

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

LOKALİZE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA
HORMONOTERAPİNİN ETKİLERİ

Araş. Gör. Dr. Ersin KOCACIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA-2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

LOKALİZE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA
HORMONOTERAPİNİN ETKİLERİ

Araş. Gör. Dr. Ersin KOCACIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MERYEM AKTAN

KONYA-2025

TEŞEKKÜR

Beő yıla yakın bir süredir Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Onur duyarak görev yaptığım bu sürede mesleki yönden yetişmemde birçok kişinin katkısı olmuştur. Başta hem yetişmemde hem de tez konumun seçilmesinden bitiş aşamasına kadar her kademedeki büyük emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Meryem Aktan'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Gül Kanyılmaz ile Doç. Dr. Berrin Benli Yavuz'a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca beő yılda birlikte görev yaptığım ve birçok şeyi paylaştığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anabilim dalında görev yapan tüm teknik elemanlara, fizik mühendislerine, servis ve sekreterlik ekiplerine, tüm çalışanlara da çok teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anne ve babama çok teşekkür ederim.

Araş. Gör. Dr. Ersin Kocacık

ÖZET

LOKALİZE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA HORMONOTERAPİNİN ETKİLERİ

Araş. Gör. Dr. Ersin KOCACIK,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya – 2025

Konu: Lokalize prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin etkileridir.

Amaç: Lokalize prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin risk sınıflamalarına göre tedavi etkilerini değerlendirmeyi, radyoterapi öncesi başlanması ve radyoterapi ile eş zamanlı uygulandığında hastalar üzerindeki sağ kalım başarısı, biyokimyasal nüks ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında 28/03/2011-26/12/2022 tarihleri arasında takip edilen prostat kanseri tanısı alan ve radyoterapi ile hormonoterapi tedavileri uygulanan 333 hastanın arşiv dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Veriler IBM SPSS V-20 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve oran şeklinde verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırması için Ki-kare testi ve Fisher’ın kesin ki-kare testi kullanıldı. Mann Whitney U, Kaplan-Meier ve ROC (Receiver Operating Characteristics) analizleri uygulandı. Sonuçlar %95 lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 333 hasta dahil edildi. Hastaların %57,4’ü (191) T2, %22,5’i (75) T3, %2,1’i (7) T4 olarak evrelendirilmiştir. Hastaların %28,5 i (89) orta risk,%61 i(193)yüksek riskli hastalar, %5,7 si(18) çok yüksek riskli hastalar ve %4,8 i(15) düşük riskli olarak gruplandırılmıştır. Hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımına göre ilk başvuruda bakılan PSA düzeyi ortalama 14,980 ng/ml iken son takipte bakılan PSA düzeyi 0,014 ng/ml olarak belirlenmiştir. Orta ve yüksek riskli hastalarda hormonoterapinin radyoterapi ile eş zamanlı kullanıldığında genel sağ kalımı artırdığı, radyoterapi öncesi hormonoterapi başlanan kolda ise biyokimyasal nüks oranlarının daha az görüldüğü saptanmıştır. Hastaliksız sağ kalım açısından ise her iki risk grubunda kollar arası anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Lokalize prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin kullanımının risk gruplarında genel sağ kalıma katkı sağladığı ve biyokimyasal nüks gelişimin önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Radyoterapi, Hormonoterapi, PSA

ABSTRACT

EFFECTS OF HORMONOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

Ersin KOCACIK MD,

Medical Specialization Thesis, Konya – 2025

Subject: Effects of hormonotherapy in patients with localized prostate cancer.

Purpose: The aim of this study is to evaluate the treatment effects of hormonotherapy in patients with localized prostate cancer according to risk classification, and to reveal its relationship with survival success and biochemical recurrence when started before radiotherapy and when applied simultaneously with radiotherapy.

Method: The archive files of 333 patients who were diagnosed with prostate cancer and received radiotherapy and hormonotherapy treatments and were followed up in the Department of Radiation Oncology of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between 28/03/2011 and 26/12/2022 were retrospectively reviewed. The data were analyzed with the IBM SPSS V-20 program. Descriptive statistics were given as numbers, percentages and ratios. Chi-square test and Fisher's exact chi-square test were used for comparison of categorical variables between groups. Mann Whitney U, Kaplan-Meier and ROC (Receiver Operating Characteristics) analyses were applied. The results were evaluated at a 95% confidence interval and significance at $p < 0.05$.

Results: A total of 333 patients were included in the study. 57.4% (191) of the patients were staged as T2, 22.5% (75) as T3, and 2.1% (7) as T4. 28.5% (89) of the patients were grouped as intermediate risk, 61% (193) as high risk patients, 5.7% (18) as very high risk patients and 4.8% (15) as low risk

. According to the distribution of laboratory parameters of the patients, the mean PSA level at the first application was 14.980 ng/ml, while the PSA level at the last follow-up was determined as 0.014 ng/ml. It was determined that when hormonotherapy was used

simultaneously with radiotherapy in intermediate and high risk patients, overall survival was increased, and biochemical recurrence rates were lower in the arm where hormonotherapy was started before radiotherapy. No significant difference was observed between the arms in terms of disease-free survival in both risk groups.

