolojik Yenilikler

Yaygın pasif sapma sistemlerinin yerini (Şekil 2) orta vadede geliştirilmekte olan tarama sistemleri alacaktır. Çoğu satıcının faaliyetleri bu yönde sürmektedir. Nokta taramaya dayalı PT ilk kez Paul Scherrer Enstitüsü (PSI) tarafından kullanılmıştır ve 1996 yılından beri rutin klinik kullanımdadır. Şu anda, PSI uzun dönem deneyime sahip tek merkez olmayı sürdürmektedir (Şekil 3).

Nokta tarama, kusursuz doz dağılımı ve yoğunluk ayarlı proton tedavisi(IMPT) kullanımını planlayabilme imkanıolabilmesi nedeniyle tercih edilen teknoloji olacaktır (Şekil 4). IMPT, nokta tarama teknolojisi ile çalışırken çeşitli belirsizliklerin hesaba katılması gerektiğin-



Şekil 2 Saçılmış proton radyasyon terapisi tekniği



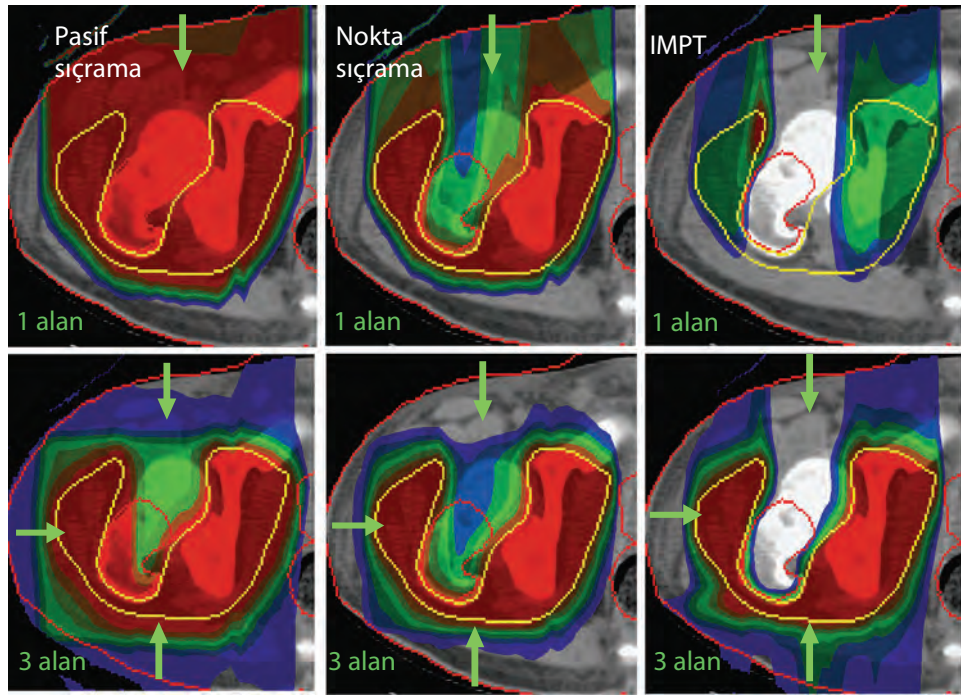
Şekil 3 Nokta tarama tekniği: Paul Scherrer Enstitüsü (PSI) tarafından geliştirilmiştir ve 1996'dan beri klinik alanda uygulanmaktadır

den, dozun güvenle uygulanabileceği durumlarda hasta tedavilerindePSI'derutinde kullanılmaktadır. Özellikle, hasta veya hedef hareketleri karşısında daha az sağlamlık gösterdiğinin iyi bilinmesinin yanında, yenilikçi IMPT sınırlarına henüz ulaşılmamıştır. Tedavi hacimlerindeki yoğunluk belirsizliklerinin yanı sıra IMPT planlarının sağlamlığı azalabilir (Lomax 2008a, b). Halihazırda bir zorluk yaratan nokta taraması ile hareketli hedeflerin tedavi edilmesi için, bu olgularda IMPT'nin nasıl kullanılacağı önümüzdeki yıllarda en ilginç ve önemli bilimsel projelerden biri olacaktır.

Daha hızlı tarama teknikleri birden fazla hedefe tekrar boyama uygulanmasına imkan verecektir (PSI'de Gantri 2). Bu, 1 ve 2 cm/ms'lik hızlarda hızlı bir çift manyetik taramayı, ışın çizgisi ile hızlı dinamik enerji değişimlerini ve gantriden önce bozucuyu (proton menzilinde 5 mm'lik değişiklikler için 100 ms) ifade etmektedir. Doz boyama için iyon kaynağında yoğunluk ayarı potansiyeli gibi Gantri 2'deki ışın analizleri de ümit vaat etmektedir. Hızlı hedef tekrar boyaması tüm durumlarda konformal tarama ile hareketli tümörlerin tedavi edilmesine imkan tanıyabilir.

Ağızlıkta(Nozzle) ışın-göz-görüş (BEV) x ışını görüntülerinin yanı sıra çok yapraklı kolimatörler, yerleştirme için oda içi BT ve 4 boyutlu görüntüler gibi diğer teknolojik yenilikler, özellikle hareket eden hedefleri tedavi ederken kesinlik ve kalite güvencesini artıracak ve yeni tesis düzenlerinde uygulanacaktır.

Ağızlıklar, tüm enerjilerde küçük tarama ışını boyutunu korumak amacıyla (100-230 MeV arasında (3–4 mm sigma) ışında minimum düzeyde materyal ile tasarlana-



Şekil 4 Proton tedavisi uygulaması; karşılaştırılan üç proton tedavisi "düzeyi" (PSI 2001)

caktır. Ağızlık, izomerkezde ağızlık ile hasta arasındaki hava boşluğunun azaltılması için uzunlamasına hareket ettirilebilir. Bu, ağızlık üzerine kolimatörleri ve kompensatörleri monte etme seçeneği sunacaktır. En ileri yoğunluk ayarlı proton tedavisiniuygulayabilen bir sistemi içeren saçma tekniğinin simülasyonu bile mümkün olacaktır (Gantri 2, PSI).

Beklenen hasta gruplarına bağlı olarak, gantri düzenleri özellikle 1-2 tedavi odasına sahip daha küçük merkezler için PT'de altın standart olacaktır. Sabit ışın odaları, tedavilerin prostat kanseri gibi durumlara odaklanması halinde opsiyonel bir teknik olabilir. Bununla birlikte, herhangi bir yönden supin konumda yerleştirilmiş hastaya ışın uygulama özgürlüğü önemli olacaktır. Satıcılar tarafından sabit zeminde herhangi bir zamanda hasta masasına iyi erişim sunulmalıdır.

Son olarak, proton tedavisimerkezlerinin yayılması için lider firmalarda küçük tedavi birimleri geliştirilmektedir. Çeşitli radyasyon onkolojisi merkezleri yalnızca maddi kaynak sıkıntısı çekmekle kalmayıp, aynı zamanda siklotron veya senkrotron ve ışın hattına sahip büyük bir tesis için alan sıkıntısı da yaşamaktadır. Kompakt sistemler mevcut ekipmana 1-2 tedavi odası ekleme seçeneği sunacaktır. Birçok firma bu spesifikasyonlar üzerinde çalışmaktadır. İlk tedaviler yakın gelecekte beklenmektedir. Işının kalitesinin yanı sıra ışın uygulaması işlemi ve verilmesi halihazırda kullanılan teknolojiler ile karşılaştırılmalıdır. Diğer taraftan, bir tesis için ideal tasarım henüz yaratılmamıştır. Müşteriler yeni teknolojik çözümleri test eden kişiler olmaya devam edecektir. Çok fazla para harcamadan en iyi tesis düzenine karar verilmesi kolay olmayacaktır çünkü bir proton terapisi tesisinin beklenen yaşam süresi 25-30 yıl olarak hesaplanmaktadır.

6 Prostat Kanseri için PT'nin Gelişim Evreleri

6.1 Evre I: Güvenlik, Yapılabilirlik

Prostat kanseri için PT'ye ilişkin ilk bilimsel değerlendirme Harvard Cyclotron'da yapılmıştır. Shipley ve ark. (1995) Boston'daki Massachusetts Genel Hastanesi'nde (MGH) prospektif bir doz arttırımı çalışması başlatmışlardır. Kol A ve B'ye 4 alanlı kutu tekniğiyle 62,7 Gy'lik toplam dozlarla foton RT'si verilmiştir. B koluna randomize edilen hastalar ayrıca toplamda 75,6 Gy'lik doz olacak şekilde ek bir perineal PT takviyesi almıştır.

Doz arttırımı kolu PT için tek yenilikçi konsept olmayıp, aynı zamanda RT için de yenilik arz etmiştir çünkü 70 Gy fazla uygulanan harici ışın dozları araştırma başlangıcında yaygın olarak uygulanmamıştır. Çalışmanın dezavantajlarından biri 1982 ile 1995 yılları arasında toplamda 202 hasta gibi az bir rakamın kaydedildiği uzun kayıt süresi olmuştur. Uzun kayıt dönemine bağlı olarak düşük doz düzeyinin uygulandığı kol bildirim zamanında halihazırda geçerliliğini yitirmiştir ve yüksek doz uygulanan koldaki dozlar birçok foton merkezinde çoktan rutinde kabul görmüştür.

Bu kısıtlamalar dışında, sonuçlar yüksek doz grubunda biraz daha artmış düşük derecede rektal kanama oranlarıyla (esas olarak Gr. 1) (%34 ve %16), Gleason 8-10 skorlarına sahip hastalar için yüksek doz kolunda anlamlı olarak daha iyi bir lokal tümör kontrolü göstermiştir. Sağkalım oranları her iki grupta benzerlik göstermiştir. Çalışmanın pozitif bir etkisi ise, kısmi rektum duvarı toleransı farkındalığını artırması olmuştur (Hartford ve ark.1996; Benk ve ark.1993).

Dünya çapındaki ilk hastane bazlı PT tesisi 1992 yılında Loma Linda Üniversitesi Tıp Merkezi (LLUMC),

California'da, olmuştur. Özel öneme sahip bilimsel odak noktası ise, PT tedavisi alan hastaların%80'e varan oranda prostat kanseri tedavisi alan hastalar olmasıdır. Yaklaşık 20 yılda 15.000'den fazla hastanın tedavi edilmesiyle, LLUMC protonlar ile en fazla sayıda prostat kanseri hastası tedavi eden merkezdir. Bazı prostat çalışmaları LLUMC tarafından (eşzamanlı olarak) başlatılmıştır. Genelde, tüm prostat hastaları çalışma protokollerine göre tedavi edilmiştir.

İlk çalışmanın tasarımı 74-75 Gy'ye varan normofraksiyone dozları içeren bir protokol olmuştur (Slater ve ark. 2004). Toplamda, 1255 hasta kaydedilmiştir. Lokal tümör kontrol oranları PT'den önceki ilk PSA değerine bağlı olmuştur. Üçüncü derece toksisiteler hastaların yalnızca %0,3'ünde gözlenmiştir. Çalışma daha yüksek derecede toksisite oranlarının düşük insidanslarda gözlenmesiyle, 70 Gy'den(RBE) fazladozlarda prostata uygulanan homojen PT dozlarının uygulanabilirliğini ve güvenliliğini göstermiştir. Yayınlanan sonuçlar prostat kanseri için PT'ye ilişkin olarak hastalardan gelenbilgi taleplerinin artmasına neden olmuştur.

6.2 Evre II: Rutin Klinik Kullanıma Giriş

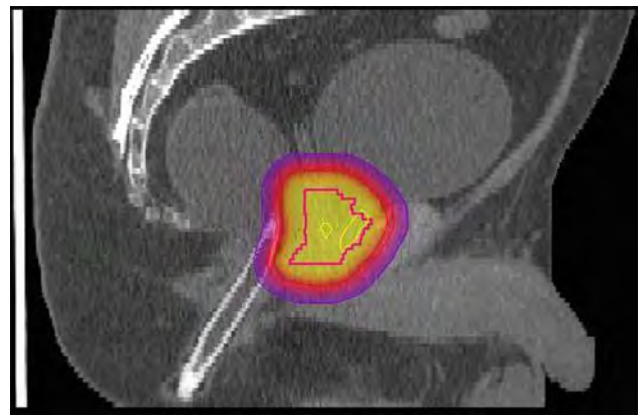
Randomize bir prospektif doz artırma çalışması MGH ile LLUMC'nin işbirliği ile ardından başlatılmıştır. Tüm hastalar için başlangıç tedavisi 50,4 GY'lik bir toplam dozda foton RT'si olmuş ve bunun ardından, 79,2 Gy'ye karşı 70,2 Gy'ye varan bir PT takviyesi yapılmıştır. T1b-T2b evresi olan yaklaşık 393 hasta 1996 ila 1999 yılları arasında çalışmaya kaydedilmiştir. 8,9 yıllık bir medyan takip süresinden sonra yapılan bir güncelleme her iki grupta yüksek derecede toksisite oranlarının yanı sıra genel sağkalım oranları için benzer sonuçlar göstermiş ancak düşük doz uygulanan kol için %67,6'ya karşı yüksek doz uygulanan kol için %83,3 oranında artmış biyokimyasal tümör kontrol oranları ortaya koymuştur (Zietman ve ark.2010).

6.3 Evre III: Durgunluk

Düşük riskli prostat kanseri hastasının tedavisine ilişkin olarak fotonlar ve protonlar arasında yapılan birçok tedavi planlama karşılaştırması yayınlanmıştır. Farklar esas olarak protonlar ile planlama aşamasında azalmış entegral dozlar olmuştur. Esas olarak PT ve IMRT hacimleri karşılaştırılmıştır (Trofimov ve ark.2007; Vargas ve ark.2008).

6.4 Evre IV: Klinik Araştırmaların Yeniden Doğuşu

ABD'de yakın zaman önce birçok çalışma başlatılmıştır. Örneğin, ProtonColloborative Group (PCG) protonlar için kontrollü çok merkezli araştırmalar organize etmeye çalışmıştır. İlk sonuçların önümüzdeki birkaç yılda elde edilmesi beklenmektedir.



Şekil 5 Prostatta doz dağılımı. Yan zıt ışın düzenlemesi, saçılmış proton ışınları, su dolu rektal kateter, LLUMC (Carl Rossi'nin izniyle)

6.4.1 Standart Fraksiyonasyon için Doz Artırma - Limitlerin Test Edilmesi

LLUMC ve MGH tarafından zıt yan ışınlar kullanılarak fraksiyon başına 2.0 Gy'de toplamda 82 Gy'lik doza (RBE) artırımla prospektif bir toksisite çalışması yaratılmıştır. Teknik nedenlerden dolayı, doz ayarı (IMPT) mümkün olmamıştır. İlk hacim arka kısım (5 mm) haricinde 10 mm'lik bir güvenlik marjı ile 50 Gy'ye kadar tedavi edilmiştir ve ardından, 82 Gy'ye kadar (RBE) herhangi bir marj olmadan prostat tedavisi uygulanmıştır.

Otuz iki aylık bir medyan takip süresinin ardından, geç GU derece >G2/>G3 toksisite oranı sonuçları %30 ve %8 olarak belirlenirken, geç GI derece >G2/>G3 toksisite oranları %12 ve %1 olarak belirlenmiştir (Coen ve ark.2011). Dolayısıyla, toksisite oranları prostata doz artırımının yapıldığı RT araştırmalarla benzerlik göstermiştir. Bununla birlikte, Zietman ve ark. prostata homojen saçılmış proton radyasyon dozlarının uygulanması halinde şaşırtıcı şekilde beklenen doz sınırlarını göstermişler ve kabul edilebilir geç morbidite oranları rapor etmişlerdir.

6.4.2 Hipofraksiyonasyon

LLUMC daha sonraki bir prospektif faz II araştırmada, düşük-orta riskli hastalar için 3 Gy'lik günlük dozlarla (RBE) orta derecede bir hipofraksiyonasyon şeması kullanmıştır (Slater2009). Toplam 60 Gy'lik doz (RBE) ve 1,5 değerinde bir tahmini alfa/beta oranıyla, çalışma tasarımlarında Zietman araştırmasının biyolojik doz kısıtlamaları dikkate alınmıştır. Ayrıca, bu çalışmada, prostata reçete edilen dozların homojen olarak uygulanması gerekmektedir. Bu zamana kadar, daha yüksek derecede bir toksisite artışına dair hiçbir kanıt elde edilmemiştir (kişisel görüşme Carl Rossi) (Şekil 5).

Prostatın orta riskli adenokarsinomu için androjen supresyonu ile veya androjen supresyonu olmadan uygulanan hafif derecede hipofraksiyone görüntü yönlendirmeli PT'ye ilişkin bir faz III çalışma PCG tarafından tasarlanmıştır. Kol I

5,5-6,5 hafta boyunca 28 tedavide haftada 5 gün 2,5 Gy (RBE) ve toplamda 70,0 Gy'lik bir dozla (RBE) tek başına konformal PT'yi içermektedir. Kol II'ye randomize edilen hastalar aynı PT dozlarını 6 ay boyunca ek androjen supresyonu ile almaktadırlar (Proton Collaborative Group ve Vargas 2011).

Florida Üniversitesi Proton Tedavi Enstitüsü'nde (UFPTI) Henderson düşük ve orta riskli prostat kanseri için hipofraksiyone PT'ye dair bir faz II çalışma başlatmıştır (Henderson 2011). Fraksiyon başına doz düşük riskli hastalarda toplam 70 Gy'ye varan bir dozda (RBE) 2,5 Gy'dir (RBE) ancak orta riski hastada 72,5 Gy'dir (RBE). İlk sonuçlara ait bir rapor yalnızca %1,9 oranında 3. derece GU semptomları ve <%0.5 3. derece GI toksisiteleri ile yüksek etkililik ve minimum toksisiteyi düşündürmektedir (Mendenhall ve ark. 2012).

Prostat kanseri tedavisinde PT'ye ilişkin yalnızca birkaç Avrupa yayını vardır. Uppsala Üniversitesi Hastanesi'nden Johansson ve ark. yakın zaman önce T1b ila T4N0M0 hastalığı olan 278 hastayı içeren homojen olmayan bir gruba ait sonuçları yayınlamıştır. Hastalar ilk olarak 25 fraksiyonda verilen 50Gy foton RT almıştır. HDR brakiterapi desteğinin 55-60 cc'nin üzerinde bir büyük prostat hacmi nedeniyle geometrik olarak mümkün olmaması halinde, hastalar günlük 5 Gy'lik fraksiyonlar halinde (RBE) 20 Gy'lik bir PT desteği (RBE) almışlardır. Hastaların %53'ü ayrıca neoadjuvan androjen deprivasyon tedavisi de almıştır. Medyan takip 57 ay sürmüştür. Beş yıllık PSA progresyonsuz sağkalım oranı düşük, orta ve yüksek riskli hastalar için sırasıyla %100, %95 ve %74 olarak belirlenmiştir. Geç 2, 3 ve 4. derece GU toksisiteleri hastaların sırasıyla %11, %7 ve %2'sinde görülmüştür. Hiçbir C3 derece GI toksisite gözlenmemiştir (Johansson ve ark.2012). Yazarlar eksternalRT'i ile kombine hipofraksiyone bir PT takviyesinin lokalize prostat kanserinde kabul edilebilir tedavi toksisitesi oranları ile mükemmel kür sağlayabilecek bir yaklaşım olacağını ifade etmişlerdir.

6.4.3 Aşırı Hipofraksiyonasyon

Vargas prostatın düşük riskli adenokarsinomuna ilişkin prospektif bir randomize araştırmanın PCG içerisindeki sorumlu araştırmacısıdır. Kontrol grubu toplam 79,2 Gy'ye varan bir toplam dozu (RBE) 1,8 Gy'lik bir günlük standart fraksiyonasyonla (RBE) almaktadır.

Kol II'deki hastalar, toplam 38 Gy'lik bir doz olacak şekilde (RBE) 5 ardışık günde verilen, 7,6 Gy'lik tekli dozlarla (RBE) aşırı hipofraksiyonasyon almıştır (Proton Collaborative Group ve Vargas 2010). Özellikle mevcut toksisite oranları açısından, erken sonuçlara dair henüz hiçbir yayın yoktur. Ancak bu araştırmanın sonuçları muhtemelen, düşük riskli prostat kanseri hastalarında gelecekte uygulanacak prosedürleri anlamlı olarak etkileyecektir.

6.4.4 Kombine Modalite Terapisi

PCG ayrıca prostatın yüksek riskli adenokarsinomu için kemoterapi eşliğinde veya kemoterapi olmadan (Dosetaksel) görüntüleme destekli PT'nin araştırıldığı bir faz III çalışmada tasarlamıştır. Kontrol grubu androjen deprivasyonu ve toplam 79.2 Gy'lik bir dozda (RBE) 1,8 Gy'lik günlük standart fraksiyonla (RBE) tedavi almaktadır. Kemoterapi kolu ile standart tedavi kolunu karşılaştıran Tedavi Başarısızlığı Gözlenmeme (FFF, Freedom From Failure) olayı sayısına ilişkin değerlendirme primer amaçtır (Proton Collaborative Group ve Vargas 2012).

UFPTI yüksek riskli prostat kanseri hastaları için bir faz II araştırma başlatmıştır. PT Dosetaksel kemoterapisi ve androjen deprivasyonu ile birlikte verilmektedir (Mendenhall2009). Primer amaç, kemoterapi ve androjen deprivasyonu ile kombine halde PT'den sonra akut ve kronik toksisite sıklığı ve şiddetinin belirlenmesidir.

