



Bölüm 24

Prostat Kanseri

Çağdaş YAVAŞ¹

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanseri (PK), dünya genelinde yılda bir milyondan fazla teşhisle erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir ve teşhis edilen tüm kanserlerin %15'ini oluşturur [1]. PK insidansı, farklı coğrafi alanlar arasında büyük ölçüde değişiklik gösterir, yaşa göre standardize edildiğinde en fazla Avustralya Kıtası (111/100.000) ve Kuzey Amerika'da (97,2/100.000) daha sonra Batı Avrupa (94,9/100.000) ve Kuzey Avrupa'da (85/100.000) görülmektedir. Bu coğrafyalarda PK'nin yüksek oranda görülmesi büyük ölçüde prostata özgü antijen (PSA) testinin yaygın kullanılması ve yaşlanan nüfus nedeniyle. Doğu Asya (10,5/100.000) ve Güney-Orta Asya'da (4,5/100.000) ise PK insidansı diğer bölgelere göre oldukça düşüktür. Coğrafi bölgeler arasında PK insidansları arasında büyük farklılıklar olmasına rağmen, dünya çapında ölüm oranlarında nispeten daha az değişkenlik vardır [2].

Aile öyküsü ve ırksal/etnik köken, artmış PK insidansı ile ilişkilidir [3]. PK olan erkeklerin yalnızca küçük bir alt popülasyonunda (~%9) gerçek kalıtsal faktörler vardır. Kalıtsal PK, olağan

seyirden 6-7 yıl erken hastalık başlangıcı ile ilişkilidir, ancak hastalığın agresifliği ve klinik gidişatı diğer yönlerden farklı görünmemektedir [4]. Soylara özgü risk gen lokusları tanımlanmıştır ve genom çapında ilişki çalışmaları, PK riskine katkıda bulunan 100'den fazla yaygın duyarlılık lokusu tanımlamıştır [5]. BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarını değerlendiren çalışmalarda, BRCA2 ile agresif PK arasındaki ilişkiyi göstermiştir. BRCA mutasyon taşıyıcılarının, lokal tedaviden sonra taşıyıcı olmayanlara kıyasla daha kötü bir sonuçta sahip olduğu bildirilmiştir [6].

PK geliştirme riski ile ilişkili olarak veya latent dönemden klinik PK'ne ilerleme için etiyolojik açıdan çok çeşitli eksojen / çevresel faktörler tartışılmıştır. Japon erkekler, Batı dünyasındaki erkeklere kıyasla daha düşük PK riskine sahiptir. Bununla birlikte, Japon erkekler Japonya'dan Kaliforniya'ya göç ettiklerinde, PK riski artmakta ve Amerikalı erkeklerinkine yaklaşmakta, bu da çevresel veya diyet faktörlerinin göstermektedir [7].

¹ Prof. Dr. Çağdaş Yavaş, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., drcagdasyavas@gmail.com

- Adjuvan RT: ECE, SV + ve cerrahi sınır pozitif vakalar için önerilir.
- RT idrar kaçırma düzeldikten sonra verilir, 1 yıla kadar sürebilir
- Kurtarma RT, kalıcı PSA, RP'den tespit edilemeyen ilk PSA'dan sonra yükselen PSA, görüntüleme veya biyopsi ile büyük hastalık için önerilir.
- RP'den sonra PSA yüksekliğinde androjen blokajı önerilmektedir ve özellikle pT3 hastalığı olan hastalar için, yüksek PSA (> 0.7), pozitif sınırlar, yüksek Gleason skoru (8-10), pozitif lenf nodu olan vakalarda hormonoterapi önerilir.
- HT süresi 6 ila 24 aydır (Bikalutamid veya goserelin).

Takip

- İlk beş yılda 6-12 ayda bir, sonrasında yılda bir PSA bakılmalıdır. Her yıl parmakla rektal muayene önerilir; ancak PSA ölçülemeyecek kadar düşükse yapılmayabilir.
- PSA rekürensinde kemik sintigrafisi, toraks tomografisi, abdominopelvik tomografi/ pelvik MR ya da PSMA PET.
- Görüntülemelerde lokal nüks şüphesi varsa biyopsi yapılmalıdır.