Conclusion: It has been found that the use of hormonotherapy in patients with localized prostate cancer contributes to overall survival in risk groups and significantly reduces the development of biochemical recurrence.

Keywords: Prostate cancer, Radiotherapy, Hormonotherapy, PSA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. PROSTAT KANSERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji, Risk Faktörleri.....	2
2.2.1. Yaş.....	2
2.2.2. Obezite.....	3
2.2.3. Hormonlar	3
2.2.4. Beslenme.....	3
2.2.5. Irk-Etnik Köken	3
2.3. Prostat Bezi Anatomisi	4
2.4. Prostat Kanseri Tani	5
2.4.1. Fizik Muayene.....	5
2.4.2. Laboratuvar Bulguları	5
2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri	6
2.4.4. Biyopsi.....	8
2.5. Prostat Kanseri Evrelendirme ve Risk Sınıflaması.....	9
2.5.1. Evrelendirme	9
2.5.2. Risk Sınıflaması	10
2.6. Prostat Kanseri Standart Tedavi Yaklaşımları.....	11
2.6.1. Aktif izlem ve Bekle-Gör	12
2.6.2. Radikal Prostatektomi	12
2.6.3. Hormonoterapi	12
2.6.4. Ablatif Fokal Tedaviler	14
2.6.5. Radyoterapi	14
3. YÖNTEM	23
3.1. Verilerin Toplanması	23
3.2. Verilerin Analizi	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Prostat ve komşu yapılarla ilişkisini gösteren erkek pelvisi sagittal kesiti	4
Şekil 2.2. Hormonoterapilerin etki mekanizması	13
Şekil 4.1. Klinik T Evresinin Dağılımı	27
Şekil 4.2. Klinik N Evresinin Dağılımı.....	27
Şekil 4.3. Prostat Kanseri Grade Dağılımı	28
Şekil 4.4. Prostat Kanseri Risk Dağılımı	28
Şekil 4.5. Tedavi Gruplarına Göre Biyokimyasal Nüks Oranlarının Dağılımı.....	32
Şekil 4.6. Tedavi Gruplarına Göre Lokal Rekürrens Oranlarının Dağılımı.....	32
Şekil 4.7. Tedavi Gruplarına Göre Rejyonel Rekürrens Oranlarının Dağılımı.....	33
Şekil 4.8. ADT Tedavisinin Ortalama Sağkalım Üzerine Etkisi.....	33
Şekil 4.9. ADT Tedavisinin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi	34
Şekil 4.10. ADT Tedavi Süresinin Ortalama Sağkalım Üzerine Etkisi.....	35
Şekil 4.11. ADT Tedavi Süresinin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi	35
Şekil 4.12. PSA Düzeyinin ROC Eğrisi.....	36

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Prostat Kanserinde mpMRG'ye göre PI-RADS sınıflaması.....	8
Tablo 2.2. Risk sınıflandırması.....	11
Tablo 2.3. Definitif Radyoterapide hedef hacim tanımları.....	18
Tablo 2.4. Postoperatif prostat yatağı konturlamasında kılavuzlar ve öneriler	19
Tablo 2.5. Prostat kanserinde lenf nodu konturlama kılavuzları	20
Tablo 2.6. Riskli Organlar ve Dozlar	20
Tablo 2.7. LDR için Riskli Organlar ve dozları.....	22
Tablo 2.8. HDR için Riskli Organlar ve dozları (Sadece 15 Gy boost dozu için).....	22
Tablo 4.1. Hastaların İlk Başvuru Özellikleri.....	25
Tablo 4.2. Prostat Kanseri Hastalarının Kansere Evre Dağılımları.....	26
Tablo 4.3. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımları	29
Tablo 4.4. Prostat Kanseri Hastalarının Tedavi Dağılımları	30
Tablo 4.5. RT ve ADT'ye Bağlı Yan Etkiler.....	31
Tablo 4.6. Yüksek Riskli Hastalarda RT Verilme Bölgelerine Göre Sağkalım Verilerinin Dağılımı.....	37
Tablo 4.7. Hormonoterapi Verilen Orta Riskli Hastalarda Hormonoterapi Başlama Zamanına Göre Sağkalım Verilerinin Dağılımı	37
Tablo 4.8. Hormonoterapi Verilen Yüksek Riskli Hastalarda Hormonoterapi Başlama Zamanına Göre Sağkalım Verilerinin Dağılımı	38