6.4.5 Risk Altındaki OrganlarınKorunması

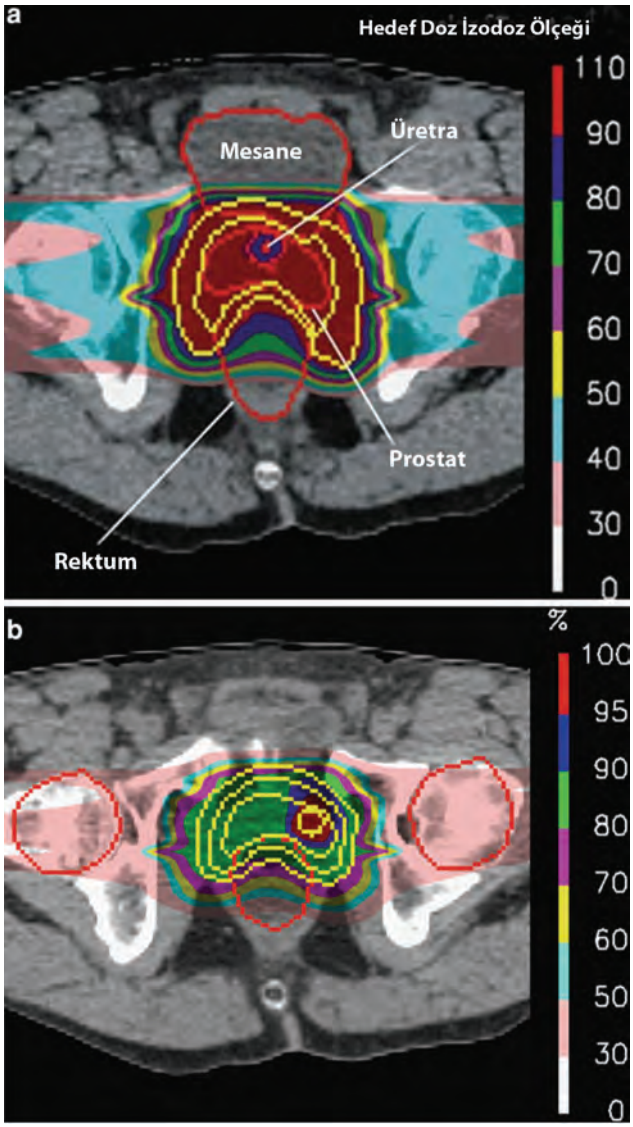
Artan sayıda RT merkezi, prostat kanseri tedavisi için bir rektum-prostat aralayıcı olarak hiyalüronik jel enjeksiyonları uygulamaktadır. Bir ilk IMRT, VMAT ve IMPT planlama karşılaştırması yakın zamanda yayınlanmıştır. Genelde mesaneye uygulanan dozda hiçbir artış gözlenmemek suretiyle, yalnızca IMPT tüm doz düzeylerinde, aralayıcı enjeksiyonundan sonra rektal dozun azaltılmasını sağlamıştır (Weber ve ark.2012). Bu tip araçların bir başka avantajı yoğunluk belirsizliğinin ve dolayısıyla, rektal dolum açısından tedavi hacmi dahilinde proton menzili belirsizliğinin azaltılması olacaktır. Bu aralayıcıların kullanılması halinde, bu hastalarda muhtemelen su dolu rektal kateterlere artık ihtiyaç duyulmayacaktır.

6.4.6 Fotonlara Karşı Protonlar

Yakın zaman önce, bir ilk karşılaştırmalı faz III çalışma MGH ve Pennsylvania Üniversitesi (UPENN) tarafından başlatılmıştır ve bu araştırmaya 461 hasta kaydedilmiştir. Düşük veya düşük-orta riskli prostat kanseri için IMRT'ye karşı PT'den sonraki sonuç değerlendirilmiştir. Günlük dozlar 1,8 Gy (RBE) veya fraksiyon başına Gy olup, toplam 79,2 Gy (RBE) veya Gy toplam dozlara ulaşacak şekilde 44 tedavide haftada 5 gün uygulanmıştır (Efstathiou ve Bekelman 2012). İlk yayın hastaların randomize kontrollü bir araştırmaya istekliliğine ilişkin prospektif tercih değerlendirmesi konusunu ele almıştır (Shah ve ark.2012). Kırk altı uygun hasta kaydedilmiştir. Çalışma grubu hastaların araştırmaya katılma istekliliğini etkileyen beş majör konu tanımlamıştır: yardımseverlik/tedavileri karşılaştırma isteği, randomizasyon, hekim fikrine saygı, maddi dürtüler ve zaman talebi/planlama. Yazarlar bu bulguların PT ile IMRT'yi karşılaştıran planlanmış bir randomize kontrollü araştırmanın, kayıt çalışmaları için bilgi sağlayacağını belirtmişlerdir.

7 Biyolojik Hedef Alma

Genel olarak yukarıda açıklanan tüm PT araştırmaları ve karşılaştırmalarda tipik olarak iki lateral ışının ve su dolu bir rektal kateterin kullanılmasıyla, tüm yönlerdeki güven-



Şekil 6 a Üretranın seçici olarak korunması ve eşzamanlı doz artırma (Rutz ve Lomax 2007). b Klonojenik merkezlerin biyolojik olarak hedef alınması kapsamında seçici intraprostatik takviye (Rutz ve Lomax2007 tarafından değiştirilmiştir).

lik marjları da dahil prostata homojen doz dağılımını içeren aynı tedavi planlama konseptleri izlenmiştir. Doz boyama ile biyolojik hedef alma teknik nedenlerden dolayı kullanılmamaktadır. Ancak, bu daha yüksek derecede toksisite insidanslarının düşük olmasıyla birlikte, tümör kontrol oranlarının arttığı brakiterapide on yıllık bir geçmişe sahip bir uygulamadır. Özellikle yüksek riskli hastalarda, prostat bezine uygulanan dozlar prostat kanserinin doğal davranışına göre, kapsüldeki dozların artırılması ve üretraya uygulanan dozun azaltılmasıyla ayarlanabilir (Galalae ve ark.2004).

İlginç olarak, heterojenlikleriyle birlikte IMPT alanlarının doz dağılımı HDR brakiterapisi ile nispeten benzer bir yolla kullanılabilir. Taranmış proton ışını noktalarını da içeren yerleştirilmiş bir radyoaktif kaynağın yerine ve süresine karşılık gelecek şekilde, kullanılan kalem ışının boyutu yeterince küçükse küçük hacimlere yüksek ve düşük dozların uygulanması mümkündür (Şekil 6a, b). HDR brakiterapisindeki doz dağılımı ile karşılaştırıldığında, IMPT planlaması uygulamayı yapan hekimin el becerisinden bağımsızdır. Daha ziyade, bir IMPT planının sağlamlığının tahmin edilmesi belirleyicidir. Bu, IMPT'de planlama prosedürlerinin yoğun incelemesini ve belirsizliklerinin bilinmesini gerektirmektedir (Lomax 2008a, b).

BT konseptlerini ve yüksek düzeyde konformal RT'yi taklit eden bir ilk IMPT planı PSI tarafından yayınlanmıştır ve saçılmış protonları içeren halihazırda kullanılan PT tedavisi konseptlerine kıyasla IMPT teknolojisinin olası avantajlarını göstermiştir (Rutz ve Lomax 2007). Bununla birlikte, hareket eden prostatta (aşırı) hipofraksiyonasyon için bu yolla IMPT'nin kullanılması bu tür bir tedavinin güvenilirliğine ve dolayısıyla, güvenliliğine ilişkin daha fazla bilimsel değerlendirme gerektirmektedir.

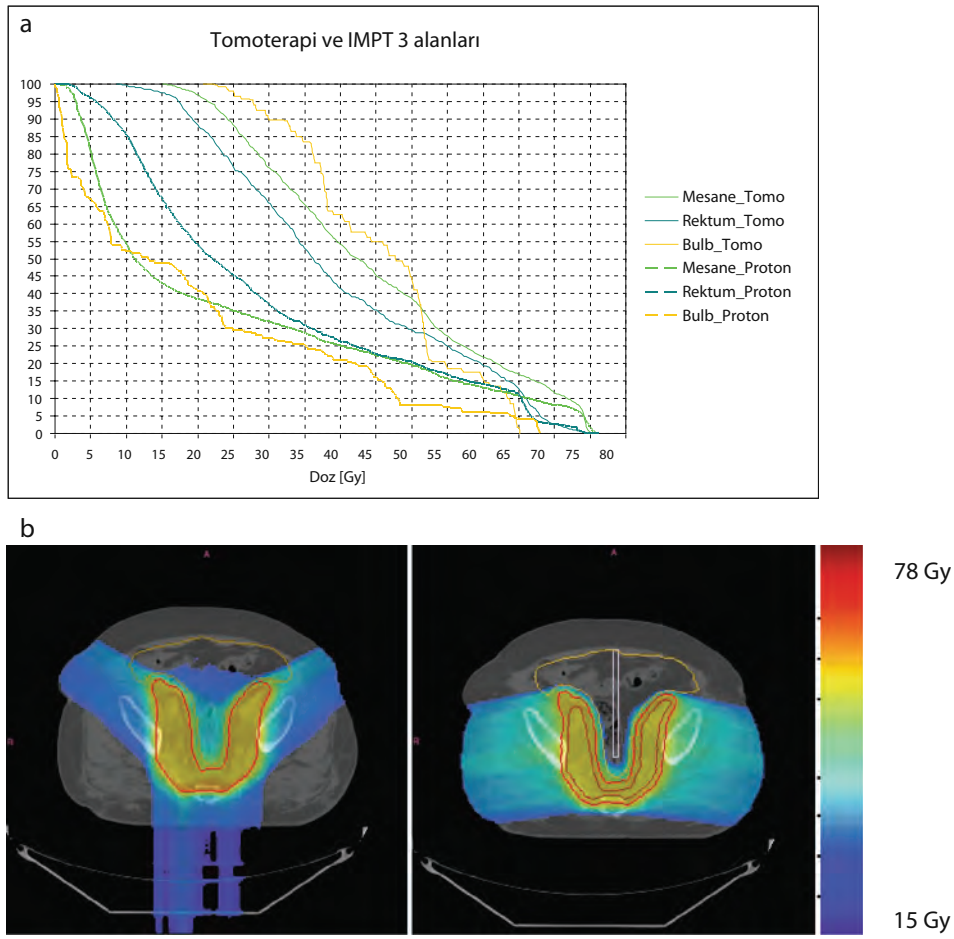
8 Pelvik ve Abdominal Proton Radyoterapisi

8.1 Klinik Öncesi Veriler

Özellikle, pelvis bölgesi lenf nodları gibi kompleks şekilleri içeren hedef hacimlere yüksek kesinliğe sahip 3 boyutlu doz konformasyonu ile ışıma uygulanabilir. Belirli bir hedefin bulunduğu bölge (bir hedefin anatomik durumu ve duyarlı normal dokularla ilişkisi), boyutu (bir hedefin komşu sağlıklı yapılara ve anatomik kompartmana göre yayılımı ve hacmi) ve şekli (farklı derecelerde düzensizliğe sahip formlar) her radyasyon modalitesinde zorluk yaratmaktadır. Protonlar belirli bir hedef hacmin dışında en düşük doz yükü ve içinde en yüksek doğal geometrik doz kesinliğini sunmaktadır.

Tüm pelvis radyasyon terapisi (WPRT) orta ila yüksek riskli prostat kanserlerinin yönetiminde yaygın olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, önemli bir rektum, mesane, ince bağırsak ve bilateral femur başı hacmine ışınlama yapılmasını kapsamaktadır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), çoğunlukla hedefe yönelik artmış doz heterojenliği ve hedef dışı normal yapılarak düşük ila orta doz düzeylerinin uygulanmasını içeren yeni dozimetreyi kullanıma sunmuştur. Bu, genelde konvansiyonel tedavilere kıyasla IMRT'nin biyolojik etkilerine dair soruları gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, uygulanan radyasyon dozunun artırılması lokal tümör kontrolü olasılığını artırabilir ancak proton tedavisi ile mümkün olduğu gibi tümörle birlikte tedavi edilen normal doku hacmi azaltılamadıkça daha fazla yan etki riski taşır.

Proton radyasyon ışını, - özellikle yüksek riskli prostat kanserinde başlıca büyük ve çok düzensiz loko-rejyonel hedef hacim olgularında - çok konformal doz birikimlerine ulaşmak amacıyla dokuda şekillendir yapılabilmesine izin



Şekil 7 a Pelvis organlarının doz histogramları; IMPT ile tomoterapi karşılaştırması (Widesott ve ark.2011). b IMPT 3 alanına karşı (sol) IMPT 2 alanı ve sanal blok (sağ) (PSI2009)

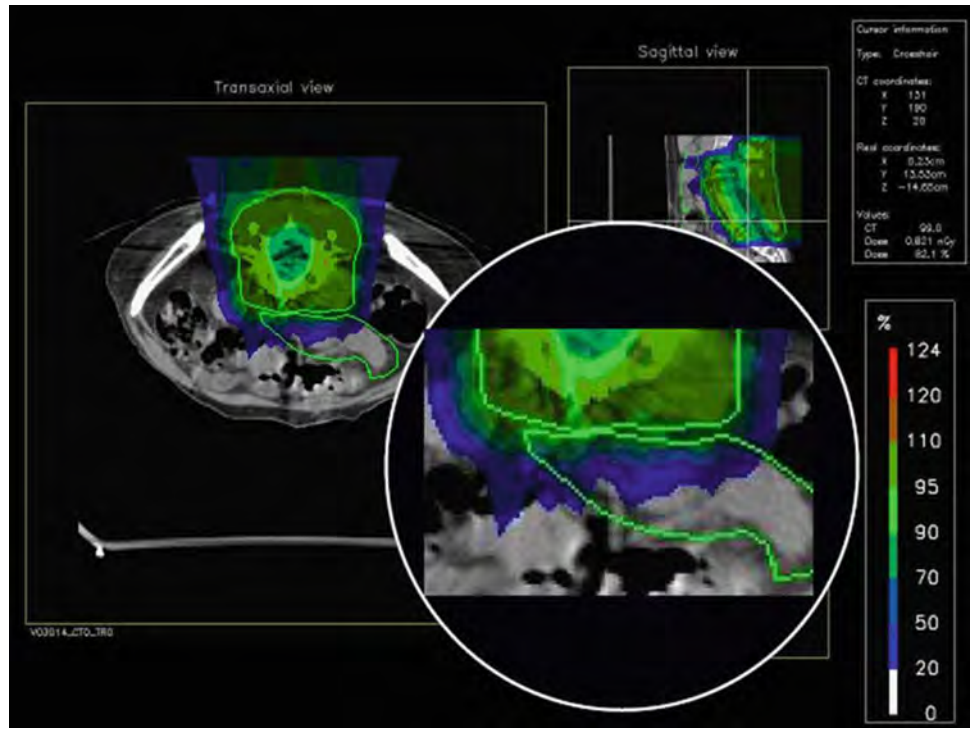
veren eşsiz fiziksel özelliklere sahiptir. Ayrıca, yüksek doz uygulanan tedavi bölgelerine yakın hedef dışı sağlıklı pelvis dokusuna ulaşan dozu azaltır ve hedef hacmi içeren uzak bölgelerdeki normal yapılarda eşzamanlı doğrudan doz birikimini engeller. Azaltılmış doz yalnızca hedef hacme komşu (prostat bölgesi ve pelvik bölge lenf nodları) normal dokuların maruz kaldığı doz yükünün azaltılmasını sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda ışınlamaya maruz kalan toplam anatomik bölge (örn. pelvis) ve hatta tüm vücut yüzdesinde anlamlı azalma da sağlar (Chera ve ark.2009).

Modern yoğunluk ayarlı foton ışını radyasyonuyla bir teknik/dozimetrik karşılaştırma açısından yapılan bir fizibilite analizinde, bölgesel lenf nodlarının yer aldığı bölgede terapötik doz uygulaması için nokta taramaya dayalı proton radyoterapisi kullanılarak ince bağırsağın maruz kaldığı dozda anlamlı bir azalma olduğu belgelenmiştir (Widesott ve ark.2011). Helikal Tomoterapi (HT) ile geçmişte tedavi edilen yüksek riskli prostat kanseri olan sekiz hastanın planları iki neredeyse lateral alanı içeren yoğunluk ayarlı proton terapisi (IMPT) planı ile karşılaştırılmıştır (-1008; 1008). Alan çaprazlanmasını (bloğun hiçbir hacminin 10-15 Gy'den daha fazla almamasını sağlayan) engellemek ve IMPT planlarının sağlamlığını arttırmak için bağırsak boşluğunun (BC, bowel cavity) orta hattında IMPT planlarında dikey bir "sanal blok" tasarlanmıştır. PTV ve Riskli Organ (OAR) dozimetrik verileri değerlendirilmiştir ve literatüre göre çeşitli parametre setlerini kullanarak (m, n, TD50) rektum için bir normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP, normal tissue complication probability) hesaplaması yapılmıştır.

HT veIMPT arasında benzer PTV koruması için yapılan ilk pre-klinik çalışmada, IMPT için iyileşmiş V%95 ve uyum indeksleri ve HT ile prostatta daha düşük maksimum doz gösterilmiştir. IMPT'nin ana yararı sağlıklı dokuların (rektum, mesane ve ince bağırsak) düşük ve orta doz düzeylerinde azalmış doz birikimi gözlenmesi olmuştur. Bkz. ayrıca (Şekil 7a, b).

8.2 Abdomende ve Pelviste Protonların Potansiyel Kazan-Kazan Durumu

Abdomen ve pelviste risk altındaki hareketli organlara yakın proton radyoterapisinin potansiyel kazan-kazan etkisi hala gerçekte olduğundan daha az tahmin edilmektedir. Protonlar ile uygulanan radyasyon yalnızca genel anlamda ışınlama uygulanan bağırsak dozunu azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda tedavi edilen hacme yakın yerleşim göstermeleri halinde ışı-



Şekil 8 Bir sarkoma hastasının tedavisinde, ince bağırsak kangalında çevresel olmayan yüksek doz alanları, bir proton tedavisinin distal doz düşüşü

nın distal kenarındaki riskli hareketli organlara stabil olmayan yüksek doz uygulaması verilmesinede engel olacaktır. Bu iki avantaj abdomen ve pelviste protonların kazan-kazan etkisi olarak tanımlanabilir (Schneider ve ark.2013).

Yüksek düzeyde konformal modern foton ışınlama teknikleri bile bu etkiyi taklit etmeyecektir çünkü hedefe yakın risk altındaki hareketli organ, protonlara kıyasla fotonların fiziksel sınırlılıkları nedeniyle yüksek doz hacimlerinin dışına çıkmayacaktır.

Seçilmiş olgularda ince bağırsak veya rektum gibi OAR'lerde daha yüksek kısıtlamaların kabul edilmesiyle yüksek doz hedefinde yapılacak doz artırımı hedefin maruz kalacağı dozda herhangi bir azalma olmaksızın daha yüksek tümör kontrol oranı sağlayabilir (Şekil 8). Özellikle lenf nodu tutulumunun gerekli olduğu abdomen ve pelvisteki ilerlemiş tümörler için, proton tedavisi bir avantaj sağlayabilir.

8.3 Pelvik Lenf Nodlarına Uygulanan Yenilikçi Doz Artırımı

Yüksek riskli prostat kanseri hastalarının tedavisine pelvik lenf nodlarının dahil edilmesi gerekip gerekmediği henüz aydınlatılmamıştır. Prostat Kanseri Sonuçları Çalışma Grubu yakın zaman önce ilk olarak 18,000 makalenin derlemesine dayalı olarak farklı risk gruplarının PSA'sız sağkalım sonuçlarının karşılaştırmalı analizini yayınlamıştır (Grimm ve ark.2012). Yüksek riskli hastalarda, brakiterapi ile eksternalRT'nin kombinasyonunun, lokalize tedavilerden daha üstün göründüğünü bildirmişlerdir.

Yüksek riskli hastalar için PSI'de yapılan güncel bir PT çalışması, cerrahi girişimin ardından post-operatif koşullarda histolojik olarak kanıtlanmış metastatik pelvik lenf nodu hastalığında dozun loko-rejyonel olarak artırılmasını amaçlamaktadır. Araştırma etik kurul tarafından onaylanmıştır. Hedef, infiltre pelvik lenf nodlarına 34 fraksiyon halinde ve 68 Gy'ye varan (RBE) dozun ve cerrahi prosedüre bağlı olarak eşzamanlı bir takviye olarak prostata uygulanan 76,5 Gy (RBE) dozun artırılması olacaktır. Primer amaçlar biyokimyasal tümör kontrolü açısından elde edilen yararın yanı sıra (PSA relapssız sağkalım), günlük hasta pozisyonlamanın tekrarlanabilirliği, teknik güvenliği ve fizibilitesi olacaktır.