Eksternal Radyoterapi (YART, SBRT)

- Yorgunluk, sık idarar çıkma, dizüri, ani sıkışma hissi (urgency), diyare, gaz, rektal iritasyon, hemoroidlerde alevlenme.
- Daha nadir olarak bağırsak hareketlerinde sürekli değişiklik, rektal kanama, proktit, cerrahi gerektiren bağırsak veya rektum hasarı, hematuri, sistit.
- Uzun dönemde erektil disfonksiyon
- Radyasyona sekonder malignensi (mesane için %0.1-3.8, rektum için %0.3-1.2)

Brakiterapi

- Sık idarar çıkma, dizüri, hematüri
- Çoğunlukla 3 gün içerisinde düzelen üriner retansiyon
- Çoğunlukla 1 yılda düzelen obstrüksiyon semptomları

Hormon tedavilerine bağlı yan etkiler

- Yorgunluk
- Ateş basması
- Enerji değişikliği
- İştah artması, kilo artışı, metabolik sendrom
- Kemik dansitesi kaybı riski, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı
- Jinekomasti (bikalutamide bağlı)

Kaynaklar

1. Moris, L., ve ark. Oncological outcomes of patients who underwent nerve sparing surgery compared to non-nerve-sparing radical prostatectomy for non-metastatic prostate cancer. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2020. CRD42020186493.
2. Ferlay, J., ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015. 136: E359.
3. Haas, G.P., ve ark. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. 15: 3866.
4. Bell, K.J., ve ark. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 2015. 137: 1749.
5. Beebe-Dimmer, J.L., ve ark. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. J Clin Oncol, 2020. 38: 1807.
6. Lynch, H.T., ve ark. Screening for familial and hereditary prostate cancer. Int J Cancer, 2016. 138: 2579.
7. Castro, E., ve ark. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 186.
8. Kane, C.J., ve ark. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pat-

- hology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 487.
9. Zumsteg, Z.S., ve ark. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120: E87.
 10. Pinsky, P.F., ve ark. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int*, 2019. 123: 854.
 11. Boyle, H.J., ve ark. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*, 2019. 116: 116.
 12. Roobol, M.J., ve ark. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol*, 2017. 72: 45.
 13. Stephan, C., ve ark. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*, 1997. 79: 104.
 14. Catalona, W.J., ve ark. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279: 1542.
 15. Nakanishi, H., ve ark. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*, 2008. 179: 1804.
 16. National Comprehensive Cancer Network, **NCCN Guidelines** Version 2.2021 Prostate Cancer. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>.
 17. Horwitz, E.M., ve ark. 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*, 2008. 26: 2497.
 18. Bolla, M., ve ark. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360: 2516.
 19. Bolla, M., ve ark. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 1066.
 20. Denham, J.W., ve ark. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 451.
 21. Pisansky, T.M., ve ark. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 332.
 22. Pilepich, M.V., ve ark. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61: 1285.
 23. Lawton, C.A., ve ark. 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*, 2007. 69: 646.
 24. Roach, M., 3rd, ve ark. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 585.
 25. D'Amico, A.V., ve ark. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2008. 299: 289.
 26. Pasalic, D., ve ark. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 104: 790.
 27. Zietman, A.L., ve ark. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1106.
 28. Dearnaley, D.P., ve ark. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 464.
 29. Heemsbergen, W.D., ve ark. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*, 2014. 110: 104.
 30. Beckendorf, V., ve ark. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80: 1056.

31. Michalski, J.M., ve ark. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018. 4: e180039.
32. Arcangeli S ve ark. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1172–8.
33. Hoffman KE ve ark. Risk of late toxicity in men receiving dose escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(5):1074–84.
34. Pollack A, ve ark. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;JCO–2013.
35. Incrocci L ve ark. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1061–9.
36. Lee WR, ve ark. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;JCO670448.
37. Catton CN, ve ark. A randomized trial of a shorter radiation fractionation schedule for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl; abstr 5003).
38. Dearnaley D ve ark. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1047–60.
39. Lee, W.R., ve ark. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 2325.
40. Catton, C.N., ve ark. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 1884.
41. de Vries, K.C., ve ark. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 108.
42. Widmark, A., ve ark. 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: 385.
43. Brand, D.H., ve ark. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1531.
44. Salembier C ve ark. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2018 Apr;127(1):49-61.
45. Boehmer D, ve ark. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006 Jun;79(3):259-69.
46. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, ve ark. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the eortc radiation oncology group. *Radiother Oncol* 2007;84: 121-127.
47. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, ve ark. 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* 2010;76:361- 368.
48. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M, ve ark. Post-prostatectomy radiation therapy: Consensus guidelines of the australian and new zealand radiation oncology genito-urinary group. *Radiother Oncol* 2008;88:10-19.
49. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, ve ark. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1090-1099.
50. Sargos P ve ark. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 Oct;21(10):1341-1352.
51. Harris VA ve ark. Consensus Guidelines and Contouring Atlas for Pelvic Node Delineation in Prostate and Pelvic Node Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Jul 15;92(4):874-83.
52. Dearnaley D ve ark. Toxicity and Patient-Reported Outcomes of a Phase 2 Randomized Trial of Prostate and Pelvic Lymph Node Versus Prostate only Radiotherapy in Advanced Localised Prostate Cancer (PIVOTAL). *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 103, No. 3, pp. 605e617, 2019.