KISALTMALAR

3D-KRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
ADC	: Görünür Diffüzyon Katsayısı
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BPH	: Benign Prostat Hiperplazi
cc	: santimetreküp
CTV	: Klinik Hedef Hacmi
DAG	: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DHT	: Dihidrotestosteron
DRM	: Dijital Rektal Muayene
DVH	: Doz-Volüm-Histogram
EBRT	: External Hüzme Radyoterapi
ECE	: Ekstrakapsüler Uzanım
EQD2	: Eşdeğer doz
frx	: Fraksiyon
GS	: Gleason Skoru
GTV	: Gross Tümör Hacmi
HDR	: Yüksek Doz Hızı
HIFU	: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason Tedavisi
IGRT	: Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
İSUP	: Uluslararası Üropatoloji Derneği
LDR	: Düşük Doz Hızı
LHRH	: Luteinleştirici Hormonu Serbestleyici Hormon
mL	: mililitre
mpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	: Meram Tıp Fakültesi
NEU	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
ng	: nanogram
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PIN	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIRADS	: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSAD	: PSA Dansitesi
PSADT	: PSA İkileme Zamanı
PSAV	: PSA Velositesi
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
PTV	: Planlanan Hedef Hacim
ROA	: Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radyasyon Onkolojisi Tedavi Grubu
SBRT	: Stereotaktik Vücut Radyoterapi
SV	: Seminal Vezikül
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
VMAT	: Volümetrik Ark Tedavi
VUA	: Vezikoüretal Anastomoz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, erkeklerde ikinci en sık rastlanılan kanser türüdür. Ortalama görülme yaşı 69 olup özellikle Afrikan-Amerikan ırk grubunda görülme oranı yüksektir. Etyolojisi'nde bir çok çevresel ve kalıtsal risk fakötürü tanımlansa da karsinogenez mekanizması net olarak anlaşılamamaktadır. Son yıllarda Prostat Spesifik Antijen (PSA) isimli kandaki belirteçin taramasının yaygınlaşması ile erken evrede tanı almaktadır.

Tedavi yönetmimi genelde risk sınıflamasına göre belirlenmektedir. Lokalize prostat kanserli hastalarda radyoterapi ye ilave olarak hormonoterapi sık kullanılan yöntemdir. En sık kullanılan ajanlar Bikalutamid ve Goserelin dir. Hormonoterapi nin kullanım süreleri risk grubuna göre farklılık gösterir. Orta Risk hastalarda 4 ile 6 aydır. Yüksek Risk hastalarında 2 ile 3 yıl kadardır. DART 01/05 GICOR çalışmasında lokalize prostat kanserli hastalarda hormonoterapi nin kısa dönem ile uzun dönem kullanımları ele alınmıştır. Çalışmada yüksek riskli hastalarda hormonoterapinin 2 yıl kullanımının biyokimyasal hastaliksız sağkalım, genel sağkalıma katkı yaptığı gösterilmiştir. RT0G 9408 çalışmasında, lokalize prostat kanserli hastalarda radyoterapiye ilave olarak kısa dönem hormonoterapinin etkinliği araştırılmış olup biyokimyasal nüks ve uzak metastazı azalttığı görülmüştür. Tez çalışmamızın amacı lokalize prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin etkinliğini değerlendirmektir. Bu amaç doğrultusunda tedavi gruplarında tedaviye ilişkin özellikler, sağkalım verileri, biyokimyasal nüks oranları, radyoterapi tedavisi ile hormonoterapinin ayrı ayrı ve birlikte kullanımının sağkalım verileri üzerine etkileri, hormonoterapi verilen orta ve yüksek riskli hastalarda hormonoterapiye başlama zamanına göre sağkalım ve biyokimyasal nüks durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. PROSTAT KANSERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde 2. sık görülen kanser türüdür (Culp ve ark., 2020). PSA taramasının yaygınlaşması sonucu insidansında artış görülerek erken evrede tanı konulmaktadır. Prostat kanserinde tedavi, risk grubuna göre belirlenmektedir. Bu risk sınıflamasında yer alan parametreler; tümörün evresi, serum PSA düzeyi ve Gleason skoru (GS) şeklindedir.

Prostat kanseri tedavisinde aktif izlem, radyoterapi, hormonoterapi, radikal prostatektomi, kriyoterapi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Son yıllarda radyoterapi alanında 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D-KRT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT), Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT), Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT), Proton Bazlı Radyoterapi (PBRT) gibi yeni yöntemlerin kullanımı ile hem lokal kontrolün artırıldığı hem de yan etkilerin minimize edildiği görülmüştür.

2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde 2. en sık görülen kanser olup aynı zamanda da en ölümcül beşinci kanserdir. Yapılan istatistiklerde 2022 yılında yaklaşık 1, 5 milyon prostat kanseri vakası tespit edilmiş olup 397. 000 i hayatını kaybetmiştir (Bray ve ark., 2024).