9 Proton Radyoterapisi ve Sekonder Maligniteler

Bizim grubumuzun yanı sıra diğer partikül merkezlerinin yayınları proton kullanımı ile sekonder malignite riskinde azalma sağlandığını düşündürmektedir. Protonlarla fotonlar arasında yapılan çeşitli tedavi planlaması karşılaştırmaları yayınlanmış ve bunlar protonlar ile planlamada azalmış entegral dozlar ortaya koymuştur. Planlanan hacim ne kadar büyük olursa, bir proton ışını planının uyumluluğu o kadar iyi olacaktır. Bununla birlikte, MGH tarafından yayınlanan ilk klinik veriler foton radyoterapisine kıyasla proton tedavisinden sonra henüz anlamlı olarak daha düşük sekonder malignite oranı göstermemiştir (Chung ve ark.2013). Foton verileri Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER)

programının iddia veritabanlarından örneklenmiş ve 558 proton tedavisi hastası ile eşleştirilmiştir. Yazarlar foton tedavisi alan bir başka 476 hasta için eşleşmeler bulamamışlardır. Bu retrospektif çalışmanın çeşitli potansiyel kısıtlamaları saptanmıştır. SEER alanlarının dışına taşınan SEER hastaların takibine devam edilememiştir. Proton ışınlaması yapılan hastaların çoğu foton radyasyonundan aldıkları toplam dozun %20'sini almıştır. SEER hastalarıyla başarıyla eşleştirilen proton tedavisi hastaları göreceli olarak kötü prognoz sergileyen nadir hastalıkların bulunduğu eşleştirilmemiş proton tedavisi hastalarından farklı bulunmuştur.

Eşleştirilmiş olan üçüncü bir hastada prostat kanseri saptanmıştır. Bununla birlikte, proton ve foton ışınlaması uygulanan hastalar arasında hiçbir anlamlı fark tanımlanmamıştır.

Diğer taraftan, sekonder malignite riskindeki anlamlı azalma prostat kanserinin post-operatif adjuvan tedavisi için özellikle önemlidir; çünkü bu hastalarda beklenen yaşam süresi metastatik hastalık seyirlerine rağmen nispeten uzundur. Dolayısıyla, sekonder malignitelerin yaşanması olasıdır. Geçerli sonuçların elde edilmesi ve nihayetinde proton ışını terapisinden yarar sağlayacak hasta gruplarının tanımlanması için muhtemelen daha uzun takip sürelerini ve daha fazla sayıda hastayı içeren daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

10 Prostat Kanseri için PT'nin Anlamlılığı

Modern cerrahi tedavi modalitelerine benzer olarak, RT ve BT gibi radyasyon onkolojisinde prostat kanseri teknolojileri de son yirmi yılda çarpıcı şekilde gelişmiştir. Daha iyi görüntüleme kalitesinin yanı sıra dozların uyumluluğu ve hesaplanması prostat bezine uygulanan dozun artırılmasına yol açarak daha fazla tümör kontrol oranları ve risk altındaki pelvik organlarda daha düşük toksisite oranları sağlamıştır.

Özellikle düşük ila orta riskli prostat kanserine uygulanan PT yalnızca modern cerrahi prosedürler ile değil, aynı zamanda uzun zamandır kullanılan ve iyi tolere edilen radyoterapötik modalitelerle de rekabet etmektedir. Bununla birlikte, PT'nin teknik kapasitesi henüz araştırılmamıştır. Bunun da ötesinde, PT çeşitli teknolojik alt alanlarda hızlı gelişim sürecinin yalnızca başındadır.

ABD'de, cerrahi girişim ve yüksek düzeyde ilerlemiş (foton) tüm radyasyon onkolojisi yöntemleri PT terapisi ile daha benzer şekilde Avrupa ülkelerinde olduğundan daha yüksek tedavi maliyetlerine sahiptir. Bu genelde yalnızca kullanılan teknolojiye değil, aynı zamanda tedaviyi gerçekleştiren kuruma da bağlıdır. Yu ve ark. 2008 ve 2009 yılları boyunca prostat kanseri için PT veya IMRT alan 66 yaş ve üzeri bir grup Medicare sigortalı hastayı değerlendirmiştir. GU yan etkiler proton tedavisinden 6 ay veya 12 ay sonra anlamlı olarak azalmıştır ancak medyan Medicare geri ödemesi IMRT'ye kıyasla (18.575$) PT için anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (32.428$) (Yu ve ark. 2013). Erken dönem toksisite sonucu MGH'den Gray ve ark.'nın bir başka çalışması ile benzerdir. Üç yüz yetmiş hastaya ait sonuçlar incelenmiştir ve bunların 94'ü OT, 123'ü 3D konformal RT ve 153'ü IMRT ile tedavi edilmiştir. İki ila 3 aylık takipte, PT ile tedavi edilen hastalar minimal düzeyde azalmış GI fonksiyonu bildirirken, RT ile tedavi edilen hastalar hafif bağırsak değişiklikleri bildirmiştir. Bununla birlikte, 1 ve 2 yılda, üç grubun tümünde yer alan hastalar bağırsak fonksiyonu ile ilişkili QOL'de azalma bildirmiştir. GU toksisitesi bakımından, tüm hastalar QOL'de azalma bildirmiştir. Ancak, PT grubu için, advers olayın gelişmesi daha uzun sürmüştür (Gray ve ark.2013).

11 Özet

Özellikle hipofraksiyonasyon şemaları kullanıldığında, genelde daha az komplike ve hızlı tedavi prosedürleri nedeniyle, düşük ila orta riskli prostat kanseri için uygulanan PT kurulu olan ve gelecekteki PT merkezleri için son derece önemlidir. Bugüne kadar, düşük riskli prostat kanseri hastalarının tedavisinde diğer radyasyon onkolojisi araçlarına kıyasla protonların bir yararını gösteren hiçbir yayın yayınlanmamıştır. Bununla birlikte, Sheets ve ark.'na ait yayın haricinde, PT için belirlenmiş tedavi dozları kullanıldığında toksisite oranlarının yanı sıra tümör kontrol oranlarına ilişkin daha kötü bir sonuç gözlendiğine dairde hiçbir kanıt bulunmamaktadır (Sheets ve ark.2012).

Protonların yararlarından biri, özellikle pelvik lenf nodu ışınlamasının endike olduğu ilerlemiş prostat kanseri olan, uzun yaşam beklentisine sahip daha genç hastaların tedavi edilebilmesi olabilir. Tümör kontrol oranları ve toksisite açısından RT ve PT arasındaki farkları somutlaştırmak için daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli çalışmalar tasarlanmalıdır. Özellikle, RT ve PT'yi karşılaştıran prospektif randomize kontrollü faz III çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. UPENN ve MGH bu tür bir çalışma başlatmıştır. Bu araştırmanın sonucunun yanı sıra hasta dağılımı yönetimi bu yönde daha fazla adım atılmasına yol açacaktır.

Genelde modern Radyasyon Onkolojisi tedavi yaklaşımları içerisinde, PT'nin anlamlılığı kurulmuş olan ve gelecekte kurulacak olan merkezlerde tedavi edilen hastalara ait verilerin kaydedilmesini içeren bilimsel çalışmalara bağlı olacaktır. Dolayısıyla, karmaşık ve maliyetli protonların etkisinin uzun vadede artıp artmayacağı esas olarak sorumlu hekimlere ve tıbbi fizik uzmanlarına bağlıdır. Radyoterapide protonların kalıcı olarak uygulanması ayrıca sağlık hizmeti sistemlerinin sunduğu maddi kaynaklara da bağlı olacaktır. Bu, nihayetinde çoğu ülkede politik bir karar olacaktır.

Bununla birlikte, düşük ila orta riskli prostat kanserine yönelik mevcut olan tüm tedavi modaliteleriyle benzer olarak, PT'ye ilişkin disiplin içi ve disiplinler arası tartışmaya dair, daha fazla dürüst olunması arzu edilmektedir.

Kaynaklar

Benk VA, Adams JA, Shipley WU et al (1993) Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26(3):551–557

Chera BS, Vargas C, Morris CG et al (2009) Dosimetric study of pelvic proton radiotherapy for high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(4):994–1002

Chung CS, Yock TI, Nelson K et al (2013) Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87(1):46–52

Coen JJ, Bae K, Zietman AL et al (2011) Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(4):1005–1009

DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX et al (2009) Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74:732–739

Efstathiou JA, Bekelman JE (2012) Proton therapy vs. IMRT for low or low-intermediate risk prostate cancer. Phase III trial, 11-497, NCT 01617161

Galalae RM, Martinez A, Mate T et al (2004) Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58(4):1048–1055

Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY et al (2013) Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 2013 (in press)

Grimm P, Billiet I, Bostwick D et al (2012) 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. BJUI 109(1):22–29

Hartford AC, Niemierko A, Adams JA et al (1996) Conformal irradiation of the prostate: estimating long-term rectal bleeding risk using dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36(3):721–730

Henderson RH (2011) Hypofractionated proton radiation therapy for low and intermediate prostate cancer. Phase II trial, UFPTI 1103-PR07, NCT 01368055

Hug EB, Slater JD (2000) Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Neurosurg Clin N Am 11(4):627–638

ICRU (2007) ICRU report 78. J ICRU 7(2)

Johansson S, Astroem L, Sandin F et al (2012) Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment of localized prostate cancer. Prostate Cancer July 8 Epub

Lomax AJ (2008a) Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. Phys Med Biol 53(4):1027–1042

Lomax AJ (2008b) Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions. Phys Med Biol 53(4):1043–1056

Mendenhall N (2009) Docetaxel, androgen deprivation and proton therapy for high risk prostate cancer. Phase II trial, UFPTI 0703-PR05, NCT 01040624

Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS et al (2012) Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(1):213–221

Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE et al (2002) Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(2):407–421

Paganetti H, Jiang H, Lee SY et al (2004) Accurate Monte Carlo simulations for nozzle design, commissioning and quality assurance for a proton radiation therapy facility. Med Phys 31(7):2107–2118

Proton Collaborative Group, Vargas C (2010) Study of Hypo-fractionated proton radiation for low risk prostate cancer. Phase III trial, GU 002-10, NCT 01230866

Proton Collaborative Group, Vargas C (2011) Hypo-fractionated proton radiation therapy with or without androgen suppression for intermediate risk prostate cancer. Phase III trial, GU003-10, NCT 01492972

Proton Collaborative Group, Vargas C (2012) External beam radiation with or without chemotherapy to treat high risk prostate cancer. Phase III, II trial, GU 004-11, NCT 01603420

Rutz HP, Lomax AJ (2007) Radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 356:308–311

Rutz HP, Weber DC, Goitein G, Ares C, Bolsi A, Lomax AJ, Pedroni E, Coray A, Hug EB, Timmermann B (2008) Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: initial experience at Paul Scherrer Institute. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(1):220–225

Schneider RA, Vitolo V, Albertini F et al (2013) Small bowel toxicity after high dose, spot scanning-based proton therapy for paraspinal/retroperitoneal neoplasms. Strahlenther Onkol 189(12):1020–1025

Shah A, Efstathiou JA, Paly JJ et al (2012) Prospective preference assessment of patients' willingness to participate in a randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy versus proton therapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(1):e13–e19

Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM et al (2012) Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA 307(15):1611–1620

Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE et al (1995) Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(1):3–12

Slater J (2009) Study of hypofractionated proton beam radiation therapy for prostate cancer. Phase II, I trial, 58116, NCT 00831623

Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT et al (2004) Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(2):348–352

Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ et al (2007) Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(2):444–453

Vargas C, Fryer A, Mahajan C et al (2008) Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(3):744–751

Weber DC, Zilli T, Vallee JP et al (2012) Intensity modulated proton and photon therapy for early prostate cancer with or without transperineal injection of a polyethylen glycol spacer: a treatment planning comparison study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(3):e311–e318

Widesott L, Pierelli A, Fiorino C et al (2011) Helical Tomotherapy (HT) vs. intensity-modulated proton therapy (IMPT) for whole pelvis irradiation in high risk prostate cancer patients. Dosimetric, normal tissue complication probability, and generalized equivalent uniform dose analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(5):1589–1600

Yu JB, Soulos PR, Herrin J et al (2013) Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. J Natl Cancer Inst 105(1):25–32

Zietman AL, Bae K, Slater JD et al (2010) 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 28(7):1106–1111

Proton ve Ağır İyon Üstünlüğü için Kanıtlar Mevcuttur, Lehte Görüş

Gregor Habl ve Jürgen Debus

İçindekiler

1 Giriş 277

2 Fiziksel Prensipler 278

2.1 Yüklü Partiküllerin Üretimi 279

2.2 Işın Verme ve Uygulama Sistemleri 279

3 Biyolojik Prensipler 281

4 Klinik Yönler 282

5 Proton Radyoterapisi 282

6 Karbon İyon Radyoterapisi 284

7 İyon Tedavisinde Işınlama Doğrulaması 286

8 Radyasyonla İndüklenen Neoplazmlar 287

9 Bakış Açısı 287

Kaynaklar 287

G. Habl (✉) · J. Debus
Radiologische Universitätsklinik, Strahlenklinik,
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Almanya
e-posta: Gregor.habl@med.uni-heidelberg.de

Özet

Bu bölüm protonlar veya diğer partiküller ile prostata yapılan ışınlamanın X ışınlarından üstün olup olmadığına dair sorunun araştırılmasıyla ilgilidir. Partikül ışın tedavisinin fiziksel ve biyolojik prensipleri sunulmakta ve prostata uygulanan proton ve karbon iyonu tedavisinin klinik yönleri tartışılmaktadır. Partikül tedavilerine ilişkin önemli çalışmalar tanıtılmakta ve modern X ışını tekniklerine kıyasla farklara ilişkin tartışmalar yapılmaktadır.

1 Giriş

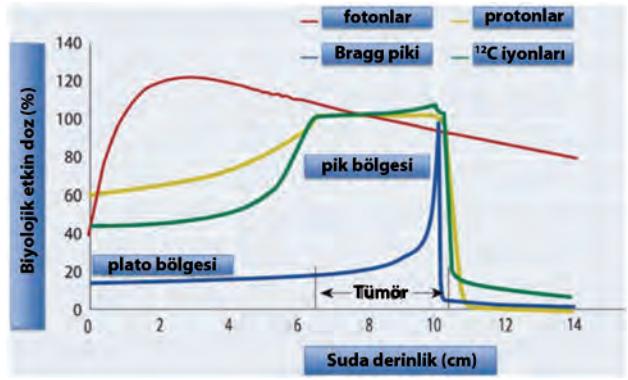
Prostat kanseri gibi nispeten radyasyona "dirençli" (konvansiyonel radyasyon dozlarına dirençli) tümörler, radyojenik yan etkileri asgariye indirmek amacıyla çevre dokuya daha dik bir doz gradyenti sağlayan ve tümörde daha yüksek doz birikimine neden olan yenilikçi radyoterapi uygulamalarını gerektirmektedir. Her ikisi de partiküllerin dokuda derinlik-doz dağılımına ilişkin fiziksel avantajları ile mümkündür.

İyon ışın tedavisi açısından bakıldığında, en sık sorulan soru hala şudur: İyon ışın tedavisi, foton tedavisi ile uygulanan güncel standart tedaviden üstün mü?. Bu esasında şu soruları doğurur: Bir radyasyon tipi ne zaman bir diğerinden daha iyidir?. Bir taraftan, eğer bir tedavi daha yüksek kür oranlarını amaçlıyorsa, ve diğer taraftan, tedavi düşük yan etki oranları nedeniyle daha iyi tolere ediliyorsa, iyon ışın tedavisi standart tedavi olarak benimsenmeli midir? Bu amaç doğrultusunda, sistematik derlemeler yapılmıştır (Allen ve ark.2012; Olsen ve ark.2007; Lodge ve ark.2007).

Aşağıda, iyon ışın tedavisinin avantajı incelenmektedir.

Güncel tıbbi kullanım protonlar ve karbon iyonları ile uygulanan ışınlama ile sınırlıdır. 1946 yılında, proton tedavisi ABD'de Lawrence Berkeley Laboratuvarında Robert R. Wilson tarafından tanıtılmıştır (Wilson 1946; Creutz ve Wilson 1946). Bir hastayla ilk uygulama 10 yıldan daha kısa süre

sonra gerçekleştirilmiştir. 1975 yılında, ilk ağır iyonlar tedavi için kullanılmıştır. İlk proton tedavi merkezi 1990 yılında Loma Linda, ABD'de açılmıştır. 1994 yılında, ilk ağır iyon tedavi merkezi Chiba, Japonya'da açılmıştır. 1997 ile 2008 yılları arasında Heidelberg Üniversitesi'nde radyoonkoloji departmanı Darmstadt, Almanya'daki GSI'de (Ağır İyon Araştırma Derneği) ağır iyonlar ile klinik deneyim kazanmıştır. 2009 yılından beri, hastalar Almanya, Heidelberg'de İyon Işını Tedavi Merkezi'nde (HIT) tedavi edilmiştir. Global olarak, protonlar ile 70.000'den fazla hasta ve karbon iyonlarıyla 7.000'den fazla hasta tedavi edilmiştir. Partikül tedavisi için güncel hasta sayılarının ve yerlerinin bir listesi Partikül Tedavi İşbirliği Grubu'nun web sitesinde yayınlanmıştır (PTCOG, http://ptcog.web.psi.ch/). Karbon iyonlarının yanı sıra diğer ağır iyonlarla yapılan ışınlama yalnızca yeterince araştırılmamıştır ancak gelecekte kesinlikle ilgi çekecektir.



Şekil 1 Suda fotonların, karbon iyonlarının ve protonların karakteristik derinlik-doz dağılımları

2 Fiziksel Prensipler

Proton ışınlarının fiziksel ve biyolojik özellikleri daha ağır partiküllerinkinden farklıdır. Dolayısıyla, partikül tedavisi iki kategoriye ayrılır: Düşük doğrusal enerji transferi (LET) ile karakterize "proton terapisi" ve yüksek LET özelliklerine sahip "ağır iyon terapisi". "Ağır iyonlar" terimi helyumdan daha ağır iyonlar için kullanılmaktadır. "Yüklü partiküller" terimi hem protonlar hem de ağır iyonları içermektedir. Prensipte, "partikül tedavisi" aynı zamanda elektronlar, piyonlar ve nötronlar ile radyasyon tedavisini de kapsamaktadır. Bu bağlamda, partikül terapisini protonlarla eşit veya daha ağır kütlelere sahip yüklü partiküller ile sınırlamak isteriz.Foton ışın tedavisine kıyasla partikül terapisinin fiziksel avantajı dokuda daha olumlu derinlik-doz dağılımına dayanmaktadır (Şekil 1). Foton ışınlaması vücuda girer ve deri yüzeyinin hemen altında maksimum doza ulaşır. Vücut genelinde daha derin yolda, radyasyon dozu vücuttan çıkana kadar azalır (kırmızı çizgi). Buna bağlı olarak belirli bir dozajla tümör önünde ve arkasındaki sağlıklı doku zarar görür.

Bunun aksine, protonlar veya karbon iyonları gibi daha ağır partiküller çok yüksek hızda vücuda girerler. Partiküller dokudan geçer, yavaşlar ve tümörün önünde izlediği yolda atomik ve nükleer etkileşimlerde enerji kaybederler. Bu, partiküllerin enerjisini azaltarak elektronlarla daha fazla etkileşim oluşmasına neden olur. Maksimum etkileşimler menzil sonunda meydana gelerek maksimum enerji transferine neden olur ve böylece hedef alanda maksimum doz birikimi gözlenir. Bragg piki iyi tanımlanmış bir derinlikte keskin doz artışını ve maksimumun ötesinde hızlı doz düşüşünü (mavi çizgi) açıklamaktadır. Bragg pikinin genişliği milimetre düzeyinde olduğundan ve genelde bir tedavi hacmini kapsayacak kadar geniş olmadığından, sırasıyla belirli bir uzunluğa ve hacme sahip bir tümörü tedavi etmek için bu Bragg piklerinin birçoğunun üst üste bindirilmesi gerekmektedir. Bu üst üste binen Bragg pikleri yayılmış Bragg piki (SOBP) olarak adlandırılır (Şekil 1, yeşil ve sarı çizgi). Maksimum düzeyde enerji kaybından sonra, doz aniden neredeyse sıfıra düşer. Bragg pikinin ötesinde "kalıntı doz" fragmantasyon kuyruğu olarak adlandırılır. İyonların vücutta atomik nükleuslarla etkileşmesi sonucunda oluşur ve genelde <%10'dur. İyon tedavisi için radyasyon planı parametreleri çok kesin olmalıdır çünkü ışın uygulamasında en ufak bir sapma bile iyon ışının menzilinde belirsizliğe yol açabilir. Tümörü çevreleyen sağlıklı dokunun maksimum düzeyde korunmasıyla tümör bölgesi içinde yüksek doz birikiminin sağlanması için, en uygun tedavi planları ve hastanın kesin olarak yerleştirilmesi gereklidir.

İnsan dokusunda iyonların menzilinin belirsizliği (ışının menzilinin sonunda daha yüksek doz konsantrasyonu) iyonlar ile uygulanan radyoterapinin majör güçlüklerinden biridir (Paganetti 2012). Çeşitli nedenlerden dolayı, tedavi sırasında "gerçek" doz birikiminin yeri hastanın tam olarak doğru yerleştirilmemesi veya mesane veya rektum özelliklerinin değişmesi halinde gözlendiği gibi tedavi planındakine göre farklılık gösterebilir. Dolayısıyla, gerçek doz uygulaması sırasında bile pozitron yayıcılar (PET kamerası) (Frey ve ark.2014) veya indüklenmiş gamma radyasyonu (Compton kamerası) gibi çeşitli ölçümler yapılmalıdır (Mackin ve ark.2012).

