

Bölüm 38

ERKEN EVRE PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Mete GÜNDOĞ¹

GİRİŞ

Prostat kanseri insidansı, son 2 dekatda prostat spesifik antijen (PSA)'in tarama yöntemi olarak yaygın bir şekilde kullanılması sebebi ile artmıştır.^[1] Erkeklerde prostat kanserine bağlı en yüksek ölüm oranları İskandinav ülkelerinde gözlenirken, Asya'da daha düşüktür.^[2] Morfolojik çalışmalar prostat kanserlerinin %70'inden fazlasının periferik zondan geliştiğini göstermektedir ve multifokal olma eğilimindedir.^[3] Düşük-riskli prostat kanserinde lenf nodu metastazı %10'dan azdır.

Serum PSA düzeyi, Gleason skoru ve klinik evre prostat kanseri evrelemede ve risk değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. İlk olarak D'Amico prostat kanserini risk gruplarına ayırmıştır^[4]. Düşük-riskli prostat kanseri genellikle klinik T1-T2a evre, Gleason skoru ≤ 6 ve PSA <10 ng/ml olarak kabul edilir. Yine National Comprehensive Cancer Network; klinik T1c, Gleason skoru <7, PSA <10 ng/ml, iğne biopsisinde 3'den az hastalık, herhangi bir kadran %50'den fazla tutulum olmaması ve PSA yoğunluğunun <0.15 ng/ml olmasını çok düşük-riskli prostat kanseri olarak tanımlamıştır.^[5] Prostat kanseri için çeşitli tedavi biçimlerinin tümü, yaşam kalitesini ve cinsel işlevi değişen derecelerde etkileyebilir. Tedavi seçenekleri tartışılırken, radyasyon onkoloğunun bu hastalığın doğal öyküsü, tanının prognostik önemi, çeşitli modalitelerin potansiyel terapötik faydasını, tedaviye bağlı akut yan etkilerin yanısıra geç yan etkilerle ilgili

verileri sunması önemlidir. Kanıta dayalı verilere göre, erken evre prostat kanserli hastalar radikal prostatektomi, external radyoterapi (EBRT) veya stereotaktik radyoterapi (SBRT) veya interstisyel brakiterapi ile tedavi edilebilirler. Ya da aktif izlem uygulanabilir.^[6-10]

EXTERNAL RADYOTERAPİ

Son yıllarda radyasyon onkolojisi pratiğinde, prostat kanseri tedavisinde birçok gelişme olmuştur. Erken evre prostat kanserinde yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)'ın kullanımı giderek artmıştır. Prostat içine yerleştirilen fiducial markerler ile cone-beam tomografiler eşliğinde görüntü klavuzlu radyoterapi uygulamaları günlük fraksiyonlarda hedef doğruluğunu arttırmıştır. Ayrıca tomoterapi cihazları da fraksiyonlarda hedef lokalizasyon doğruluğuna katkı vermiştir. Donovan ve ark., çalışmasında EBRT ile tedavi edilen hastalarda barsak ile ilişkili yan etkiler daha yüksek olmasına rağmen, radikal prostatektomi uygulanan hastalarda seksüel ve üriner yan etkiler anlamlı şekilde yüksektir.^[11] Yaklaşık olarak her 5 erkekten birinde inkontinansa bağlı ped kullanımı gerekmektedir. Cerrahi tedavinin bu yan etkilerine karşı, EBRT'nin erken evre prostat kanserinde etkili olduğunu gösteren ilk çalışmalar seksenli yıllardan itibaren literatürde yerini almıştır.^[12-13] Kuban ve ark., 72Gy ve daha üstü dozların özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda azalmış PSA relapsını ve 8 yıllık %60-80 PSA kontrolünü gösterdiler.^[14]

Tablo 1: Riskli Organ Doz Tanımlamaları (Quantec)

	Doz (Gy)/Hacim(%)		% oran
Rektum	V50<50	Grade ≥2 geç rektal yan etki	<15
		Grade ≥3 geç rektal yan etki	<10
	V60<35	Grade ≥2 geç rektal yan etki	<15
		Grade ≥3 geç rektal yan etki	<10
	V65<25	Grade ≥2 geç rektal yan etki	<15
		Grade ≥3 geç rektal yan etki	<10
	V70<20	Grade ≥2 geç rektal yan etki	<15
		Grade ≥3 geç rektal yan etki	<10
V75<15	Grade ≥2 geç rektal yan etki	<15	
	Grade ≥3 geç rektal yan etki	<10	
Mesane	V65 ≤50	Grade ≥3 geç mesane yan etki	
	V70 ≤35		
	V75 ≤25		
	V80 ≤15		
Penilbulb	Ortalama doz<50	Eretil disfonksiyon	<35
	V50<90		<35
	V70<60-70		<55

KAYNAKÇA:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30.
2. Matsuda T, Matsuda A. Time trends in prostate cancer mortality between 1950 and 2008 in Japan, the USA and Europe based on the WHO mortality database. Jpn J Clin Oncol. 2011;41:1389.
3. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer. 1969;23:24-34.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280:969-74.
5. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines insights: prostate cancer early detection, version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14:509-19.
6. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, et al. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment prostate specific antigen of >4-20 ng/ml. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1053-1058.
7. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. Cancer J Sci Am 1997;3:78-87.
8. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. J Clin Oncol 1999;17:517-522.
9. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol 2010;28:1508-1513.
10. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, et al. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. Urology 2011;77:986-990.
11. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:1425-1437.
12. Kearsley JH. High-dose radiotherapy for localized prostatic cancer. An analysis of treatment results and early complications. Med J Aust. 1986;144(12):624-8.
13. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. NCI Monogr. 1988;(7):75-84.
14. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:915-928.
15. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:67-74.
16. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term

- biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011;60:1133-1139.
17. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
 18. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(5):1095-1101.
 19. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al: Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:6132-6138.
 20. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, et al: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma. Updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1072-1083.
 21. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, et al: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer. Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1424-1430, 2007.
 22. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al: 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, 2006.
 23. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10196):385-395. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6
 24. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):464-474. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7.
 25. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al. 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*. 2007;67(4):1099-105.
 26. Boike TP, Cho L, Lotan Y, et al. A phase I dose escalation study of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(3):S80.
 27. Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol*. 2011;6:3-9.
 28. Katz A, Kang J. Stereotactic body radiation therapy for low-intermediate-, and high-risk prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:24-25
 29. Meier RM, Bloch DA, Cotrutz C, et al. Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer: Survival and Toxicity Endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(2):296-303
 30. Buyyounouski MK, Price RA Jr, Harris EE, et al: Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer. Report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1297-1304.
 31. Brown JM, Koong AC: High-dose single-fraction radiotherapy. Exploiting a new biology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:324-325.
 32. D'Ambrosio DJ, Li T, Horwitz EM, et al: Does treatment duration affect outcome after radiotherapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1402-1407.
 33. Thames HD, Kuban D, Levy LB, et al: The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer. An analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiat Oncol*. 2010;96:6-12.
 34. Baumann F, Regenthal R, Burgos-Guerrero IL, et al: Determination of nicotine and cotinine in human serum by means of LC/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010;878:107-111.
 35. Taira AV, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1336-1342.
 36. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(2):327-33.
 37. Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, et al. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Brachytherapy*. 2012;11:245-249.
 38. Kuban D, et al: Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:1260-1268.
 39. Robinson JW, Moritz S, Fung T: Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1063-1068.
 40. Roach M III, Nam J, Gagliardi G, et al: Radiation dose-volume effects and the penile bulb, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(S1):130-5134.