Türkiye de ise 2020 verilerine göre 19. 444 prostat kanseri vakası tespit edilmiş olup 5. 464 ü kansere bağlı hayatını kaybetmiştir (Wang ve ark., 2022).

2.2. Etyoloji, Risk Faktörleri

Prostat kanseri ile ilişkili birçok çevresel ve kalıtsal faktörler tanımlanmıştır. Ancak hastalığı tetikleyen prostat karsinogenezin mekanizması net olarak bilinmemektedir.

2.2.1. Yaş

Yaş, prostat kanseri için iyi tanımlanabilen risk faktörüdür. Yaş arttıkça prostat kanserinin görülme riski artmaktadır. Son zamanlarda Amerika da yapılan çalışmalarda 60-69 yaş aralığında %1, 8; 70 yaş üstü grupta ise %9 oranında prostat kanseri vakasında artış gözlenmiştir (Siegel ve ark., 2022). Çalışmalarda, otopsi serilerinde taraması yapılmayıp gizli kalan hastaların %40 ı 60 yaş üstü olurken; %60 ının 80 yaş üstü olduğu görülmüştür (Zlotta ve ark., 2013).

2.2.2. Obezite

Yapılan bazı çalışmalarda obezite ile prostat kanseri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Harrison ve ark., 2020). Bu çalışmalarda obezitenin prostat kanseri riskini artırmadığı, fakat insidansını artırdığı görülmüştür (Fang ve ark., 2018). Obezite nin kanser ile ilişkili etki mekanizması net olarak bilinmese de insülin direnci ve bu duruma sebep olan yüksek insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve steroid hormonların etkili olabileceği düşünülmektedir (Calle ve ark., 2004).

2.2.3. Hormonlar

Hormonların prostat kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu bilinse de karsinogenezdeki rolü net olarak anlaşılamamaktadır. 1008 hasta üzerinde yapılan çalışmada plazma androstendion yüksekliğinin prostat kanseri ile ilişkili olduğu görülmüştür (Barrett-Connor ve ark., 1990). Ancak bazı çalışmalarda prostat kanseri insidansını artırmadığıda tespit edilmiş (Gann ve ark., 1996).

2.2.4. Beslenme

Birçok kanser türünün yanında prostat kanserinde de beslenmenin yeri önem arz etmektedir. Likopen (Rowles JL 3rd ve ark., 2017), Fitoöstrojen (Zhang ve ark., 2017), Vitamin D (Manson ve ark., 2020), Selenyum (Sayehmiri ve ark., 2018) gibi ajanların koruyucu etkinliği gösterilirken; doymuş yağ asidi, kırmızı et ve şekerli içeceklerin prostat kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (Bergengren ve ark., 2023).

2.2.5. Irk-Etnik Köken

Prostat kanserinin insidansı coğrafik faktörlere bağlı olarak ırk ve etnik köken ile değişkenlik göstermektedir (Rebbeck., 2017). Afrika Amerikan kökenlilerde görülme sıklığı diğer ırklara göre daha fazla olup mortalitesi de yüksektir (De Santis ve ark., 2016). Bu farklılıkları hormonal, çevre, beslenme, genetik, sosyoekonomik koşullara bağlı faktörlerin belirleyebileceği; fakat bu konulara ilişkin kesin bir veri olmayıp daha uzun vadeli çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmektedir (Morton ve ark., 1994).

2.4. Prostat Kanserinde Tanı

Lokalize prostat kanserli hastalar çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte idrar yaparken yanma, zorlanma, sık idrara çıkma, işeme alışkanlıklarında değişiklikler gibi semptomlarla da başvurumaktadırlar. Tanıda en sık kullanılan yöntemler; PSA düzeyi ölçümü ve DRM (Dijital Rektal Muayene) dir. Ancak PSA prostatta hem benign hem de malign hastalıklarda da yükselebileceğinden patolojik tanı için TRUS (Transrektal Ultrasonografi) eşliğinde biyopsi yapılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra mpMRI (Multiparametrik manyetik rezonans) da sıklıkla tercih edilir (Buyyounouski ve ark., 2017).

2.4.1. Fizik Muayene

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi prostat kanserinde de fizik muayene büyük öneme sahiptir. En sık kullanılan yöntem DRM dir (Naji ve ark., 2018). Muayene sırasında en sık görülen anormal DRM bulguları nodülerite, endurasyon, asimetri şeklindedir (Andriole ve ark., 2005). DRE de nodülerite olarak tanımlanan lezyonların yapılan biyopsilerde %50 oranında prostat kanseri tanısı aldığı görülmüş (Jewett ve ark., 1975).

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

2.4.2.1. Prostat-Spesifik Antijen (PSA):

PSA, prostat bezinde duktal ve asiner epitel hücrelerinden sentezlenen glikoprotein yapıda serin-proteazdır (Wang ve ark., 1981). 237 aminoasit zincirinden oluşur (Lundwall ve ark., 1987). Proteoliz ile seminal pıhtıyı sıvılaştırır (Lilja ve ark. 1987). PSA, prostatın benign ve malign hastalıklarında kanda yükselebilir.