Bragg piki dozunun giriş bölgesindeki doza oranı protonlara kıyasla ağır iyonlar için daha büyüktür. Daha büyük kütleye sahip olmaları nedeniyle, açısal ve enerji dağınıklığı protonlara kıyasla ağır iyonlar için ihmal edilebilir hale gelir. Dolayısıyla, ağır iyonlar fotonların veya protonların aksine daha iyi bir doz konformasyonuna sahiptir ve bu durum, fiziksel tedavi planlamasında hedefi çevreleyen sağlıklı dokunun daha iyi korunmasını sağlar. Buna ek olarak, ağır iyonlar giriş bölgesine kıyasla Bragg pikinde güçlü bir LET artışı ortaya koymaktadır (Schulz-Ertner ve ark.2006). Yüksek LET radyasyonunun biyolojik avantajı nötron tedavisinde önceden öne sürülmüştür ancak, bunun aksine, ağır iyon radyoterapisinde, yüksek LET alanı tümöre uyumlu hale gelebilir.



Şekil 2 Şekil 4'te Almanya'daki Heidelberg İyon IşınTedavi Merkezi'nin (HIT) yatay ışın hattı tedavi odasının iç görünüşü (D)

2.1 Yüklü Partiküllerin Üretimi

Foton ışınlarına kıyasla yüklü partiküller dokudan geçerken yavaşlamaları ve dolayısıyla ölçülebilir bir menzile sahip olmaları açısından temel farklara sahiptir. Bir tümörün tedavi edilmesi için gereken enerji vücutta hedefin derinliğine bağlıdır. Protonlar ile tedavi 80 ila 250 MeV arasında enerji gerektirmektedir. Bu enerjiler için, siklotronlar yeterli enerjiler ve yoğunluklara sahip proton ışınları üretmek için kullanılır. Ağır iyonlarla derin yerleşimli tümörlerin tedavisi için gereken enerji protonlara kıyasla çok daha yüksektir. 150 MeV'lik bir proton ışını suda 16 cm derinliğe penetre olabilir; karbon iyonları için aynı penetrasyon derinliğine 3000 MeV'lik enerjilerle ulaşılabilir. Bu tür yüksek enerjilerde partiküllerin hızlandırılması amacıyla, senkrotronlar siklotronlardan daha uygundur. Bir senkrotron darbeli ışın üretir ve enerji döngüler arasında birkaç MeV düzeyinde değişkenlik gösterebilir. Dolayısıyla, Bragg pikinin ayarlanması, enerjide saçılma ve keskinlik bozunması engellenerek, emiciler olmadan derin yerleşimli tümörün taranması ile sağlanabilir. Bununla birlikte, senkrotonlarda partikül hızlanması siklotronlara göre çok daha zordur ve daha maliyetlidir.

2.2 Işın Verme ve Uygulama Sistemleri

2.2.1 Işın Verme

Yüklü partikül tedavileri ile elde edilen deneyimlerin çoğu temelde yatay ışın hatları ile elde edilmiştir (Şekil 2). Bir radyoterapi tedavisinin başarısı ışının farklı açılardan hedefe uygulanabilme imkanıyla (çoklu alan ışınlaması) büyük ölçüde artar. Bununla birlikte yüklü partiküller için bir gantri fotonlara kıyasla bir başka boyutta yer alır. Bir proton gantrisinin ağırlığı 100 ton civarında ve çapı 10 m olmasına karşın, karbon iyonları için izosentrik bir gantri 600 ton ağırlığa, 20 m uzunluğa ve 12 m çapa sahiptir (Haberer ve ark. 2004). Hedef hacmin ağırlık merkezine ışının konumlandırılması için gereken yüksek uzaysal doğruluğun yanı sıra inanılmaz derecede büyük boyut ve ağırlık bu bir gantrinin Heidelberg/Almanya'da 2008 yılına kadar kurulmamasını açıklamıştır. (Haberer ve ark.2004). Dünya çapında ilk ağır iyon gantrisi Ekim 2012'de online ortamda sunulmuştur (Şekil 3).

Heidelberg İyon Tedavi Merkezi (HIT) (Şekil 4) taramalı scan tekniğini kullanarak proton ve karbon iyonu ışınları sağlamaktadır. Rasgele seçilmiş partikül sayıları, dar bir iyon ışınının uzunlamasına menzili ve çapraz defleksiyonu ile tanımlanan her tarama noktasına uygulanabilir. Bu akıcılık ayarı tekniği, tipik olarak yalnızca iki ışın yönü kullanılarak, üç boyutta neredeyse rastgele şekillendirilmiş doz dağılımlarının oluşturulmasına izin verir. Tedavi planları çoğunlukla partikül sayısı dağılımlarının oluşturulması için uygulanan doz optimizasyonu yoluna göre sınıflandırılmaktadır: Tek alan tekdüze dozu (SFUD: Tek tek ışın optimizasyonu her ışın için homojen doz dağılımları sağlamaktadır) ve yoğunluk ayarlı partikül terapisi (IMPT: Eşzamanlı çoklu ışın doz optimizasyonu bir diğerini tamamlayan ışınların homojen olmayan doz dağılımlarına yol açabilir). Her iki algoritim de risk altındaki çevre organlar ve hedef hacim için doz kısıtlamalarına göre belirlenmektedir (Schulz-Ertner ve ark.2006).

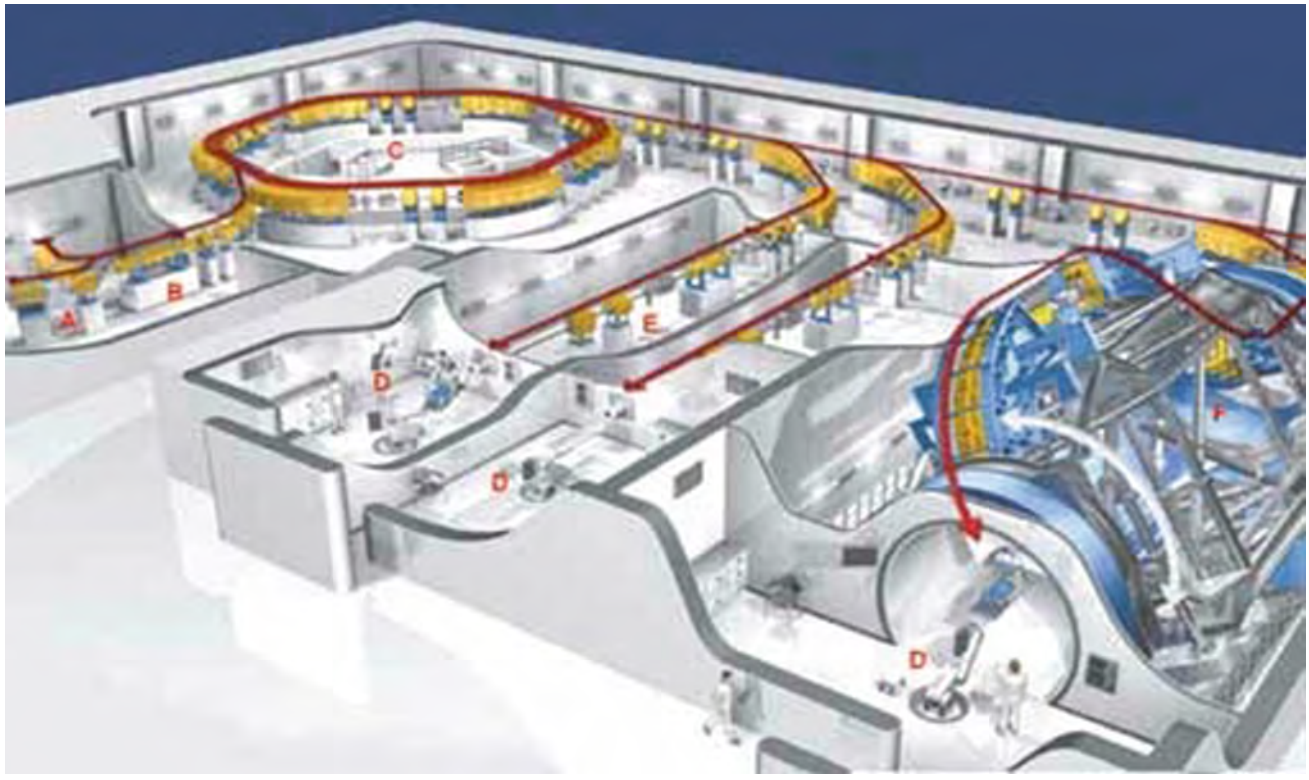
2.2.2 Işın Uygulama

Işın uygulaması için iki farklı prensip yöntemi mevcuttur: pasif ve aktif ışın şekillendirme (Schulz-Ertner ve ark.2006). Pasif ışın şekillendirme geliştirilen ilk yöntem olmuştur ve hala ağır iyon terapisinde en yaygın şekilde kullanılan yöntemdir (Şekil 5). Genişletilmiş ışın geldikten sonra, değişken menzil kaydırıcı (tipik olarak, ışına taşınabilen farklı kalınlıkta birçok homojen plastik plak) dozu planlanan derinliğe kaydırmalıdır. Kompensatör ve kolimatör hastaya spesifik cihazlardır ve doz dağılımını hedef hacmin boyutuna ve şekline adapte etmektedir.

Özel bir kompensatörün dokunun homojenlik eksikliklerini telafi ettiği pasif ışın şekillendirmenin aksine, aktif satır satır tarama yönteminde, ışın yoğunluğu ve enerji menzili varyasyonla ayarlanabilir. Tümör ardarda taranan izoenerjetik tabakalara bölünür (Şekil 6). Aktif satır satır tarama yönteminin avantajı, yukarıda bahsedildiği gibi, hedef hac-

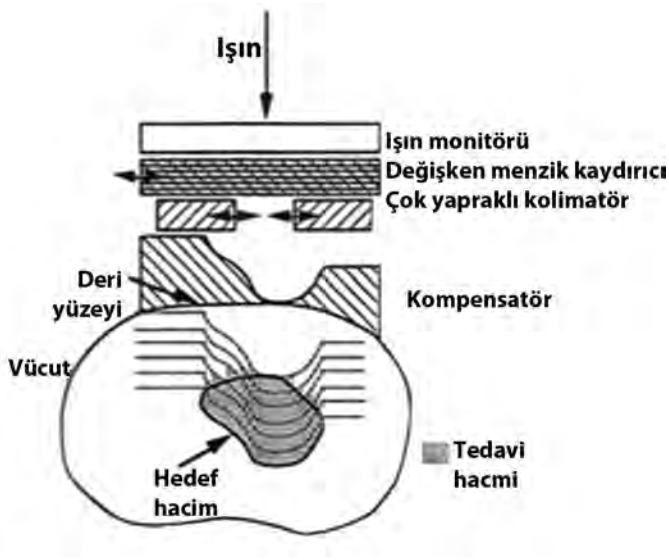


Şekil 3 Almanya'daki Heidelberg İyon Işını Terapi Merkezi'nin (HIT) Gantri tedavi odasının iç görünüşü, Şekil 4'teki denklemler (D, F)

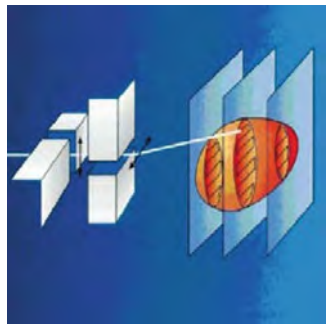


Şekil 4 Heidelberg İyon Işın Terapi Merkezi'nin (HIT) oluşumu. İyon kaynaklarında (A), iyonlar atomların elektron bulutunun parçalarının yakalanmasıyla üretilir. İyonlar elektriksel ve manyetik alanlarda bir ışınla demet oluşturur ve doğrusal hızlandırıcıda ışık hızının yaklaşık %10'u kadar yüksek bir hıza hızlanır (B). Senkrotonda (C), iyonlar süper iletken mıknatıslara bağlı dairesel orbitler halinde tutulur. Yaklaşık bir milyon dolaşım boyunca, yüksek frekansta güç sağlanan hızlandırıcı yapıları iyonların hızını ışık hızının %75'ine kadar artırır. Tedavi odasına giderken (D), iyon ışını mıknatıslar tarafından vakum tüplerinde (E) iletilir ve demet haline gelir. Hastanın etrafında dolaşan, 20 m uzunluğa, 12 m çapa ve 600 ton toplam ağırlığa sahip dünyanın ilk iyon gantrisi (F) 2012 yılının Ekim ayında online ortamda sunulmuştur.

min üç boyutta taranabilme imkanı ve doz dağılımının herhangi bir hastaya spesifik cihaz olmadan düzensiz şekillere göre ayarlanabilmesidir. Buna ek olarak, yüksek doz uygulanan bölge, yalnızca derinlik dozunun hedef hacmin distal ucuna göre ayarlanabildiği pasif ışın şekillendirmenin aksine hem proksimal hem de distal uçlara uyumlu hale getirilebi-



Şekil 5 Yüklü partikül terapisi için kullanılan pasif ışın şekillendirme prensibi, bkz. metin. Vücutta tedavi hacmine ulaşan çizgiler bir menzil kaydırıcı kullanılarak derine kaydırılabilen distal düşüşü temsil etmektedir



Şekil 6 Aktif ışın şekillendirme prensibi. Işın iki çift tarayıcı mıknatıs aracılığıyla dikey ve yatay yönlerde taranır. Senkrotonun enerjisini değiştirerek, Bragg piki konumu değiştirilebilir ve bunun sonucunda, taranan bölge hedef derinlik boyutuna adapte edilir

lir (Schulz-Ertner ve ark. 2006). (Schulz-Ertner ve ark.2006). Yüksek LET radyasyon alan hedef hacim ve entegral doz aktif satır satır tarama tekniğinde asgariye indirilir.

3 Biyolojik Prensipler

İyonizasyon yoğunluğu olarak adlandırılan, belirli bir hacimdeki iyonizasyon olayı sayısı bazı radyasyon çeşitlerinin etkinliğini belirtebilir. Bu miktarın ölçülmesi zor olduğundan, en çok doğrusal enerji transferi (LET) kullanılır. LET biyofiziksel bir miktardır ve mesafe başına iyonizasyon sayısını tanımlayarak iyonize edici radyasyonun biyolojik doku üzerine etkisini ölçer. Seyrek olarak iyonize edici radyasyon (düşük-LET <10 keV/μm) ve yoğun olarak iyonize edici radyasyon (yüksek-LET >10 keV/μm) ayırt edilir. Hücresel düzeyde, yüksek-LET nükleusta yüksek bir lokal doz ile karakterize edilmekte olup, böylece, letal radyasyon hasarı olasılığı artar (Scholz ve ark.2001). LET ne kadar yüksek olursa, bağıl biyolojik etkinlik (RBE) o kadar yüksektir. RBE, aynı absorbe enerji miktarı göz önünde bulundurulduğunda, bir iyonize edici radyasyon türünün diğerine göre biyolojik etkinlik oranıdır (burada, konvansiyonel bir doğrusal hızlandırıcıya ait foton ışınlamasının kullanımı bir olarak ayarlanmıştır). RBE en uygun iyonizasyon yoğunluğuna LET'in artmasıyla artar; bununla birlikte, yüksek LET için, etkide daha fazla artışı engelleyen satürasyon etkileri ortaya çıkar. SOBP protonlarının RBE'si fraksiyon başına dozun veya dozun azalmasıyla ve SOBP'de derinliğin artmasıyla artarken, her iki etkinin boyutu olasılıkla hedef hücrelerin veya dokuların a/b oranlarına bağlıdır (Gerweck ve Kozin 1999). Bir SOBP'de derinlikle RBE'de gözlenen artış RBE ağırlıklı SOBP'nin distal kenarının daha derine kaymasına neden olur (Carabe ve ark.2012). Klinik proton ışınları her zaman ışının distal düşüşünde organların risk altında kalmasını engelleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Farklı tümörler yüksek-LET radyasyona farklı yanıt vermektedir. Özellikle çok yavaş büyüyen ve genelde radyasyona çok duyarlı olmayan prostat tümörleri gibi geç reaksiyon gösteren dokular artmış RBE'ye sahip yüksek-LET radyasyona reaksiyon vermektedir. Dolayısıyla, RBE tümör antitesine (dokunun doğası), tek doza (farklı lokal doz dağılımı), LET'e ve iyonizasyon yoğunluğuna bağlı olup, oksijenasyon ve hücre döngüsüne bağlı değildir.

Bununla birlikte, mevcut deneysel biyolojik veriler in vivo sonlanım noktaları için a/b değeri veya fraksiyon başına doz ve RBE arasında net bir korelasyonun tanımlanması için yetersizdir (Paganetti ve ark.2002). Genelde, RBE'nin doz ortalamalı doğrusal enerji transferi (LETd) ile artarken, dozun veya a/b değerinin artmasıyla azaldığı bilinmektedir (Gerweck ve Kozin 1999; Paganetti ve ark.2002; Carabe ve ark.2013). Artmış bir LETd ve doz düşüşü nedeniyle artan bir RBE ışının biyolojik olarak etkili menzilinde 1-2 mm'lik bir kaymaya neden olabilir (Robertson et al. 1975; Paganetti ve ark.2000). Çeşitli yazarlar tedavi planlaması amaçları doğrultusunda biyolojik etkinliğin değiştirilmesiyle menzil belirsizliklerinin nasıl tahmin edilebileceğini düşünmüşlerdir (Carabe ve ark.2012; Bohlen ve ark.2012). Biyolojik menzil belirsizlikleri fiziksel menzil belirsizliklerine katkıda bulunduğundan, düşük a/b değerlerine sahip oldukça heterojen dokuları içeren tedavi bölgeleri RBE değerlerinin değiştirilmesi planından yarar sağlayabilir (Carabe ve ark.2012).

Protonlar için 1.1'lik bir RBE değerinin tüm dokular için ve herhangi bir dozda SOBP ile iyi bir ortalamayı temsil ettiği kanıtlanırken (Paganetti ve ark.2002), karbon iyonlarının RBE'si 1,4 ila 5,0 arasında değişmektedir (Jones 2009). Bir tedavinin doğruluğu %5-10'un altında belirsizlik düzeylerine artırılmak istenirse, biyolojik etki değişiklikleri dikkate

alınmalıdır. Proton RBE'sinin prostat dokusunun a/b değerine bağlı olduğu bilinmektedir. Prostat tümörleri için bildirilen a/b değerlerinin menzili (1.2–5.0), bu dokular için proton RBE'sinin 1,1'lik yaygın olarak kullanılan jenerik değere kıyasla anlamlı farklılık gösterebileceğini ifade etmektedir (Carabe ve ark.2013). Biyolojik doz profili menzilindeki belirsizlik daha yüksek dozlarda daha küçüktür. Bu durum, hipofraksiyone rejimlerin kullanılmasının proton ışınları ile ilişkili genel menzil belirsizliğini (fiziksel ve biyolojik) azalttığını ifade edebilir (Carabe ve ark.2012). Bu hususlara ve proton RBE'sinin fraksiyonasyon ile değişmesine bağlı olarak, proton ve foton tedavileri arasındaki karşılaştırma dikkatlice yapılmalıdır.

4 Klinik Yönler

Lokalize prostat kanseri olan hastalarda ışınlama başarısı uygulanan dozla ilişkilidir (Hall 2006; Kupelian ve ark.2007; Tsuji ve ark.2005; Yu ve ark.2011; Zelefsky ve ark.2001). Bu orta risk profiline sahip hastalar için iyi bilinmektedir ve ayrıca, yakın zaman önce düşük risk profiline sahip hastalarda da belirlenmiştir (Gleason skoru <7; PSA<10 ng/ml) (Zietman ve ark. 2010a). Daha yüksek dozlar özellikle rektumda (kanamalar, fistül ve ülser), üretrada (stenoz) ve mesanede (kronik sistit) daha yüksek komplikasyon oranlarına yol açmaktadır.

Yan etki oranı yalnızca doza değil, aynı zamanda kullanılan radyasyon tekniğine de bağlıdır. 1990'larda yapılan randomize bir çalışmada, rektum toksisitesinin simulatör bazlı planlamaya kıyasla 3 boyutlu BT bazlı radyasyon planlamasının uygulanmasıyla anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir (Dearnaley ve ark.1999). MD Anderson tarafından yapılan bir doz artırma çalışmasında, Pollack ve ark. rektum toksisitesinin hacme bağımlılığını açıklamıştır (>70 Gy ile ışınlama uygulanan rektum hacmi: 5 yıl sonra II. derece veya daha yüksek toksisite %13 veya <=%25 ile %51 veya C70 Gy ile rektum hacmi >%25) (Pollack ve ark.2002). Yoğunluk ayarlı radyoterapi kullanımına bağlı olarak, dozların 76-81 Gy'ye kadar artırılması mümkünken, aynı dozajda 3 boyutlu konformal radyoterapiye kıyasla yan etkiler toplam 64-70 Gy'lik bir dozla radyasyon serisi düzeyine anlamlı olarak düşürülebilmiştir. Bu tek merkezli eski karşılaştırma anlamlı olarak daha yüksek kür oranı göstermiştir (Zelefsky ve ark.2001).

5 Proton Radyoterapisi

Proton tedavisi ile tedavi edilen 2000'den fazla prostat kanseri hastası literatürde bildirilmiştir. Toksisite kabul edilebilir bir aralıkta bulunurken, bir proton takviyesi kullanılarak yapılan doz artırımı sonucu iyileştirmiştir. Yalnızca proton tedavisi ile elde edilen ilk sonuçlar da mevcuttur ve bunlar protonlar ve fotonlar ile uygulanan kombinasyon tedavisi ile benzerdir. Dozimetri çalışmaları konformal proton tedavisine ait en büyük yararın, daha az sekonder malignite oluşmasını sağlayabilecek olan ortalama entegral doz azalması olduğunu öne sürmektedir.

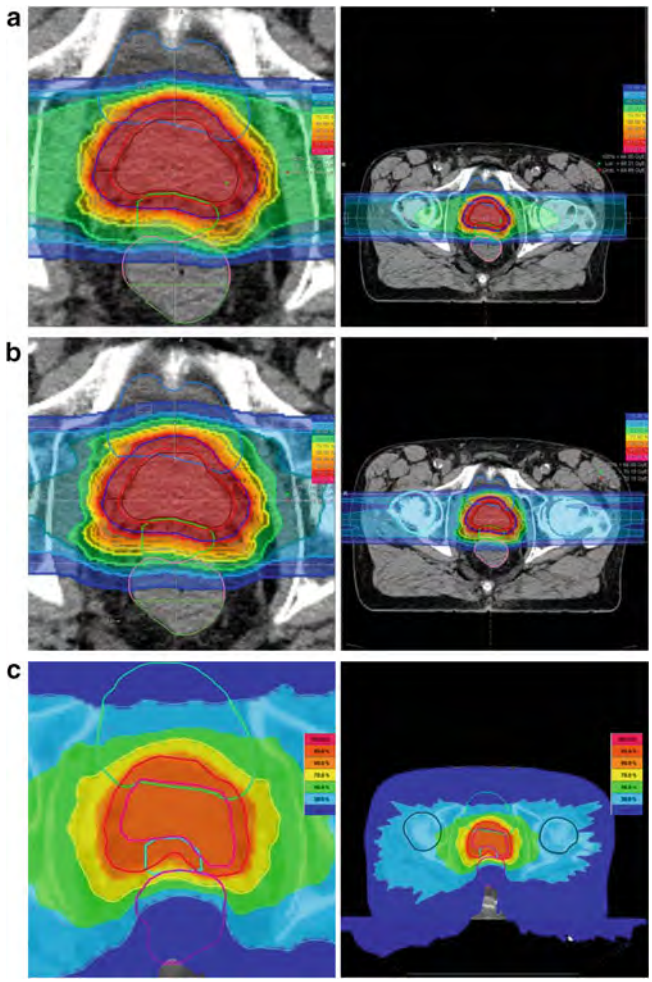
Proton ışını merkezlerinin sayısı son on yılda hızla artmıştır. Buna göre, 2001 yılında dünya çapında faaliyet gösteren 20 merkez varken, bu sayı 2011'de 39'a çıkmıştır (kaynak: http://ptcog.web. psi.ch/ptcenters.html). Proton ışını terapisi araştırma uygulamalarında 1950'lerden beri kullanılmaktadır ve 1990 yılında Loma Linda'daki ilk proton tedavisi merkezinde klinik uygulamaya girmiştir (Jarosek ve ark.2011).

Tek proton tedavisi ile foton tedavisinin (IMRT) etkililiğinin karşılaştırılması amacıyla, özellikle düşük riskli prostat kanseri hastalarında son derece uzun gözlem dönemlerine sahip randomize faz III araştırmalara ihtiyaç duyulacaktır. Şu anda, hiçbir randomize kontrollü araştırma yoktur ve proton ışını ile ışınlamayı diğer tedavilerle karşılaştıran az sayıda iyi yürütülmüş kohort çalışma mevcuttur.

Bir tarafta proton tedavisini küçümseyenlerin yaygın olarak bahsedilen olumsuz fikirleri proton tedavisinin diğer tedavilere göre etkililiğine veya zararsız olduğuna dair hiçbir kanıt olmadığını belirtirken, diğer tarafta tedavinin yüksek maliyetlerinden bahsedilmektedir. Bir rapor proton tedavisi uygulama maliyetlerinin diğer herhangi bir radyoterapiye göre iki kat daha fazla olduğunu belirtmiştir (Zietman ve ark.2010b).

Bununla birlikte, protonların fiziksel doz dağılımı fotonları yalanlamaktadır (Şekil 7). Riskli organların bazı kısımlarının hala hedef hacimde kaldığı açıktır: Mesane tabanı, üretra ve rektumun dış duvarı. Hedef hacmin merkezinde bulunan üretranın tolerans dozu [85 Gy'dir. 48 x 1.8 Gy = 86.4 Gy şeklinde bir fraksiyon şemasını içeren prospektif bir çalışmada <%3 oranında üretral striktürler bildirilmiştir (Cahlon ve ark. 2008). Hem mesane hem de rektum için, çalışmalar yüksek bir hacim etkisi saptamıştır. Mesanenin 2/3'sine radyasyonu uygulanması için TD 5/5 80 Gy iken, tüm mesaneye radyasyon uygulanması için 65 Gy'dir (Emami ve ark.1991). Rektum için, yüksek hacim etkileri de bilinmektedir (Kuban ve ark.2008). Proton radyasyonuyla, daha az rektal komplikasyon oranları sağlayacak şekilde, foton radyasyonuna karşı özellikle arka rektum duvarının korunması mümkündür. Proton ışınlaması için, Loma Linda'dan elde edilen retrospektif analiz verilerinin yanı sıra (Slater ve ark.2004), 50,4 Gy'lik bir dozda fotonlarla yapılan ışınlamanın ardından, 70,2 Gy'ye karşı 79,2 Gy'lik bir toplam doza proton takviyesinin uygulandığı, Boston'da yürütülen randomize çalışmayı biliyoruz. Çalışma kabul edilebilir yan etki oranıyla yüksek doz uygulanan kolda anlamlı bir avantaj göstermiştir (%2 oranında CTC 3. derece veya üzeri akut ve kronik yan etkiler) (Zietman ve ark.2010a).

Sağ kalım oranı verileri açısından bakıldığında, az sayıda majör çalışma yürütülmüştür. Majör doz artırma çalışmalarından biri Boston'daki proton merkezinde yürütülmüştür. Zietman ve ark.2005, 2010a PSA değeri <5 ng/ml olan 393 hastayı düşük doz koluna (50.4 Gy foton terapisi + 19.8



Şekil 7 Prostatın a karbon iyonu, b proton, c IMRT (tomoterapi) ile ışınlanmasına ait doz dağılımı karşılaştırması. Rektumu korumak için, prostat ve rektum arasına bir aralayıcı jel yerleştirilmiştir (a+b'de yeşil OAR, c'de nane rengi OAR), bkz. Şekil 8. İzodozlar resmedilmiştir: Uygulanan doza göre koyu mavi (%10), açık mavi (%30), yeşil (%50), sarı (%70), turuncu (%90), kırmızı (%95) ve pembe (%107)

GyE proton takviyesi) ve yüksek doz koluna (50.4 Gy foton + 28.8GyE proton takviyesi) randomize etmiştir. Analiz, biyokimyasal nükssüz sağ kalımda yüksek doz kolu lehine anlamlı bir fark ortaya koymuştur. Düşük ve yüksek riskli hastaların (Gleason skoruna bağlı) alt grup analizi her iki olguda yüksek doz grubu için anlamlı bir avantaj göstermiştir. Genel sağkalım oranı üzerine bir etki gözlenmemiştir. Benzer foton çalışması insidansına kıyasla kolların herhangi birinde akut ve geç toksisite artışı gözlenmemiştir. Benzer bir hasta popülasyonu ve tedavi yaklaşımıyla 2005 yılında Nihei ve ark. tarafından Japonya'da yapılan bir faz II çalışma benzer sonuçlar ve toksisite olayları sergilemiştir.

Boston 202 olguda ilerlemiş prostat kanseri (T3-4 N0-2) olan hastalarda proton takviyesine karşı fotonu inceleyen bir karşılaştırmalı çalışmanın yanı sıra bir başka doz artırma çalışması yapmıştır. (Shipley ve ark.1995). Hastalar düşük doz koluna (50.4 Gy foton + 16.8 Gy foton) veya yüksek doz koluna (50.4 Gy foton + 25.2 GyE proton) randomize edilmiştir. Lokal kontrolde istatistiksel olarak anlamlı bir fark (8 yıl sonra yüksek doz kolunda %84'e karşı düşük doz kolunda %19) yalnızca daha az farklılaşmış karsinomların olduğu alt grupta gözlenmiştir (tüm çalışma popülasyonu için etki yok). Geç toksisiteler açısından, rektal kanama insidansı yüksek doz kolunda anlamlı olarak artmıştır ve üretral striktür insidansı istatistiksel bir artma eğilimi göstermiştir.

2007 yılında, Mayahara ve ark. (2007) toplam 74 GyE'lik bir dozla prostata uygulanan proton terapisine ait akut toksisite verilerini yayınlamıştır (n = 287). Birinci derecenin üzerinde hiçbir akut gastrointestinal toksisite görülmemiştir. İkinci ve 3. derece genitoüriner akut toksisite hastaların sırasıyla %39 ve 4'ünde bildirilmiştir. Androjen deprivasyon terapisi kullanımı ve büyük bir ışınlama alanı boyutu genitoüriner akut toksisitenin meydana gelmesine neden olan risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Toksisite verileri, Ishikawa ve ark. tarafında gerçekleştirilen (2008) ve en az 24 ay süren uzun seyirli antihormonal tedavi kullanan hastaların %21'inde 1. derece ve %2'sinde 2. derece ısrarcı GU toksisite saptanan bir ağır iyon çalışmasıyla desteklenmiştir.

Pelvik lenf sisteminin kombinasyon radyoterapisi ve ardından prostata uygulanan proton takviyesi prospektif bir çalışmada Yonemoto ve ark. (1997) tarafından uygulanmıştır. Lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri ve yüksek nüks riski olan toplam 106 hasta bu araştırma dahilinde tedavi edilmiştir. Primer tümör ve pelvik lenf nodlarına başlangıçta 45 Gy foton ve ardından prostata 30 GyE'lik bir proton takviyesi uygulanmıştır. Yalnızca üç hastada 2 yılda lokal nüks gözlenirken, bir diğer iki hastada, lokal relaps kanıtı olmayan bir biyokimyasal nüks görülmüştür. Birinci ve 2. derece geç toksisiteler hastaların %12'sinde görülürken, 3. ve 4. derece toksisiteler bulunmamıştır. Yedi yıl sonra, Slater ve ark.2004 Yonemoto konseptine uygun olarak tedavi edilen 1.255 hastaya ait retrospektif verileri yayınlamıştır. Beş yıl sonra biyokimyasal nükssüz sağkalım %73 olarak belirlenmiştir. Tedaviden önce PSA düzeyinin <4 ng/ml olması halinde, biyokimyasal nükssüz sağkalım %90 olmuştur. Üçüncü ve 4. derece gastrointestinal ve genitoüriner geç yan etkiler %1 oranında bildirilmiştir. Loma Linda'nın üçüncü majör yayını, 60 yaş üzeri ve altı prostat kanseri hastalarının prognozunu karşılaştıran Rossi ve ark.'nın bir değerlendirmesidir (Rossi 2004). Sonuçlara göre, prognozun aynı olması halinde hastanın yaşına dayalı olarak hiçbir tedavi kararı alınmaması gerektiği bildirilmiştir.

Prostata protonlar ile hipofraksiyone ışın tedavisi uygulanmasına ilişkin veriler olmadığından, Heidelberg'de 2012 yılında bir çalışma başlatılmış ve bu çalışmada bu tedavinin etkililiği ve yapılabilirliği araştırılmıştır. Doz konsepti, prostat kanseri olan hastaların karbon iyonları ile tedavi edilmesi için çeşitli kurumlarda kullanılan hipofraksiyone bir ışınlama planına göre 20 x 3.3 GyE'dir (bkz. aşağı).

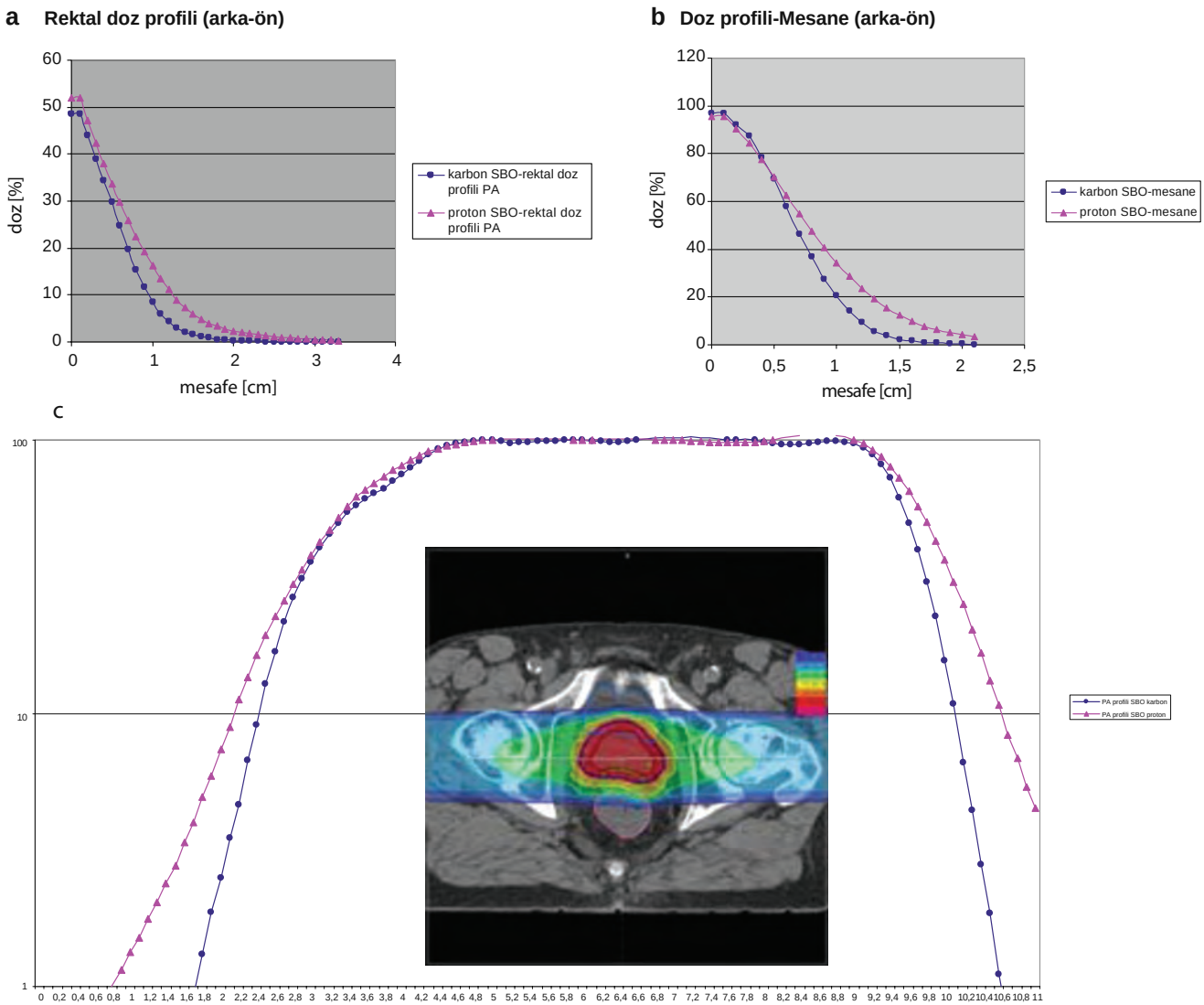
6 Karbon İyon Radyoterapisi

Kütlesine bağlı olarak, karbon iyonları benzer doz profiline sahip protonlara göre daha yüksek bir biyolojik etkinliğe sahiptir. 1994 yılında, karbon iyonu radyoterapisi Chiba/Japonya'da bulunan Ulusal Radyoloji Bilimleri Enstitüsü'nde (NIRS) başlatılmıştır. Haziran 1995 ile Mart 2000 tarihleri arasında, iki faz I/II doz artırma çalışması yürütülmüştür. Her iki çalışma da, yeni bir tekniğin bulunması ve en uygun radyasyon dozunun belirlenmesi için hem erken evre hem de ilerlemiş evre prostat karsinomu olan hastalarda hipofraksiyone karbon iyonu radyoterapisine ilişkin doz artırma çalışmaları olarak yürütülmüştür. Akakura ve ark.2004 fraksiyon başına 3 GyE olmak üzere 54 ila 72 GyE arasında değişen doz artırma basamaklarında 96 hastayı tedavi ettikten sonra iki faz I/II çalışmanın ilkini sunmuşlardır. Analizde uygulanan en düşük doz düzeyi olan 54 GyE'de "lokal başarısızlık" gösteren tek bir hasta ortaya koyulmuştur. Toksisite verileri 72 GyE dozunda 14 hastanın 5'inde (%36) 3. derece geç dönem rektum ve mesane/üretra toksisiteleri geliştiğini göstermiştir. 72 GyE'lik doz düzeyinde gözlenen yüksek toksisite oranına bağlı olarak, bu kol kapatılmıştır ve uygulanan toplam doz maksimum 66 GyE ile sınırlanmıştır. İkinci faz I/II araştırma, hem erken evre hem de ilerlemiş prostat kanseri için bir küçültme radyasyon alanı tekniği kullanılarak Ocak 1998'de başlatılmıştır. T1b-T2aN0M0 (1997 UICC TNM sınıflandırması) prostat kanseri olan hastalar toplam 60-66 GyE'lik dozda, T2b-T3b evresinde hastalığı olanlar ise hormon tedavisi ile kombine 66 GyE'lik sabit dozlarla tedavi edilmiştir. Çalışma Mart 2000'de tamamlanmıştır. Hiçbir 3. derece veya daha kötü geç toksisite meydana gelmemiştir (Akakura ve ark.2004). İki faz I/II çalışmaya kaydedilen 96 hastanın 37'sinde düşük riskli prostat kanseri saptanmıştır. Bu alt grup, 60-66 GyE'lik toplam doz ila tedavi edildiğinde 5 yıl sonunda %96 oranında biyokimyasal nükssüz sağkalım açısından kusursuz sonuçlar ortaya koymuştur (Shimazaki ve ark.2006).

Hipofraksiyone karbon iyonu terapisinin yapılabilirliğini ve etkililiğini valide etmek amacıyla, faz I/II çalışmalardan elde edilen önerilen doz fraksiyonasyonu (5 hafta boyunca 20 fraksiyonda 66 GyE) ve küçültme alanı tekniği kullanılarak Nisan 2000'de bir faz II çalışmaya başlanmıştır ve bu çalışma Ekim 2003'te tamamlanmıştır (Ishikawa ve ark.2006a). Toplam 176 hasta kaydedilmiştir ve lokal kontrol 1 hasta haricinde tümünde sağlanmıştır. Beş yıllık biyokimyasal nükssüz sağkalım tüm hastalar için %83,2 ve düşük riskli prostat kanseri hastaları için %100 olarak belirlenmiştir. Hiçbir CTC 3. derece veya üzeri geç toksisite bulunmamıştır (Tsuji ve ark.2005). Birinci ve 2. derece gastrointestinal (GI) ve genitoüriner (GU) toksisite hastaların sırasıyla %13 ve %2'sinde (GI) ve %21 ve %2'sinde (GU) gözlenmiştir (Ishikawa ve ark.2006a). Ardından, gastrointestinal ve genitoüriner yan etkilerin meydana gelmesini yol açan öngördürücü risk faktörleri araştırılmıştır. Antikoagülasyon tedavi kullanımı ve dozimetrik parametreler rektal kanamanın meydana gelişini öngördüren parametreler olmuştur. (Ishikawa ve ark.2006b). Uzun süreli androjen deprivasyon tedavisi kullanımı (ADT >=24 ay) 1-2. derece genitoüriner morbiditeleri artırmıştır. ADT >=24 ay kullanımı ve akut genitoüriner toksisite ısrarcı toksisitenin oluşması ile ilişkilendirilmiştir (Ishikawa ve ark.2008). Hormon tedavisi yokluğunda, prostat kanseri için karbon iyon tedavisi ile tedavi edilen erkeklerde yaşam kalitesi radyoterapiden 12 ay sonra hiçbir anlamlı azalma göstermemiştir (Wakatsuki ve ark.2008).