Yapılan çalışmalarda tedavi öncesi PSA değerinin önemli bir prediktif değer olduğu görülmüştür (Lietman ve ark., 1994) (Roehl ve ark., 2004). Serum PSA nin normal sınırı 4 nanogram/mililitre (ng/mL) olup bazı çalışmalarda 3 ng/mL olarak belirtilmiş. PSA düzeyi genelde yaş ile prostat kanseri tanısı olmadan da artabilmektedir. Yapılan çalışmalarda 40 yaş civarındakilerde eşik değer 2, 5 ng/mL; 50 yaş civarında 3, 5 ng/mL; 60 yaş civarı için 4, 5 ng/mL ve 70 yaş üstü için 6, 5 ng/mL olarak tanımlanmıştır (Partin ve ark., 1996) (Gulati ve ark., 2013).

2.4.2.2. PSA Dansitesi (PSAD)

Serum PSA düzeyinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. Risk hesaplamasında kullanılan bu parametrenin eş değeri 0,15 ng/mL/cc dir. 0,15 in üzerinde olması prostat kanserini düşündürür; ancak 0,15 in altında olması da akla benign prostat hastalığını gösterir (Gray ve ark., 2022).

2.4.2.3. PSA Velositesi (PSAV):

Serum PSA düzeyinde mutlak yıllık artışı gösteren değerdir. PSAV, yılda PSA daki artışın 0,75 ng/ml nin üzerinde olmasının malignite ile yüksek oranda ilişkili olabileceği belirtilmiş. 2 retrospektif analizde lokalize prostat kanserli hastalarda PSA daki artışın 2 ng/mL nin üzerinde olmasının prostat kanserinde spesifik mortalite ile ilişkili olduğu görülmüş (D'Amico ve ark., 2004) (D'Amico ve ark., 2005).

$$PSA_{\text{Velocity}} \left[\frac{\text{ng}}{\text{ml} \cdot \text{a}} \right] = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{PSA_2 - PSA_1}{t_1 [\text{a}]} + \frac{PSA_3 - PSA_2}{t_2 [\text{a}]} \right)$$

2.4.2.4. PSA İkileme Zamanı (PSADT)

PSA değerinin 2 katına çıkmasına kadar geçen süre olarak tanımlanır. İkileme zamanı 3 yıldan kısa olanlarda definitif tedavi sonrası biyokimyasal relaps oranının 8,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalara PSADT nin RT veya cerrahi sonrası biyokimyasal relapsı değerlendirmede güçlü prediktör olduğu belirtilmiş (Zaggars ve ark., 1997) (Freedland ve ark., 2005).

$$PSADT = \frac{0,69 \cdot \text{time interval}}{\ln(PSA_2) - \ln(PSA_1)}$$

2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.4.3.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS):

Transrektal Ultrasonografinin, prostat kanserinin tanısı ve evrelemesinde önemi büyüktür. Rutinde transrektal biyopsi ve prostat brakiterapisi sırasında kullanılır. Renkli

Doppler teknikleri kullanılarak sensitivitesi artırılmaya çalışılsa da kesin tanı için biyopsi ile kullanımı şarttır (Kuligowska ve ark., 2001).

2.4.3.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG):

MR görüntüleme tekniği, prostat kanserinin tanısında, evrelemede ve tedavi yönetiminde sık tercih edilen bir yöntemdir. mpMRG, 1980 lerin ortasında kullanıma başlanılan T1 ağırlıklı MR, T2 ağırlıklı MR, Diffüzyon ağırlıklı MR, Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR spektroskopinin kombinasyonu ile elde edilen tekniktir (Giganti ve ark., 2019) (Wu ve ark., 2012).

T1 ağırlıklı görüntüleme, bölgesel lenf nodları ve kemik yapılarını değerlendirmede kullanılır (Weinreb ve ark., 2015). Prostatı değerlendirirken biyopsi sırasında oluşan hemoraji, tümör hücresi ile karışabilir (Rosenkrantz ve ark., 2014). Bu yüzden biyopsi sonrası en az 6 hafta sonra T1 sekans ile değerlendirme önerilir (Vas ve ark., 2013).