Tsuji ve ark.'nın yayını (2005) T1 ila T3 lokalize prostat kanseri olan çok daha büyük bir hasta grubuna (n=201) ait sonuçlarını açıklayarak, kusursuz klinik sonuçların ve düşük yan etki insidansının altını çizmişlerdir ve böylece, nispeten "radyasyona dirençli" prostat kanseri için karbon iyonu tedavisinin büyük potansiyelini vurgulamışlardır. Bu seride, hiçbir hastada 3. derece genitoüriner veya gastrointestinal toksisite gelişmemiştir. Yüksek riskli hastalar 2-6 ay boyunca neoadjuvan hormon tedavisi almıştır. İlk planlanan hedef hacim için CTV'ye 10 mm'lik ön ve yan güvenlik marjları ve 5 mm'lik bir arka marj eklenmesine karşın, arka marj rektal toksisiteyi azaltmak amacıyla karbon iyon radyoterapisi serisinin son yarısı için ön rektal duvara uyum sağlayacak biçimde azaltılmıştır. Beş yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım oranı tüm hastalar için %83,2 olmuştur. Yüzde 100'lük bir 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım oranına 37 düşük riskli hastada ulaşılırken, 164 yüksek riskli hasta %80,5'lik bir oran sergilemiştir. Karbon iyonu radyoterapisinden sonraki biyokimyasal hastalıksız sağkalım oranları, özellikle yüksek riskli prostat kanseri olan hastalar için modern foton IMRT'si ve proton radyoterapisine göre daha yüksek görünmektedir (Ishikawa ve ark.2012). Bununla birlikte, NIRS'deki yüksek riskli hastalar neoadjuvan hormon tedavisi almıştır. Karbon iyonu terapisi ile elde edilen ümit vaat eden sonuçların kontrollü klinik araştırmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Heidelberg'de yapılan bir ilk çalışmada, Nikoghosyan ve ark. (Nikoghosyan ve ark.2011) prostata uygulanan karbon iyonu ışınlamasının aktif ışın ayarının yapılabilirliğini ve güvenliliğini test etmişlerdir. 30 x 2 Gy'lik bir IMRT foton radyasyonu ile kombine 6 x 3 GyE'lik bir karbon iyonu takviyesi test edilmiştir. Radyoterapi herhangi bir 3. derece veya üzeri akut toksisite olmadan çok iyi tolere edilmiştir. 2. derece akut anal kanama 14 hastanın ikisinde gözlenmiştir. Birinci derece rektal tenesmus diğer üç hasta tarafından bildirilmiştir. Heidelberg'deki Ağır İyon Merkezi'nde, Mayıs 2012'den beri, satır satır tarama tekniğinde protonlar ve karbon iyonları ile prostata uygulanacak primer hipofraksiyone ışınlamanın güvenliliğini ve yapılabilirliğini araştıran prospektif bir randomize faz II araştırma yürütülmektedir (doz konsepti: 20 x 3.3 GyE). Lokalize prostat kanseri olan 92 hasta kaydedilecektir. Şekil 7'de, karbon iyonları (a), protonlar (b) ve foton IMRT'si [helikal tomoterapi (c)] için farklı doz dağılımlarının bir karşılaştırması gösterilmektedir. Karbon iyonlarında, giriş bölge-



Şekil 8 Karşılaştırmalı olarak proton ve karbon iyonu doz profilleri; a ve b risk organlarında karbon iyonlarına kıyasla daha düşük kütlelerine bağlı olarak protonların daha yüksek düzeyde lateral saçılma sergilediğini göstermektedir. c karbon iyonları lehine daha sığ bir doz gradyentinin yanı sıra logaritmik bir ölçekte sol-sağ doz profili göstermektedir

sindeki doz olasılıkla olduğundan fazla hesaplanmaktadır. Şu anda, Lokal Etki Modeli (LEM) I- modeli tedavi planlama sistemine entegre edilmiştir. Karbon iyonlarını içeren radyoterapide, tedavi planlaması sırasında biyolojik etkin doz hesaplaması tümör hastalarının yeterli düzeyde tedavisi için son derece önemlidir. Fiziksel doz ve bağıl biyolojik etkinlik (RBE) arasındaki karmaşık ilişkinin modellenmesi için, kusursuz klinik sonuçlarla 1000'den fazla hastada "Lokal Etki Modeli" (LEM) kullanılmıştır. Bununla birlikte, aynı zamanda, "Lokal Etki Modeli"nin (LEM I) güncel versiyonu için, model öngörüleri ve deneysel veriler arasında bazı farklar olduğu bilinmektedir. Özellikle, bu giriş alanında bağıl biyolojik etkinliğin olduğundan fazla hesaplanmasını içermektedir (Elsasser ve ark.2008; Karger ve Jakel 2007). Bu nedenden dolayı, model sürekli iyileştirilmiştir ve dolayısıyla, bugün daha jeneralize bir versiyon (LEM IV) mevcuttur. Protonların daha düşük bir kütleye sahip olmasına bağlı olarak, lateral saçılma karbon iyonlarına kıyasla daha yüksektir. Lateral doz azalması ağır iyonlara kıyasla daha sığdır (Şekil 7a, b).Şekil 8a ve b karşılaştırmalı olarak hem rektum hem de mesane risk organları için protonların ve karbon iyonlarının doz profillerini göstermektedir. Karbon iyonlarının sığ lateral doz gradiyenti iyon ışınının propagasyon yönünde risk organlarında sığ bir doz azalmasına neden olmaktadır. Şekil 8c karbon iyonları lehine logaritmik bir ölçekte sol-sağ doz profili göstermektedir.

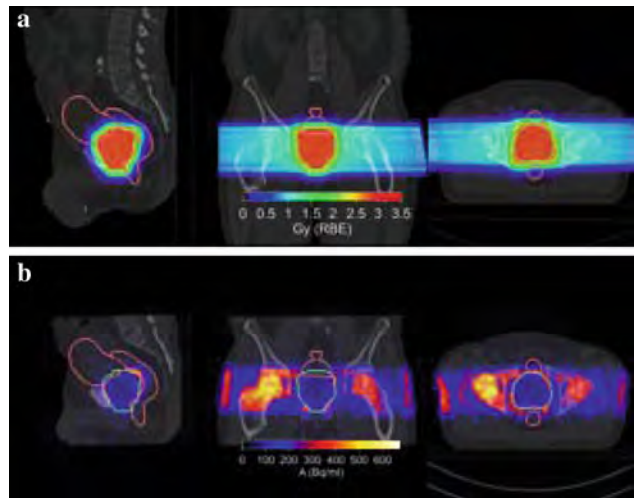
Chiba/Japonya'da, radyasyon onkologları 1300'den fazla prostat tedavisi tamamlamışlardır. Güncel olarak önerilen doz fraksiyonasyonu 4 hafta boyunca 16 fraksiyonda uygulanan 57,6 GyE'dir ancak 3 hafta boyunca 12 fraksiyon halinde uygulanan daha fazla hipofraksiyone karbon iyonu radyotera-

pisinin kullanıldığı yeni bir klinik araştırma şu anda yürütülmektedir. Lokalize prostat kanseri için hipofraksiyone radyoterapi, prostat kanseri için üretra, mesane ve rektum gibi riskli organların değerlerinden daha düşük olabilecek düşük bir a/b oranı değerinin varsayılmasına bağlı olarak yakın zamanda dikkat çekmiştir (Peschke ve ark.2011; Brenner ve ark.2002). LQ modeline göre, hipofraksiyone radyoterapi lokal tümör yanıtı ve genitoüriner ve gastrointestinal yan etkilerin azaltılması açısından yarar sağlamaktadır (Fowler ve ark.2003; Macias ve Biete 2009; Livsey ve ark.2003; Arcangeli ve ark.2010).

Japonya'da elde edilen verilerin son takibinde (Ishikawa ve ark.2012), 5 yıllık genel sağkalım ve nedene spesifik sağkalım (CSS) oranları sırasıyla %95,3 ve %98,8 olarak belirlenmiştir. Risk gruplarına göre 5 yıllık CSS oranları (düşük risk: GS <=6 ve PSA <20 ng/ml ile T1/T2a; orta risk: T1/2 ile GS = 7 ve PSA <20 ng/ml; yüksek risk: T3, PSA [20 ng/ml veya Gleason-Score >=8) düşük, orta ve yüksek riskli gruplar için sırasıyla %100, %100 ve %97,9 olarak belirlenmiştir. Biyokimyasal relapslar 927 hastanın 63'ünde (%6,8) gözlenmiştir ancak lokal tümör kontrolü 8 (%0,8) hasta haricinde tüm hastalarda sağlanmıştır. Buna bağlı olarak, 5 yıllık biyokimyasal relapssız sağkalım ve lokal kontrol oranları sırasıyla %90,6 ve %98,3 olarak belirlenmiştir. Risk gruplarına göre 5 yıllık biyolojik relapssız sağkalım oranları düşük, orta ve yüksek riskli gruplar için sırasıyla %89,6, %96,8 ve %88,4 olarak belirlenmiştir. Çarpıcı bir sonuç olarak, karbon iyonu radyoterapisi ve androjen deprivasyon terapisi kombinasyonu ile tedavi edilen yüksek riskli hastaların 5 yıllık oranı, tek başına karbon iyonu radyoterapisi ile tedavi edilen düşük riskli hastalarınki ile neredeyse aynı olmuştur. Bu sonuç androjen deprivasyon tedavisinin makul kullanımının yanı sıra lokal olarak ilerlemiş tümörler için karbon iyonlarının tümör kontrolü üzerine yüksek etkisini kanıtlayabilir (Ishikawa ve ark.2012). Ayrıca, karbon iyonu radyoterapisinin hipofraksiyonasyonu çekici görünmektedir ve tümörün izlenmesine yönelik yeni yöntemlerle birlikte uygulanabilir.

7 İyon Tedavisinde Işınlama Doğrulaması

Uygulanan iyon tedavisini doğrulamak için kullanılabilecek yollardan biri ışınlamadan kısa süre sonra yapılacak bir pozitron emisyon tomografisi (PET) olabilir (Enghardt ve ark.2004; Parodi ve ark.2007a, b; Nishio ve ark.2008; Hsi ve ark.2009). PET, iyon tedavisinin dolaylı, üç boyutlu, in vivo, invazif olmayan bir doğrulamasını sunar. Bu tanı çeşidi, terapötik ışınlama dahilinde bir yan ürün olarak ortaya çıkan geçici bir b+ aktivitesine bağlı olarak mümkündür. b+ aktivitesi ışınlama yapılan dokunun hedef nükleusları ve ışın iyonları arasındaki nükleer reaksiyonların sonucudur. Ölçülen aktivitenin tedavi planının yanı sıra gerçek bilgisayarlı tomografi taraması ile sağlanan hasta anatomisi ile birleştirilmesiyle, gerçek doz uygulamasına ilişkin sonuçlara varılması mümkündür. Özellikle ışın partiküllerinin yüksek düzeyde heterojen dokuya (yani, kemik, hava, kas ve metal) penetre olmasının gerektiği olgularda (Jakel ve Reiss 2007), amaçlanan doz dağılımının kesinliği, tedavi planlama algoritmalarındaki minimal yerleştirme hataları veya sapmaları neticesinde bozulabilir. Işınlama ile indüklenen aktivite düzeyleri nükleer tıptan bilinen tipik tanısal PET koşullarına göre çok daha düşük boyuttadır. Makul istatistiklere ulaşmak amacıyla, PET verilerinin eldesi yaklaşık 30 dakika sürmelidir. Taranmış proton ışınlaması uygulanan bir prostat kanseri hastasının ilk radyasyon sonrası PET-BT görüntülemesi örneği Şekil 9'da sunulmaktadır. Sağ ve sol proton alanı aracılığıyla 3.3 GyE'lik beşinci terapötik tedavi fraksiyonunun tamamlanmasından sonra, hasta tedavi odasının yanındaki odada bulunan PET-BT tarayıcısına aktarılmıştır. Ardından, hasta tedavi boyunca kaldığı konumun aynısında sabitlenmiştir. Sinyale yaklaşık 20 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahip 11C radyonüklitlerin parçalanması hakim olmuştur.Ne yazık ki, yaklaşık 2 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahip 150 radyonüklit hastanın PET/BT görüntülemeye aktarılma sürecinde büyük ölçüde parçalanmaktadır. Düşük istatistikli PET verilerinin gürültüsüne ek olarak, görüntüleme ayrıca esas olarak perfüzyonla indüklenen aktivitenin hızlıca ortadan kaldırılmasıyla da engellenmektedir. HIT'de tedavi edilen prostat hastalarına ait ilk tedavi sonrası ölçümler, tedavi izlemi için mevcut görüntüleme konseptinin uygulanabilirliğini desteklemektedir. Uygulanan ışınlamanın nihai bir doğrulaması için, daha ayrıntılı bir kantitatif analize ihtiyaç duyulmaktadır (Bauer ve ark.2013a, b).



Şekil 9 Heidelberg iyon merkezinde iyon ışınlamasının doğrulanması için kombine PET/BT taraması. a sagital, koroner ve aksiyal tabakalarda planlama BT'si üzerine yayılan piyasada mevcut TPS ile planlanan dozu göstermektedir. b a'daki ile aynı tabakalarda birleştirilen ve görüntülenen, kontrol bilgisayarlı tomografisi üzerine yayılan proton ışınlamasından yaklaşık 7 dakika sonra çekilen PET görüntüsünü göstermektedir. Prostatta, aktivite halihazırda ortadan kalkmıştır. Zaman içindeki ilerlemeye bağlı olarak, pelvisin sağ tarafı daha önce ışınlama uygulanan sol tarafına göre daha güçlü aktivite sergilemektedir.

8 Radyasyonla İndüklenen Neoplazmalar

İyonize edici radyasyona maruziyet, sekonder malignitelere neden olabilir. Latens dönemi maruziyetten sonra 20 ila 40 yıl arasındadır (Schulz-Ertner ve ark.2006). Radyojenik neoplazmaların insidansı uygulanan doza ve radyasyon dozu oranına, radyasyon türüne, ışınlama yapılan dokunun biyolojisine ve hacmine (entegral doz) ve hastanın yaşına ve cinsiyetine bağlıdır. Proton ve karbon iyonu radyasyonu, foton ışınlaması ile karşılaştırıldığında, riskli organlara ulaşan dozu azaltırken, tümöre daha fazla radyasyon dozunun ulaşmasına imkan vermektedir. Proton radyoterapisinin kullanımı, foton tedavisine kıyasla anlamlı olarak artmış sekonder malignite riski ile ilişkilendirilmemiştir (Chung ve ark.2013).

Athar ve ark. (2010) proton tedavisinde sekonder nötron eşdeğer doz katkıları ve 6 MV IMRT'de lateral alan dışı dozların karşılaştırmasını değerlendirmiştir. Hedefe yakın olan protonlar daha düşük entegral doza bağlı olarak belirgin bir avantaj sağlarlar. Alan dışında ancak hedefin yaklaşık 25 cm çapı dahilinde olan saçılmış IMRT foton dozu proton tedavisinden kaynaklanan nötron eşdeğer dozundan kabaca 2 faktör daha düşük olmuştur. Hedefe daha fazla mesafede ([25 cm), protonlar 2-3 faktör daha düşük dozlara yol açarak avantaj sağlamaktadır.

İyonlarla prostat ışınlaması yapılan yayınlanmış olan tüm çalışmalarda pasif ışın ayarı kullanılmıştır. Bir satır satır tarama tekniği ile uygulanan aktif ışın ayarının avantajı (Haberer ve ark.2004) daha düşük nötron üretimidir. Dolayısıyla, sekonder malignite riski daha düşük olmalıdır. Daha kesin doz uygulamasına rağmen, pasif ışın ayarı IMRT ışınlamasına kıyasla daha az sekonder kanser geliştirme gibi bir avantaj sağlamamaktadır (Hall 2006).

Proton ve karbon iyonu tedavi uygulaması son 10-15 yılda prostat kanseri tedavisi için kullanılmış olduğundan, ve cerrahi gruplarına ek olarak aktif gözlem gruplarındaki artışa bağlı olarak bizler kusursuz karşılaştırma gruplarına sahip olduğumuzdan, önümüzdeki birkaç on yılda yararlı sekonder malignite oranları elde edilmesi gerekir.

9 Bakış Açısı

Son yirmi yılda, dünya çapında neredeyse 40 merkezde, partikül terapisinde değerli klinik deneyimler elde edilmiştir. Partiküller ile prostat kanseri hasta gruplarından elde edilen ışınlama verileri düşük üriner ve rektal toksisite oranlarının yanı sıra yüksek lokal ve biyokimyasal kontrol oranları göstermiştir. Özellikle ışın uygulaması ve tedavi planlaması için, yeni teknolojilerin geliştirilmesiyle birlikte, protonların ve ağır iyonların fiziksel ve biyolojik potansiyelinin en uygun şekilde araştırılmasına imkan veren klinik koşullarda iyonların daha geniş uygulama alanı bulması mümkün olacaktır. Güncel araştırmalar doz artırımı, hipofraksiyonasyon ve yaşam kalitesi sonucu araştırmalarını içermektedir.

Kaynaklar

Akakura K, Tsujii H, Morita S, Tsuji H, Yagishita T, Isaka S, Ito H, Akaza H, Hata M, Fujime M et al (2004) Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. Prostate 58(3):252–258

Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, Plastaras J, Bucci MK, Yock TI, Bonilla L et al (2012) An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 103(1):8–11

Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, Marzi S, Landoni V, Fowler J, Strigari L (2010) A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(1):11–18

Athar BS, Bednarz B, Seco J, Hancox C, Paganetti H (2010) Comparison of out-of-field photon doses in 6 MV IMRT and neutron doses in proton therapy for adult and pediatric patients. Phys Med Biol 55(10):2879–2891

Bauer J, Unholtz D, Kurz C, Parodi K (2013a) An experimental approach to improve the Monte Carlo modelling of offline PET/CT-imaging of positron emitters induced by scanned proton beams. Phys Med Biol 58(15):5193–5213

Bauer J, Unholtz D, Sommerer F, Kurz C, Haberer T, Herfarth K, Welzel T, Combs SE, Debus J, Parodi K (2013b) Implementation and initial clinical experience of offline PET/CT-based verification of scanned carbon ion treatment. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 107(2):218–226

Bohlen TT, Brons S, Dosanjh M, Ferrari A, Fossati P, Haberer T, Patera V, Mairani A (2012) Investigating the robustness of ion beam therapy treatment plans to uncertainties in biological treatment parameters. Phys Med Biol 57(23):7983–8004

Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP (2002) Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(1):6–13

Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H (2008) Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(2):330–337

Carabe A, Moteabbed M, Depauw N, Schuemann J, Paganetti H (2012) Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness. Phys Med Biol 57(5):1159–1172

Carabe A, Espana S, Grassberger C, Paganetti H (2013) Clinical consequences of relative biological effectiveness variations in proton radiotherapy of the prostate, brain and liver. Phys Med Biol 58(7): 2103–2117

Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ (2013) Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 87(1):46–52

Creutz EC, Wilson RR (1946) Mono-energetic protons from a cyclotron. Rev Sci Instr 17(10):385–388

Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 353(9149):267–272

Elsasser T, Kramer M, Scholz M (2008) Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro and in vivo. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(3):866–872

Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21(1):109–122

Enghardt W, Parodi K, Crespo P, Fiedler F, Pawelke J, Ponisch F (2004) Dose quantification from in-beam positron emission tomography. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 73(Suppl 2): S96–S98

Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ (2003) What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 56(4):1093–1104

Frey K, Bauer J, Unholtz D, Kurz C, Kramer M, Bortfeld T, Parodi K (2014) TPSPET-A TPS-based approach for in vivo dose verification with PET in proton therapy. Phys Med Biol 59(1):1–21

Gerweck LE, Kozin SV (1999) Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 50(2):135–142

Haberer T, Debus J, Eickhoff H, Jakel O, Schulz-Ertner D, Weber U (2004) The Heidelberg Ion Therapy Center. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 73(Suppl 2):S186–S190

Hall EJ (2006) Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65(1):1–7

Hsi WC, Indelicato DJ, Vargas C, Duvvuri S, Li Z, Palta J (2009) In vivo verification of proton beam path by using post-treatment PET/CT imaging. Med Phys 36(9):4136–4146

Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H (2006a) Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol 81(1):57–64

Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Hirasawa N, Yanagi T, Mizoe JE, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Tsujii H (2006b) Risk factors of late rectal bleeding after carbon ion therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(4):1084–1091

Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Hirasawa N, Yanagi T, Mizoe JE, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Nakano T et al (2008) Adverse effects of androgen deprivation therapy on persistent genitourinary complications after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(1):78–84

Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Tsujii H (2012) Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc 19(4):296–305

Jakel O, Reiss P (2007) The influence of metal artefacts on the range of ion beams. Phys Med Biol 52(3):635–644

Jarosek S, Elliott S, Virnig BA (2011) Proton beam radiotherapy in the U.S. Medicare population: growth in use between 2006 and 2009: Data Points # 10. In: Data points publication series, Rockville (MD)

Jones B (2009) Joint symposium 2009 on carbon ion radiotherapy. Br J Radiol 82(983):884–889

Karger CP, Jakel O (2007) Current status and new developments in ion therapy. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al] 183(6):295–300

Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A (2008) Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 70(1):67–74

Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A (2007) 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 68(5):1424–1430

Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP, Swindell R, Read G, Khoo VS, Logue JP (2003) Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(5):1254–1259

Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruysscher D, Jefferson T (2007) A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol and Oncol 83(2):110–122

Macias V, Biete A (2009) Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. Review of clinical trials. In: Clinical & translational oncology : official publication of the federation of Spanish oncology societies and of the national cancer institute of Mexico, vol 11(7), pp 437-445

Mackin D, Peterson S, Beddar S, Polf J (2012) Evaluation of a stochastic reconstruction algorithm for use in Compton camera imaging and beam range verification from secondary gamma emission during proton therapy. Phys Med Biol 57(11):3537–3553

Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, Sasaki R, Sugimura K, Hishikawa Y (2007) Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(2):434–443

Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Kawashima M, Nishimura H, Arahira S, Onozawa M (2005) Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: first clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol 35(12):745–752

Nikoghosyan AV, Schulz-Ertner D, Herfarth K, Didinger B, Munter MW, Jensen AD, Jakel O, Hoess A, Haberer T, Debus J (2011) Acute toxicity of combined photon IMRT and carbon ion boost for intermediate-risk prostate cancer—acute toxicity of 12C for PC. Acta Oncol 50(6):784–790

Nishio T, Miyatake A, Inoue K, Gomi-Miyagishi T, Kohno R, Kameoka S, Nakagawa K, Ogino T (2008) Experimental verification of proton beam monitoring in a human body by use of activity image of positron-emitting nuclei generated by nuclear fragmentation reaction. Radiol Phys Technol 1(1):44–54

Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN (2007) Proton therapy—a systematic review of clinical effectiveness. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncology 83(2):123–132

Paganetti H (2012) Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. Phys Med Biol 57(11):R99–R117

Paganetti H, Gerweck LE, Goitein M (2000) The general relation between tissue response to x-radiation (alpha/beta-values) and the relative biological effectiveness (RBE) of protons: prediction by the Katz track-structure model. Int J Radiat Biol 76(7):985–998

Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, Suit HD (2002) Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(2):407–421

Parodi K, Paganetti H, Shih HA, Michaud S, Loeffler JS, DeLaney TF, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Fischman AJ, Knopf A et al (2007a) Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(3):920–934

Parodi K, Ferrari A, Sommerer F, Paganetti H (2007b) Clinical CT-based calculations of dose and positron emitter distributions in proton therapy using the FLUKA Monte Carlo code. Phys Med Biol 52(12):3369–3387

Peschke P, Karger CP, Scholz M, Debus J, Huber PE (2011) Relative biological effectiveness of carbon ions for local tumor control of a radioresistant prostate carcinoma in the rat. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79(1):239–246

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(5):1097–1105

Robertson JB, Williams JR, Schmidt RA, Little JB, Flynn DF, Suit HD (1975) Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells. Cancer 35(6):1664–1677

Rossi CJ Jr, Slater JD, Yonemoto LT, Jabola BR, Bush DA, Levy RP, Grove R, Slater JM (2004) Influence of patient age on biochemical freedom from disease in patients undergoing conformal proton radiotherapy of organ-confined prostate cancer. Urology 64(4): 729–732

Scholz M, Jakob B, Taucher-Scholz G (2001) Direct evidence for the spatial correlation between individual particle traversals and localized CDKN1A (p21) response induced by high-LET radiation. Radiat Res 156(5 Pt 1):558–563

Schulz-Ertner D, Jakel O, Schlegel W (2006) Radiation therapy with charged particles. Seminars in radiation oncology 16(4):249–259

Shimazaki J, Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Tsuji H, Ishikawa H, Harada M, Tsujii H (2006) Monotherapy with carbon ion radiation for localized prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 36(5):290–294

Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, Young RH, Shipley JW, Zietman AL, Biggs PJ et al (1995) Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(1):3–12

Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM (2004) Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(2):348–352

Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Tsujii H (2005) Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63(4): 1153–1160

Wakatsuki M, Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T, Kamada T, Nakano T, Suzuki H, Akakura K, Shimazaki J, Tsujii H (2008) Quality of life in men treated with carbon ion therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(4):1010–1015

Wilson RR (1946) Radiological use of fast protons. Radiology 47(5): 487–491

Yonemoto LT, Slater JD, Rossi CJ Jr, Antoine JE, Loredo L, Archambeau JO, Schulte RW, Miller DW, Teichman SL, Slater JM (1997) Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I/II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37(1):21–29

Yu JB, Makarov DV, Gross C (2011) A new formula for prostate cancer lymph node risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80(1):69–75

Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA (2001) High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 166(3):876–881

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 294(10):1233–1239

Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R et al (2010a) 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 Off J Am Soc Clin Oncol 28(7):1106–1111

Zietman A, Goitein M, Tepper JE (2010b) Technology evolution: is it survival of the fittest? J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 28(27):4275–4279

Proton ve Ağır İyon Üstünlüğü için Kanıtlar, Karşı Görüş

Daniel Robert Henderson ve Nicholas van As

İçindekiler

1 Giriş 291

2 Teorik Hususlar ve Planlama Hususları 292
2.1 Fiziksel Özellikler. 292
2.2 Organ Hareketi. 292
2.3 Planlama Çalışmaları. 292
2.4 Sekonder Malignite Riski. 292

3 Klinik Kanıtların İncelemesi 293
3.1 Tek Başına Ağır İyonlar veya Protonlara Karşı Fotonlar 293
3.2 Bir Proton veya Ağır İyon Takviyesi ile Fotonlar 294
3.3 Görüntü Yönlendirmeli Terapi 294

4 Sağlık Ekonomisi Bakış Açısı 295

5 Sonuç 295

Kaynaklar 296

D. R. Henderson (✉)
Klinik Onkoloji Royal Marsden Hastanesi London, Londra, SW3 6JJ, Birleşik Krallık

N. van As (✉)
Royal Marsden Hastanesi, Fulham Road, Londra, SW3 6JJ, Birleşik Krallık
eposta: Nicholas.VanAs@rmh.nhs.uk

Özet

Foton tedavisi lokalize prostat kanseri için güvenli ve etkili bir tedavidir. Yaygın olarak kullanılmaktadır ve güçlü bir kanıt temeline sahiptir. Otuz yıl boyunca, proton ve ağır iyon tedavisini savunanlar, bu modalitelerin klinik alanda yarar sağlayacak teorik avantajlara sahip olduğunu iddia etmişlerdir. Bununla birlikte, bunu destekleyecek güncel kanıtlar mevcut değildir. Bu bölümde, proton ve ağır iyon tedavisi için teorik ve klinik kanıtları değerlendirecek ve foton tedavisine ait kanıtlarla karşılaştıracağız. Sağlık ekonomisi bakış açısı da incelenecektir. Foton tedavisine göre protonların veya ağır iyonların üstünlüğüne dair hiçbir kanıt olmadığını göstereceğiz.

1 Giriş

Bu bölümde, lokalize prostat kanseri tedavisinde, foton tedavisine göre protonların veya ağır iyonların üstünlüğüne dair hiçbir kanıt olmadığını göstereceğiz. Temelde, foton tedavi on yıllar boyunca radyasyon departmanları tarafından başarıyla kullanılmıştır ve sabit alanlardan konformal radyoterapiye ve IMRT'ye (yoğunluk ayarlı radyoterapi) ilerleme, biyokimyasal kontrolde progresif iyileşme ve toksisitede azalma sağlamıştır (Dearnaley ve ark.1999, 2007; Cahlon ve ark.2008). IMRT ile tedavi edilen hastaların uzun dönem takibi kusursuz biyokimyasal kontrol ve kabul edilebilir geç toksisite göstermiştir (Spratt ve ark.2012). Buna ek olarak, görüntü kılavuzluğu ve stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi daha yeni teknikler foton tedavilerinin terapötik oranını daha da iyileştirebilir ve hastalar için daha iyi sonuçlar sağlayabilir (King ve ark.2012). Bu bağlamda, lokalize prostat kanseri için foton tedavisi alternatif modalitelerin rekabet etmesi gereken standart çıtayı yükseğe taşımıştır.

Proton ve ağır iyon terapisini destekleyenler bu terapi yaklaşımlarının teorik avantajlarının (özellikle doz dağılımı açısından) hastalar için üstün yarar sağlayacağını iddia

etmektedir - örneğin, doz artırımına izin veren geç normal doku toksisitesi azalması. Bununla birlikte, lokalize prostat kanseri için proton tedavisi ile yapılan 30 yıllık araştırmaya rağmen, bu iddiayı destekleyecek hiçbir klinik veri yoktur ve, bu bölümün başlığından da anlaşılacağı gibi, proton veya ağır iyon terapisinin üstünlüğüne ilişkin kanıtlarla ilgili kaygı duymaktayız.

Proton veya ağır iyon terapisini foton terapisi ile karşılaştıran hiçbir faz III araştırma olmamasına bağlı olarak, bu alandaki anlamlı kanıt eksikliği sürmektedir. Göreceğimiz üzere, daha yüksek ve daha düşük dozda proton takviyesi ile fotonların karşılaştırıldığı iyi kalitede bir faz III araştırma mevcuttur ancak bu güncel tartışmalar açısından az miktarda bilgi sağlamaktadır. Son olarak, faz II çalışmalar ve retrospektif karşılaştırmalar mevcut verilerin çoğunu oluşturmaktadır. Pro-proton grupları fotonlara karşı protonların araştırıldığı bir faz III araştırmanın gereksiz olduğunu, zira proton tedavisinin avantajlarının zaten açık olduğunu öne sürmüştür (Goitein ve Cox 2008). Sonraki tartışmada da görüleceği gibi biz buna katılmıyoruz.

Sağlık ekonomisi de burada anlamlı bir faktördür. Bir proton veya ağır iyon tesisinin kurulum ve işletim masrafları en ileri foton tesisininkinden bile çok daha fazladır. Dolayısıyla, kaynakların proton veya ağır iyon terapisi için ayrılmasının gerekçelendirilebilmesi için, öncesinde bu terapilerin üstünlüğüne dair güçlü kanıtlar elde edilmelidir.

Bu bölümde, proton ve ağır iyon terapisine ait güncel teorik ve klinik kanıtları tartışacağız. Bizim iddiamız, bu terapilerin güncel foton terapisi ile çok iyi eşdeğerlik gösterdiği ancak maliyetinin çok daha yüksek olduğu yönündedir.

2 Teorik Hususlar ve Planlama Hususları

2.1 Fiziksel Özellikler

Proton ve ağır iyon ışınlarının fiziksel özellikleri derinde ve ışın marjlarında dik doz düşüşüne neden olmaktadır. Doz birkaç milimetrelik bir mesafede %90'dan %10'a düşebilir. Protonlar ve ağır iyonlar fotonlara göre doku homojenliği eksikliğine çok daha duyarlıdır ve bilgisayarlı tomografi planlama taramalarında Hounsfield birimleri her dokunun bağıl durdurma gücüne dönüştürülmelidir (Joiner ve Kogel 2009). Protonlar için 1.1 değerinde bir bağıl biyolojik etkinlik (RBE) öne sürülmüştür ve bu değer tedavi planlama programlarında ve foton tedavisi ile dozları karşılaştırırken kullanılmaktadır (Paganetti ve ark.2002). Bununla birlikte, RBE proton ışınının terminal kısmında anlamlı olarak daha yüksek ve bir ağır iyon ışınının son 2 cm'inde iki ila dört kat daha yüksek olabilir (Kramer ve ark. 2003). Dolayısıyla, foton tedavilerine kıyasla planlamada anlamlı belirsizlik ve karmaşıklık vardır.

2.2 Organ Hareketi

Radyoterapi tedavisi sırasında prostatın fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası konumunda anlamlı farklılık olduğu iyi belirlenmiştir. Bu farklılık rektal ve daha az boyutta olsa da mesane dolumundaki günlük farklara bağlıdır. Ayrıca, bu hareketin foton ve proton tedavisindeki planlanan hedef hacim (PTV) kapsamını baskılayabileceği de belirlenmiştir (Wang ve ark.2011). Foton tedavisinde bu hareketin hesaba katılması için gerekli PTV marjı anterioposterior yönde 6-7 mm olarak tahmin edilmiştir (Wu ve ark.2001). Görüntü yönlendirmeli tedavi sistemleri (implante referans belirteçler) şimdi foton tedavileri için rutin olarak kullanılmaktadır ve PTV'nin ve ilişkili rektal ve üriner toksisitenin azaltılmasında başarılı olmuştur (Zelefsky ve ark.2012b). Proton ve ağır iyon tedavisi açısından bakıldığında, tedavi hacmine yakın doz dağılımına dair belirsizlikler (bkz. Bölüm 2.1) ve görüntü kılavuzluğunun rutin olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, çevre dokuları etkileyen toksisite bakımından anlamlı teorik kaygı söz konusudur. Bu özellikle, rektum duvarının prostatın arka tarafına çok yakın olduğu hastalarda söz konusudur.

2.3 Planlama Çalışmaları

Önemli bir planlama çalışmasında, Trofimov ve ark. IMRT (yedi eşit aralıklı eşdüzlemsel alanın kullanıldığı) ve konformal proton tedavisi (iki paralel zıt lateral alan) için doz dağılımlarını karşılaştırmıştır. 79.2 Gy/GyE'lik bir doz kullanılmıştır (Trofimov ve ark.2007). Bu çalışma IMRT'nin konformal proton terapisi ile karşılaştırıldığında hedef hacme ve eşdeğer rektal doza daha iyi uyum gösterdiğini belirlemiştir. Ayrıca, 70 Gy veya üzerinde bir doz alan mesane hacmi IMRT ile %34 oranında azalmıştır. Bir başka grup IMRT'yi yoğunluk ayarlı proton terapisi (IMPT) ile karşılaştırmıştır (Cella ve ark.2001). Hem IMRT hem de IMPT planlarında beş eşdüzlemsel alan kullanılmıştır. 99 Gy/ GyE'ye varan dozlarda, hedef hacme uyum ve riskli organ koruması eşdeğer bulunmuştur. Dolayısıyla, teoride, klinik toksisite eşdeğer dozlarda IMRT ve foton tedavileri için eşdeğer olmalıdır. Bu söz konusuysa, proton tedavisi ile doz artırma amacı yoktur ve kullanımının teoride hiçbir net mantığı bulunmamaktadır.

2.4 Sekonder Malignite Riski

Proton tedavisi ve ağır iyon tedavisinin, bu tedavileri savunanlar tarafından her zaman belirtilen IMRT'ye göre avantajlarından biri radyasyonla indüklenen malignite riskindeki teorik azalmadır. IMRT tedavileri proton tedavileriyle karşılaştırıldığında düşük bir dozda (30 Gy'nin altında) anlamlı ola-

rak daha büyük hacme ışınlama yapmaktadır. Bu "düşük doz banyosu" olarak adlandırılır (Miralbell ve ark.2002). Bu teoride sekonder malignite riskini artırmasına karşın, bu hesaplamalardaki belirsizlik %30'a varabilir (Fontenot ve ark.2010). Yüksek dozda IMRT'den sonra sekonder maligniteyi araştıran, yakın zaman önce yayınlanmış bir çalışma 10 yıl sonunda %4,8 oranında bir alan içi sekonder malignite riski ve yine 10 yıl sonunda %0,7'lik bir mortalite oranı göstermiştir. Dokuz yüzden biraz az sayıda hasta dahil edilmiştir. Dolayısıyla, sekonder malignite 70 yaş üzerinde olup prostat kanseri için tedavi edilen hastaların çoğu için daha az anlamlı olabilir. Buna ek olarak, bu verilere göre birçok sekonder malignite tedavi edilebilir veya kalıcı olarak iyileştirilebilir gibi görünmektedir (Zelefsky ve ark.2012a). Foton tedavisinden sonra gözlenen sekonder maligniteyi proton veya ağır iyon tedavisinden sonraki ile karşılaştıran hiçbir klinik kanıt yoktur.

3 Klinik Kanıtların İncelemesi

3.1 Tek Başına Ağır İyonlar veya Protonlara Karşı Fotonlar

3.1.1 Faz III Veriler ve Sistematik Derlemeler

Şu anda, tek başına proton veya ağır iyon tedavisi ile foton tedavilerini karşılaştıran hiçbir randomize klinik araştırma bildirilmemiştir (De Ruysscher ve ark.2012). Lokalize prostat kanserinde, mevcut klinik verilerin çoklu sistematik incelemeleri, şu anda, toksisite veya tümör kontrolü açısından proton veya ağır iyon tedavisinin foton tedavisine göre yarar sağladığını gösteren hiçbir kanıt olmadığı sonucunu vermiştir (Brada ve ark.2007, 2009; Lodge ve ark.2007; Olsen ve ark.2007; Allen ve ark.2012). Yalnızca bu gerçekler ışığında, proton veya ağır iyon tedavisinin foton tedavisine üstünlüğüne dair güçlü kanıtların olmadığı açıktır.

3.1.2 Faz II Veriler

Proton tedavisi destekçileri, bu tedavinin özellikle doz dağılımı açısından potansiyel teorik avantajlarının tedaviye bağlı toksisitede bir azalma sağlayacağını düşünmektedir (Goitein ve Cox 2008). Eğer doz sınırlayıcı geç rektal ve üriner toksisite proton tedavisi ile azaltılabilirse, doz artırımının gerçekleştirilebileceği iddia edilmektedir. Foton tedavisine ilişkin olarak, daha yüksek radyasyon dozlarının lokalize prostat kanseri tedavisinde biyokimyasal relapsı azalttığına dair bol miktarda kanıt vardır - bununla birlikte, bir sağkalım yararı henüz gösterilmemiştir (Viani ve ark.2009). Doğal olarak, bu iyileşme geç (üriner ve rektal) toksisitenin artmasına neden olmaktadır ve bu durum daha fazla klinik yararın öngörülmesine rağmen doz artırımlarını 2 Gy'lik fraksiyonlar halinde 80-90 Gy'nin üzeriyle sınırlamıştır.

Bununla birlikte, mevcut faz II verilere dayalı olarak, foton tedavisine kıyasla proton tedavisi ile geç toksisitenin azaldığına dair hiçbir klinik kanıt yoktur. Aslında, American College of Radiology 03-12 çalışmasına ait yeni bir raporda, 82 GyE'lik bir dozda konformal proton monoterapisi alan hastaların %26'sında RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) derece iki veya üzeri geç toksisite gelişmiştir (Coen ve ark.2011). Bu çalışma, paralel bir zıt lateral ışın tekniği ile tedavi edilen 3 yıldan daha kısa bir medyan takip süresine sahip 85 erkeği içeren bir kohortu incelemiştir. Bir konformal teknik ile daha fazla proton dozu artırımı yapılmasının kabul edilemez geç toksisite riski doğurduğu sonucuna varılmıştır. Japonya'da üç proton kurumu tarafından yürütülen işbirlikçi bir faz II çalışmaya bir konformal paralel zıt ışın tekniği kullanılarak 74 GyE'lik daha düşük dozda tedavi edilecek 151 hasta kaydedilmiştir. İki yıl sonunda, CTC geç ikinci derece veya üzeri toksisite genitüriner ve gastrointestinal semptomlar için sırasıyla %4,1 ve %2,0 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalar bir beş alanlı IMRT tekniği kullanılarak 81 Gy'lik bir dozla tedavi edilen 170 hastanın Memorial Sloane-Kettering Cancer Center (MSKCC) incelemesi ile karşılaştırılabilir (Alicikus ve ark.2011). On yıllık takipte, aktüaryel prostata özgü antijen (PSA) relapssız sağkalım oranı düşük, orta ve yüksek riskli hastalık için sırasıyla %81, %78 ve %62 olarak belirlenmiştir. İkinci derece veya üzeri geç genitoüriner ve rektal toksisite oranları ise sırasıyla %16 ve %3 olarak bulunmuştur. Medyan 7 yıllık bir takiple 86,4 Gy foton IMRT'si ile tedavi edilen 1000'den fazla hasta üzerinde aynı grup tarafından yapılan bir başka incelemede, ikinci derece veya üzeri geç genitoüriner ve rektal toksisitenin sırasıyla %21,1 ve %4,4 oranında gözlendiği bulunmuştur (Spratt ve ark.2012). Fox Chase Kanser Merkezi de 74-78 Gy'lik dozlarla IMRT için elde ettiği sonuçları yayınlamıştır (Eade ve ark.2008). Üç yıllık bir aktüaryel ikinci derece ve üzeri genitoüriner ve gastrointestinal toksisite oranı sırasıyla %3,5 ve %2,4 olarak bulunmuştur.

Karbon iyonları ile uygulanan tedaviye döndüğümüzde, Chiba Üniversitesi'ndeki Japon bir grup yakın zaman önce lokalize prostat kanseri için hipofraksiyone karbon iyonu tedavisi ile tedavi edilen 700'den fazla hastaya ait sonuçları bildirmiştir (Okada ve ark.2012). 20-16 fraksiyonda 66-57,6 GyE'lik dozlar kullanılmıştır. En az 1 yıllık takip süresine sahip 664 hasta için ikinci derece veya üzeri geç toksisitelerin oranı genitoüriner ve gastrointestinal semptomlar için sırasıyla %8,0 ve %2,4 olarak belirlenmiştir. Çok merkezli Birleşik Krallık CHHiP çalışmasının hipofraksiyone kollarında tedavi edilen hastalarla bir karşılaştırma yapılabilir (Dearnaley ve ark.2012). Bu kollardaki hastalar (her biri 150 hasta içeren) IMRT kullanılarak 20 fraksiyonda 60 Gy veya 19 fraksiyonda 57 Gy almışlardır. İki yılda, RTOG ikinci derece ve üzeri toksisite oranları mesane toksisitesi için %3'ün altında ve bağırsak toksisitesi için %4'ün altında bulunmuştur.

Özet olarak, serileri karşılaştırdığımızda, mevcut faz II kanıtların toksisite açısından foton tedavisine göre proton veya ağır iyon tedavilerinin bir avantajını göstermediği sonucuna varılması gerekir. Ayrıca, proton ve ağır iyon tedavisine ilişkin büyük miktarda olgunlaşmış faz II veri olmama-

sına karşın, bu tedaviler en iyi şekilde tümör kontrolü açısından foton tedavisi ile eşdeğer görünmektedir (Jensen ve ark.2011). Bu faktörler protonlar veya ağır iyonlar ile anlamlı doz artırımı olasılığını çürütmektedir.