T2 ağırlıklı görüntüleme, prostat bezindeki yumuşak doku kontrastlanma zonlarını, anatomik yapılarını net olarak tanımlayan görüntüleme tekniğidir (Hricak ve ark., 1987). Prostatın periferik zonu T2 ağırlıklıdaki görünümü normalde hiperintensdir. Ancak periferik zonda hipointens görünüm kanser hücresine işaret olabilir. Bunların dışında prostatit, hemoraji, hormonoterapi kullanımı, radyoterapi uygulanması sonrası gibi durumlarda da hipointens görünüm oluşabilir. Tedaviye bağlı hipointens görünümde sinyal değişiklikleri diffüz, prostat bezi küçük, ayırt edilemeyen görünümdeydir. Ekstrakapsüler invazyon yapan tümör ise fokal, düzensiz, sınırlı, asimetrik şekilde görülür (Yu ve ark., 1997).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), dokularda suyun hareket derecesini gösteren yöntemdir. Benign prostat dokusunda su molekülleri serbest halde iken kanserli hücrelerde hareketinde kısıtlanma gözlenir (Somford ve ark., 2008). Bu hareketli hesaplamada görünür diffüzyon katsayısı (ADC) kullanılır. Bu hesaplama ile prostat kanserinin tespitinde artış olduğu görülmüştür (Kim ve ark., 2010)

Dinamik kontrastlı MR, tümör anjiyogenezini göstermede yararlıdır. İnceleme esnasında verilen gadolinyum bazlı kontrast maddenin verildikten sonra tümör hücrelerinin içine hızlı biçimde yayıldığı gözlenir (Hara ve ark., 2005). Esasında bu yöntemin en önemli özelliği lokal rekürrensleri değerlendirmede, prostat morfolojisindeki değişimleri açılarda yardımcı olmasıdır (Punwani ve ark., 2012).

MR spektroskopisi, kolin ve sitrat gibi metabolitlerin kullanımı ile tümörün aktivitesini ölçer. Sitrat, benign prostat dokusunda normal sınırdadır; prostat kanserli hücrede düzeyinde azalma gözlenir. Ancak kolin, benign prostat dokusunda düşük düzeyde olup kanserli hücrede yüksek seyretmektedir (Hricak ve ark., 2005). Genelde diğer mpMR yöntemleriyle birlikte kullanımı tercih edilir. PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) sınıflaması ile prostat kanser hücreleri MR daki bulguları ile derecelendirilir (Tablo 2. 1) (Steiger ve ark., 2016).

Tablo 2.1. Prostat Kanserinde mpMRG'ye göre PI-RADS sınıflaması

PI-RADS 1	Çok düşük (Klinik olarak kanserli olma ihtimali çok zayıf)
PI-RADS 2	Düşük (Klinik olarak kanserli olma ihtimali zayıf)
PI-RADS 3	Orta (Klinik olarak kanserli hücre olma olmama ihtimali hemen hemen eşit)
PI-RADS 4	Yüksek (Klinik olarak kanserli hücre olma ihtimali yüksek)
PI-RADS 5	Çok Yüksek (Klinik olarak kanserli hücre olma ihtimali çok yüksek)

2.4.3.3. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografi):

PSMA, glutamat karboksipeptidaz enzimi olarak görev alan prostat kanseri nde yüksek oranda eksprese olan tip 2 transmembran proteindir (Afshar-Oromieh ve ark., 2013). Ga-68 ile bağlanarak görüntüleme yapılır. Yapılan çalışmalarda Ga68-PSMA PET-CT nin biyokimyasal rekürrensleri belirlemede (Eiber ve ark., 2015), tedavi öncesi yüksek ve orta riskli hastaların evrelendirilmesinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir (Budaus ve ark., 2016).

Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında ekstraprostatik yayılım, lenf nodu ve kemik metastazlarını değerlendirmede de sensitivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Gauthaman ve ark., 2024).

2.4.4 Biyopsi

Prostat biyopsisinde klasik ve füzyon olmak üzere 2 tip biyopsi uygulanmaktadır. Klasik biyopsi, lokal anestezi altında ultrasonografi eşliğinde uygulanan standart yaklaşımdır (Kanagarajah ve ark., 2023). Herhangi bir görüntüleme yöntemi kullanılmadan apeksten bazale doğru lateraller de dahil olmak üzere 12 kadrandan biyopsi uygulanmaktadır.

Füzyon biyopsi, MR görüntüsünün TRUS görüntüsü ile birleştirilmesiyle uygulanır. MR da şüpheli lezyon durumunda tercih edilir. Füzyon biyopsisi ile özellikle Uluslararası Üropatoloji Derneği (ISUP) ne göre grade 2 ve grade 3 ün üzerindeki prostat kanseri tanısında klasik yöntemle göre daha etkili olduğu görülmüştür (Drost ve ark., 2019).

2.5. Prostat Kanseri Evrelendirme ve Risk Sınıflaması

2.5.1. Evrelendirme

Prostat kanseri evrelemesi klinik ve patolojik olmak üzere 2 şekilde yapılmaktadır. TNM evreleme sistemi kullanılır. Burada T primer tümör, N bölgesel lenf nodu ve M uzak metastazı tanımlar. T evresi, prostata sınırlı olup olmadığını, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, komşu organ invazyonlarını (mesane, rektum gibi) tanımlar. Bölgesel lenf nodu metastazları en sık eksternal iliak, internal iliak, obturator ve presakral lenf nodlarına olmaktadır. Uzak metastazları ise en sık kemik te görülmekte olup nadiren de olsa solid organ metastazları (karaciğer, akciğer gibi) görülebilmektedir (Buyyounouski ve ark., 2017).