3.1.3 Popülasyon Temelli Retrospektif Çalışmalar

Hiçbir prospektif karşılaştırma çalışması mevcut olmamasına karşın, büyük retrospektif çalışma bazı önemli sonuçlar sağlamıştır (Sheets et al. 2012). Bu çalışmada lokalize prostat kanseri için radyoterapi ile tedavi edilen hastaların tanımlanması amacıyla Amerika Birleşik Devletleri SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) veri tabanı kullanılmıştır. SEER veritabanı çeşitli popülasyon temelli kanser kayıtlarıyla bağlantılıdır ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) popülasyonunun yaklaşık dörtte birini içermektedir. Araştırmacılar proton tedavisi ile tedavi edilen 684 erkeği tanımlamıştır ve bunlar IMRT ile tedavi edilen aynı sayıda hasta ile eşleştirilmiştir. Hastalar 2002 ile 2007 yılları arasında tedavi edilmiştir. Araştırmacılar üriner inkontinans, erektil disfonksiyon ve ek kanser tedavisi ihtiyacının (hastalık relapsının bir alternatifi) gruplar arasında eşit olduğunu belirlemişlerdir. Bununla birlikte, gastrointestinal morbidite tanıları ve kolonoskopi gibi ilgili prosedürlere duyulan ihtiyaç proton tedavisi ile tedavi edilen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmanın kısıtlamaları kabul edildiğinde, foton ve proton tedavisine ilişkin en iyi uzun dönem karşılaştırmalı kanıtları sağlamaktadır. Yalnızca kanser sonucunda hiçbir fark göstermemekle kalmayıp, aynı zamanda, özellikle görüntü yönlendirmesi olmaksızın, proton tedavisi doz dağılımlarının belirsizliğine ilişkin teorik kaygılarla uyumlu olarak gastrointestinal toksisitede potansiyel bir artış da göstermektedir. Benzer bir popülasyon temelli retrospektif kohort çalışmasında, Kim ve ark. tek başına veya foton tedavisine takviye olarak proton tedavisi ile tedavi edilen 337 hastayı ve IMRT ile tedavi edilen 4645 hastayı tanımlamışlardır (Kim ve ark.2011). Bu çalışmada, IMRT lehine (proton tedavisnei karşı) herhangi bir gastrointestinal toksisite için 0,30 (0,19-0,47) değerinde bir tehlike oranı bulunmuştur.

3.2 Bir Proton veya Ağır İyon Takviyesi ile Fotonlar

Yukarıda tartışıldığı gibi, fotonları proton veya ağır iyon terapisi ile karşılaştıran hiçbir faz III araştırma bildirilmemiştir. Bununla birlikte, lokalize prostat kanseri hastalarında konformal foton terapisine ek olarak iki proton takviye dozunu karşılaştıran bir faz III araştırmadan elde edilen olgun sonuç verileri mevcuttur (Zietman ve ark.2005). Bu çalışma 1996 ve 1999 yılları arasında düşük ve orta riskli hastalığı olan 393 hastanın kaydedildiği iki ABD kurumu —Massachusetts Genel Hastanesi (MGH) ve Loma Linda Üniversitesi Tıp Merkezi (LLUMC)—tarafından yapılmıştır. Tüm hastalar prostata 50,4 Gy konformal foton terapisi uygulaması almıştır. Hastalar konformal proton terapisi ile 19,8 veya 28,8 GyE takviye almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar tek bir perineal proton ışını (MGH) veya lateral zıt ışın çifti (LLUMC) ile tedavi edilmiştir. Medyan 8,9 yıllık takipte, biyokimyasal kontrol oranları düşük (70.2 GyE) ve yüksek (79.2 GyE) doz kollarında sırasıyla %68 ve 83 olarak belirlenmiştir. Yüksek doz kolunda, ikinci derece ve üzeri geç genitoüriner toksisite hastaların %27'sinde görülürken, geç gastrointestinal toksisite %24'ünde gözlenmiştir (Zietman ve ark.2010).

Bununla birlikte, 68–70 Gy dozlarıyla 78–80 Gy dozlarını karşılaştıran yalnızca konformal fotonun uygulandığı birçok doz artırma çalışması da yapılmıştır (Pollack ve ark.2002;Peeters ve ark.2006; Michalski ve ark.2012). Bu çalışmaların ve 2500'den fazla hasta içeren diğer çalışmaların bir meta analizinde, doz 70 Gy'den 80 Gy'ye artırıldığında, hastalık riskine bağlı olarak biyokimyasal kontrolde %14 ila 20 arasında bir iyileşme saptanmıştır (Viani ve ark.2009). Beş yıl sonunda, yüksek dozda konformal radyoterapi ile tedavi edilenlerde ikinci derece geç genitoüriner toksisite %10 civarında bulunurken, geç gastrointestinal toksisite yaklaşık %15 olarak belirlenmiştir (Zelefsky ve ark.1999).

Böylece, bir proton takviyesi kullanıldığında elde edilen sonuçlara benzer sonuçlarla tek başına konformal foton terapisi ile doz artırımına ulaşılabilir. MGH/LLUMC çalışması bize yalnızca daha yüksek radyasyon dozunun lokalize prostat kanserindeki sonuçları iyileştirdiğini söylemektedir. Protonların fotonlardan üstün olup olmadığına dair soru hakkında bilgi sağlamamaktadır. Ayrıca, IMRT foton çalışmalarından elde edilen veriler 80 Gy ve daha yüksek dozların konformal foton veya proton terapisi ile görülenden çok daha düşük geç toksisite oranlarıyla prostata uygulanabileceğini göstermektedir (Eade ve ark.2008; Alicikus ve ark.2011; Spratt ve ark.2012).

Ağır iyon terapisi açısından baktığımızda, Almanya'daki Heidelberg Üniversitesi IMRT fotonları ve bir iyon takviyesi kombinasyonuyla 78 GyE verildiğinde elde edilen ilk sonuçları yayınlamıştır (Nikoghosyan ve ark.2011). Yalnızca az sayıda hasta (14) bu faz II araştırmaya kaydedilmiştir ve tek başına IMRT ile eşdeğer akut toksisite bildirilmiştir.

3.3 Görüntü Yönlendirmeli Terapi

Proton tedavisi için elde edilen sonuç verilerinin çoğu konformal tekniklere aittir. Görüntü yönlendirmesiyle her geçen gün daha fazla uygulanan yoğunluk ayarlı radyoterapinin keşfiyle, bu teknikler foton tedavisinin yerini almıştır. Bu tekniklerin toksisiteyi azalttığına ve dolayısıyla 80 Gy daha fazla doz artırımına imkan verdiğine ilişkin iyi kanıtlar mevcuttur (Spratt ve ark.2012). Yoğunluk ayarı ve görüntü yönlendirmesi proton tedavisinde daha sonra benimsenmiştir. Yine, yalnızca faz II veriler mevcuttur ancak proton tedavisinin üstünlüğüne dair kanıtlar yoktur. Florida Üniversitesi Proton Tedavisi Enstitüsü tarafından bildirilen yeni bir faz II çalışmada, görüntü yönlendirmeli proton tedavisi ile tedavi edilen 211 hasta araş-

tırılmıştır (Mendenhall ve ark.2012). Görüntü yönlendirmesi için intraprostatik bir referans belirteç tekniği kullanılmıştır. Hastalar, yüksek riskli olgulara sistemik terapi verilmek suretiyle, risk grubuna göre 78-82 GyE'lik dozlarla tedavi edilmiştir. İkinci derece ve üzeri geç toksisitenin iki yıllık prevalans oranları genitoüriner toksisite için %24 ve gastrointestinal toksisite için %4 olarak belirlenmiştir. Bu, 86,4 Gy'lik bir dozda görüntü yönlendirmeli IMRT fotonları ile tedavi edilen 186 hastalık bir MSKCC serisi ile benzer bulunmuştur (Zelefsky ve ark.2012b). Üç yıl sonunda, ikinci derece ve üzeri geç genitoüriner toksisite %10 ve geç rektal toksisite %1 oranında gözlenmiştir. 80 Gy'lik bir dozda görüntü yönlendirmeli IMRT kullanılarak Tohoku Üniversitesi grubu tarafından gerçekleştirilen benzer bir çalışmada, 5 yıllık oranlar geç genitoüriner toksisite için %6,0 ve geç gastrointestinal toksisite için %6,3 olarak belirlenmiştir (Takeda et al. 2012). Bu çalışmalarda hastalık kontrolü için benzer sonuçlar bildirilmiştir. Açıkçası, seriler arasında karşılaştırma yapılması uygun bir seçim değildir ancak bu verilerin proton terapisinin üstünlüğüne ait kanıt olarak çözümlenmesi zordur.

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi daha yeni ve daha ileri teknikler foton tedavileri için maksimum terapötik orana henüz ulaşılmamış olduğunu göstermektedir. Beş fraksiyonda 36,25 Gy'lik bir dozun uygulanması için CyberKnife teknolojisinin kullanıldığı yakın zamanda bildirilen bir faz II araştırma cesaret verici bulgular sağlamaktadır (King ve ark.2012). Bu teknolojide planlama hedef hacminde azalma yapılmasına imkan verecek şekilde, gerçek zamanlı intraprostatik referans marker izleme kullanılmaktadır. Artmış geometrik doğruluğa bağlı olarak, hipofraksiyone dozların daha az normal doku toksisitesi ile uygulanma olasılığı vardır. SBRT, 5 yıldan daha uzun süre prostat kanseri tedavisi için kullanılmıştır ancak, henüz standart fraksiyonasyon ile eşdeğerliği gösteren hiçbir randomize kanıt yoktur. Freeman et al. düşük riskli hastalığı olan 41 hastayı içeren küçük bir kohortta 5 yıllık sonuçları bildiren ilk araştırmacılar olmuştur (Freeman ve King 2011). Biyokimyasal kontrol 5 yılda %93,7 olarak belirlenirken, takip boyunca yalnızca bir 3. derece toksisite (GU) meydana gelmiştir. Literatürde çoğu seride bu hipofraksiyone rejimleri uygulamak için Cyberknife sistemi kullanılmıştır. Bununla birlikte, konvansiyonel bir doğrusal hızlandırıcıda SBRT uygulanan bir seri vardır. Madsen ve ark. düşük riskli 40 hastayı 5 fraksiyonda 33,5 Gy ile tedavi etmiş ve %90 oranında bir 48 aylık bRFS göstermiştir (Madsen ve ark.2007).

SBRT'ye ilişkin büyük bir birleştirilmiş analiz ASTRO 2012'de sunulmuştur. Katz et al. 9 farklı kurumda tedavi edilen organla sınırlı hastalığı bulunan 1101 hastanın sonuçlarını sunmuştur (%30 orta riskli, %11 yüksek riskli). Çoğu hasta beş fraksiyonda 35–36.25 Gy ve %14'ü hormon tedavisi almıştır. Biyokimyasal relapssız sağkalım 5 yıl sonunda düşük riskli hastalarda %95, orta riskli hastalarda %90 ve yüksek riskli hastalarda %80 olarak belirlenmiştir (tüm kohortta medyan takip 36 ay olmasına rağmen) (Katz 2012). Protonlar ile uygulanan benzer fraksiyonasyon rejimlerine dair hiçbir veri yoktur.

4 Sağlık Ekonomisi Bakış Açısı

Proton ve ağır iyon tedavileri pahalıdır. Bir yüklü partikül tesisinin kurulum maliyetinin, birimin tek başına proton mu yoksa proton ve ağır iyon mu uyguladığına bağlı olarak 138 ve 94 milyon € arasında olduğu tahmin edilmiştir. Modern bir foton tesis için bu değer 23 milyon €'dur. Ayrıca, fraksiyon başına maliyet foton terapisine kıyasla proton ve ağır iyon terapisinde üç ila beş kat artmaktadır (Peeters ve ark.2010). Amerika Birleşik Devletleri'nden bir çalışmada, Konski ve ark. IMRT'ye karşı proton terapisinin kaliteye göre ayarlanan yaşam yılı (QALY) başına maliyetini hesaplamışlardır. Proton terapisinin öngörülen klinik yararla IMRT'nin üzerinde 10 GyE'lik bir doz artırımına izin vereceği varsayıldığında, 15 yılda, QALY başına maliyet 64,000$ olmuştur (Konski ve ark.2007). Protonların bu tür bir yarar sağlayabileceğine dair cömert varsayımla bile, QALY başına maliyet genelde sağlık ekonomisi canlılığını gösterdiği kabul edilen 50.000$'ın oldukça üzerindedir. SBRT teknikleri gibi daha yeni foton bazlı teknolojilerin (bkz. Bölüm 3.3), hipofraksiyonasyona izin vererek ve geç toksisiteyi azaltarak, tedavi süresinde ve ayrıca ek tıbbi tedavi ihtiyacında bir azalmayla çok daha büyük bir sağlık ekonomisi yararı sağlaması olasıdır (Hodges ve ark.2012)

5 Sonuç

Güncel foton terapisine göre protonların ve ağır iyonların üstünlüğüne dair hiçbir kanıt olmadığı sonucuna vardık. Mevcut kanıtlar ışığında, en iyi şekilde, protonlar ve ağır iyonlar IMRT foton tedavisine eşdeğerdir. Bununla birlikte, bunlar çok daha pahalıdır. Daha az pahalı ve daha yaygın olarak kullanılan bir teknolojiyle benzer sonuca ulaşılabildiği dikkate alındığında, bu maliyetin savunulamayacağına inanıyoruz. Ayrıca, daha yeni foton teknolojileri, etkililiği baskılamadan ve maliyette potansiyel bir azalmayla geç toksisite ve tedavi süresinin azaltılmasında potansiyel göstermeye başlamaktadır.

Fotonlara karşı protonlara ilişkin bir faz III araştırmanın uygun olup olmadığı sorusunun yanıtlanması zordur. Proton tedavisinin yüksek maliyeti, potansiyel olarak anlamlı geç gastrointestinal toksisitesi ve IMRT ile geç malignite riskindeki olası artış bu tdaviler arasında potansiyel bir denge olduğu anlamına gelmektedir (Glatstein ve ark.2008; Tepper 2008). Bununla birlikte, hem protonlar hem de fotonlar için uygulama teknolojilerinin (SBRT ve IGRT gibi) hızlı gelişimi dikkate alındığında, özellikle faz III araştırmalarda kullanılan zaman ölçekleri ile karşılaştırma yapılacak referansın seçilmesi zor olacaktır. Nihayetinde, kanıtlanmış (ve daha maliyet etkili) bir alternatifin mevcut olduğu iyi bir kanıt temeli olmadan maliyetli partikül tedavisinin sürekli kullanımının gerekçelendirilmesi zordur.

Kaynaklar

Alicikus ZA, Yamada Y et al (2011) Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 117(7):1429–1437

Allen AM, Pawlicki T et al (2012) An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. Radiother Oncol 103(1):8–11

Brada M, Pijls-Johannesma M et al (2007) Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. J Clin Oncol 25(8):965–970

Brada M, Pijls-Johannesma M et al (2009) Current clinical evidence for proton therapy. Cancer J 15(4):319–324

Cahlon O, Hunt M et al (2008) Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. Semin Radiat Oncol 18(1):48–57

Cella L, Lomax A et al (2001) Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49(1):217–223

Coen JJ, Bae K et al (2011) Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03–12. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81(4):1005–1009

De Ruysscher D, Mark Lodge M et al (2012) Charged particles in radiotherapy: a five-year update of a systematic review. Radiother Oncol 103(1):5–7

Dearnaley D, Syndikus I et al (2012) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. Lancet Oncol 13(1):43–54

Dearnaley DP, Khoo VS et al (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 353(9149):267–272

Dearnaley DP, Sydes MR et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8(6):475–487

Eade TN, Horwitz EM et al (2008) A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(2):338–345

Fontenot JD, Bloch C et al (2010) Estimate of the uncertainties in the relative risk of secondary malignant neoplasms following proton therapy and intensity-modulated photon therapy. Phys Med Biol 55(23):6987–6998

Freeman DE, King CR (2011) Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. Radiat Oncol 6:3

Glatstein E, Glick J et al (2008) Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? An alternative view. J Clin Oncol 26(15):2438–2439

Goitein M, Cox JD (2008) Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? J Clin Oncol 26(2):175–176

Hodges JC, Lotan Y et al (2012) Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy: an emerging initial radiation treatment option for organ-confined prostate cancer. J Oncol Pract 8(3 Suppl):e31s–e37s

Jensen A.D, Munter, MW et al (2011). Review of clinical experience with ion beam radiotherapy. Br J Radiol 84 Spec No 1: S35–47

Joiner M, Kogel Avd (2009). Basic clinical radiobiology. London, Hodder Arnold

Katz A (2012). Five-year biochemical control rates for stereotactic body radiotherapy for organ confined prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis.Oral presentation at ASTRO annual meeting 2012

Kim S, Shen S et al (2011) Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. Eur Urol 60(5):908–916

King CR, Brooks JD et al (2012) Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(2):877–882

Konski A, Speier W et al (2007) Is proton beam therapy cost effective in the treatment of adenocarcinoma of the prostate? J Clin Oncol 25(24):3603–3608

Kramer M, Weyrather WK et al (2003) The increased biological effectiveness of heavy charged particles: from radiobiology to treatment planning. Technol Cancer Res Treat 2(5):427–436

Lodge M, Pijls-Johannesma M et al (2007) A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. Radiother Oncol 83(2):110–122

Madsen BL, Hsi RA et al (2007) Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(4):1099–1105

Mendenhall NP, Li Z et al (2012) Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(1):213–221

Michalski J, Winter K et al (2012) Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(3):e363–e370

Miralbell R, Lomax A et al (2002) Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(3):824–829

Nikoghosyan AV, Schulz-Ertner D et al (2011) Acute toxicity of combined photon IMRT and carbon ion boost for intermediate-risk prostate cancer—acute toxicity of 12C for PC. Acta Oncol 50(6):784–790

Okada T, Tsuji H et al (2012) Carbon ion radiotherapy in advanced hypofractionated regimens for prostate cancer: from 20 to 16 fractions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84(4):968–972

Olsen DR, Bruland OS et al (2007) Proton therapy—a systematic review of clinical effectiveness. Radiother Oncol 83(2):123–132

Paganetti H, Niemierko A et al (2002) Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(2):407–421

Peeters A, Grutters JP et al (2010) How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. Radiother Oncol 95(1):45–53

Peeters ST, Heemsbergen WD et al (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24(13):1990–1996

Pollack A, Zagars GK et al (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(5):1097–1105

Sheets NC, Goldin GH et al (2012) Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA 307(15):1611–1620

Spratt DE, Pei X et al (2012). 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

Takeda K, Takai Y et al (2012) Treatment outcome of high-dose image-guided intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer at a single institute in Japan. Radiat Oncol 7:105

Tepper JE (2008) Protons and parachutes. J Clin Oncol 26(15): 2436–2437

Trofimov A, Nguyen PL et al (2007) Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(2):444–453

Viani GA, Stefano EJ et al (2009) Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(5):1405–1418

Wang Y, Efstathiou JA et al (2011) Evaluation of the dosimetric impact of interfractional anatomical variations on prostate proton therapy using daily in-room CT images. Med Phys 38(8):4623–4633

Wu J, Haycocks T et al (2001) Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. Radiother Oncol 61(2):127–133

Zelefsky MJ, Cowen D et al (1999) Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. Cancer 85(11):2460–2468

Zelefsky MJ, Housman DM et al (2012a) Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83(3):953–959

Zelefsky MJ, Kollmeier M et al (2012b) 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 84(1):125–129

Zietman AL, Bae K et al (2010) 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 28(7):1106–1111

Zietman AL, DeSilvio ML et al (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 294(10):1233–1239

Medikal Radyoloji- Radyasyon Onkolojisi
Seri Editörleri: L.W. Brady · S.E. Combs · J.J. Lu

Hans Geinitz · Mack Roach III · Nicholas van As *Editörler*

Prostat Kanserinde Radyoterapi

Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar

Çeviri Editörleri **Prof. Dr. Meriç ŞENGÖZ • Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ • Doç. Dr. Evrim Kadriye TEZCANLI**

Radyoterapi tedavisi fizikçilerin, mühendislerin, bilgisayar ve görüntüleme teknikleri uzmanlarının ve hekimlerin koordine ettiği araştırmalardaki gelişmelere bağlı olarak hızla evrim geçirmekte ve gelişmektedir. Günümüzde "Yüksek kesinlik" ve "hedeflenmiş" radyoterapi kavramlarının cephaneliğinde multimodal görüntüleme, in vivo dozimetri, doz planlaması için Monte Carlo teknikleri, hasta immobilizasyon teknikleri, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT), biyolojik adapte radyoterapi (BART), kalite güvenliği metodları, brakiterapi, ve spektrumun en ucunda ise proton ve karbon iyonlarının kullanıldığı partikül radyoterapisi bulunmaktadır. Bu yaklaşımların hepsi prostat kanserli hastaya yüksek seviyede optimize edilmiş bir radyoterapi sağlama maksadı ile kullanılan bir bulmacanın parçaları olarak değerlendirilebilir. Bu elinizdeki kitap prostat kanseri tedavisinde kullanılan ve yukarıda bahsedilen yenilikçi radyoterapi tekniklerinin rolünü detaylı olarak incelemektedir. Buna ek olarak, tedavi ile ilgili mevcut olan karşıtlıklarıda dikkatli bir şekilde araştırmaktadır; bu karşıtlıklar arasında pelvik lenfatiklerin profilaktik tedavisi gerekli midir, doz arttırımının etkisi ne boyuttadır, hipofraksinasyondan fayda elde edilebilir mi, proton ya da ağır iyonlarla yapılan tedavinin üstünlüğünü gösteren kanıtlar var mıdır gibi karşıtlıklarda araştırılmıştır. Prostat Kanserinde Radyoterapi: Yenilikçi Teknikler ve Güncel Tartışmalar kitabı radyasyon onkologları ve üroloğlar için, prostat kanserinin tedavisinde kullanılan modern radyasyon onkolojisi imkanlarının güncellenmesi amacı ile yazılmıştır.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.

www.nobeltip.com

ISBN 978-975-96147-4-4

9 789759 614744