Klinik T Evresi (cT)

Tx Primer tümör değerlendirilemeyen

T0 Primer tümör saptanamamış.

T1 Palpe edilemeyen ve klinik olarak görülemeyen tümör

T1a Rezeke edilen dokuda tümör ün %5 veya daha az insidental olarak saptanması

T1b Rezeke edilen dokuda tümör ün %5 ten daha fazla insidental olarak saptanması

T1c İğne biyopsisi ile tanımlanan bir veya her iki alanda görülen fakat palpe edilemeyen tümör

T2 Palpe edilebilen ve prostata sınırlı tümör

T2a Bir lobun yarısı veya daha azına tutan tümör

T2b Bir lobun yarısından fazlasını tutan ama diğer lobu tutmayan tümör

T2c Her lobu da tutan tümör

T3 Ekstraprostatik doku yu fikse etmeyen veya komşu organlara invaze olmayan tümör

T3a Ekstraprostatik uzanım yapan tümör (tek taraflı veya iki taraflı)

T3b Seminal vezikül invazyonu yapan tümör

T4 Seminal vezikül dışındaki mesane, rektum, eksternal sfinkter, pelvik duvar, levator kaslar gibi komşu yapılara fikse veya invaze olan tümör

Patolojik T Evresi (pT)

T2 Organa sınırlı tümör

T3 Ekstraprostatik uzanım olan tümör

T3a Ekstraprostatik uzanım veya mesane boynuna mikroskobik uzanım yapan tümör

T3b Seminal vezikül invazyonu yapan tümör

T4 Seminal vezikül dışındaki mesane, rektum, eksternal sfinkter, pelvik duvar, levator kaslar gibi komşu yapılara fikse veya invaze olan tümör

N-Bölgesel Lenf Nodları

N0 Lenf nodu metastazı yok

N1 Lenf nodu metastazı var

M-Uzak Metastazlar

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

M1a Bölgesel dışı lenf nodu metastazı var

M1b Kemik metastazı var

M1c Kemik metastazı olsun olmasın diğer solid organ metastazı var

2.5.2. Risk Sınıflaması

Risk sınıflaması, tedavinin yönetiminin belirlenmesinde, tedavi sonrası nüksü tahmin etmede kullanılır. Sınıflamada T evresi, serum PSA, Gleason skoru ve Grade parametreleri tercih edilmiş. Sınıflamada NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu en sık tercih edilen rehberdir (NCCN®). Risk sınıflandırması Tablo 2.2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Risk sınıflandırması

Risk grubu	Klinik ve Patolojik özellikler
Çok düşük risk	<ul style="list-style-type: none">• T1c ve• Grad grup 1 ve• PSA <10 ng/ml ve• Üçten az prostat biyopsi parçası/koru pozitif, her parça/korda ≤ %50 hastalık ve• PSA dansitesi <0. 15 ng/mL/gr
Düşük risk	<ul style="list-style-type: none">• T1-T2a ve• Grad grup 1 ve• PSA <10 ng/ml ve• Çok düşük risk kriterlerini karşılamayan
Olumlu orta risk	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek veya çok yüksek risk kriterlerini taşımaya• Orta risk faktörlerinden ≤ 1 tanesi:• T2b-T2c veya• Grade grup 2 veya 3• PSA 10-20 ng/mLve• Grad grup 1 veya 2ve• Pozitif biyopsi korlarının yüzdesi <%50
Olumsuz orta risk	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek veya çok yüksek risk kriterlerini taşımayan• Orta risk faktörlerinden ≥ 2 tanesi• T2b-T2c• Grad grup 2 veya 3• PSA 10-20 ng/mLve/veya• Grad grup 3ve/veya• Pozitif biyopsi korlarının yüzdesi ≥ %50
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">• Çok yüksek riskli kriterlerini taşımayanve• T3a veya• Grad grup 4 veya 5veya• PSA >20 ng/mL
Çok yüksek risk	Aşağıdak özelliklerden en az 2 tanesini içermeli <ul style="list-style-type: none">• cT3-cT4• Grad grup 4 veya 5• PSA > 40 ng/mL

2.6. Prostat Kanserinde Standart Tedavi Yaklaşımları

Prostat kanseri tedavisinde standart tedavi yaklaşımları risk sınıflaması ve evresine göre farklılık göstermektedir. Bu yöntemler şu şekilde gruplandırılır;

- 1-) Aktif izlem ve Bekle-Gör
- 2-) Radikal Prostatektomi
- 3-) Hormonoterapi
- 4-) Ablatif Fokal tedaviler
- 5-) Radyoterapi

2.6.1. Aktif izlem ve Bekle-Gör

2.6.1.1. Aktif izlem:

Aktif izlem, lokalize, iyi differansiye ve progresyon riski düşük grupta tercih edilen yaklaşımdır (Dall'Era ve ark., 2012). Burdaki amaç, grade 1 ve grade 2 hastalarda fazladan tedavi alınımı engelleyerek oluşabilecek morbiditeyi azaltmaktır (Cornford ve ark., 2024). Aktif izlem hasta seçimi için en sık tercih edilen kriterler şunlardır: Grade 1, cT1c veya T2a, PSA<10ng/mL, düşük risk hasta ve PSA-dansitesi<0, 15ng/mL şeklindedir (Bruinsma ve ark., 2017). Takiplerde PSA, DRM, mpMR ve biyopsi yöntemleri uygulanır. Küratif tedaviye başlama endikasyonu net olmasa da en sık tanımlanan belirteçler; tümör hacminde artış, PSA dansitesinde yükselme ve hasta anksiyetesi olarak bilinir (Cooley ve ark., 2021).

2.6.1.2. Bekle-Gör:

Bekle-gör protokolü, hastanın semptom gelişene kadar izlendiği süreçtir. Progresif hastalarda semptomlara yönelik , yaşam beklentisi kısa olan ve küratif tedaviden fayda görmeyecek olan yaşlı ve multipl komorbiditeleri olan hastalara palyatif tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (Filson ve ark., 2015).

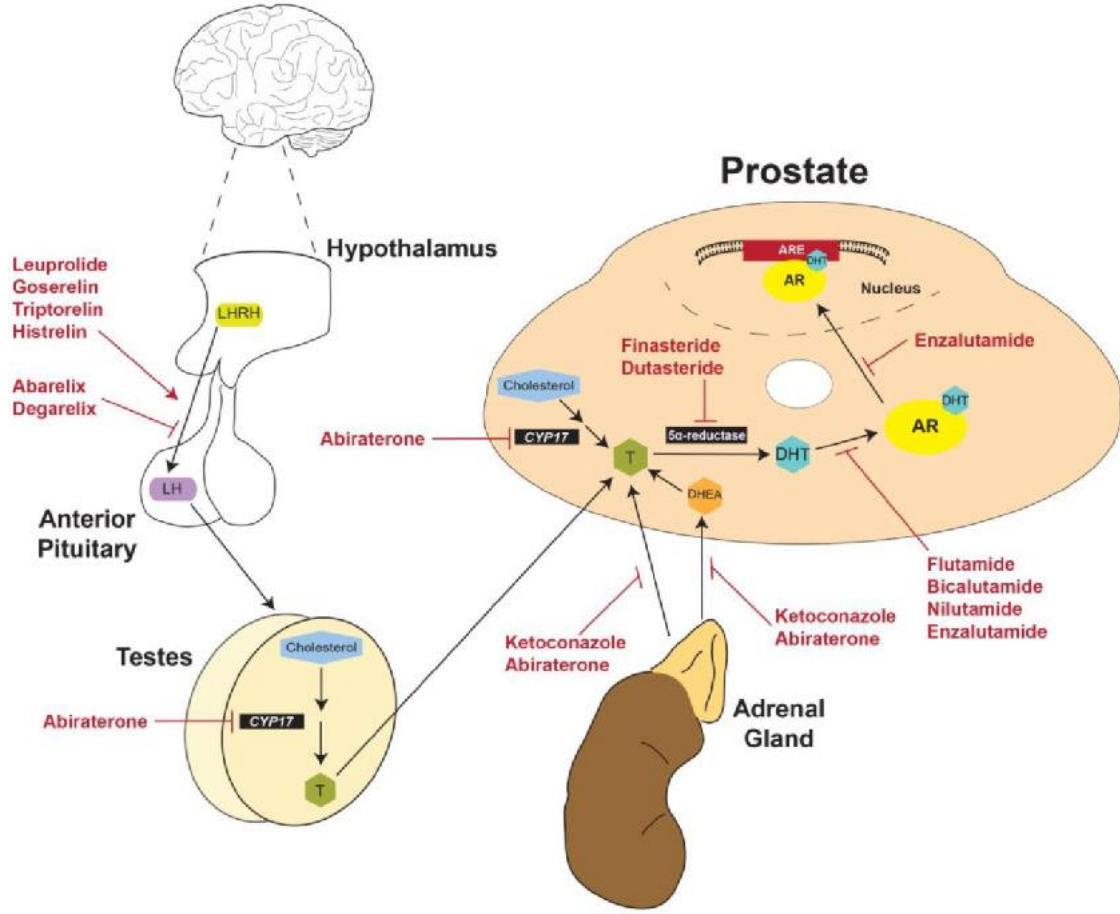
2.6.2. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi, açık veya laparoskopik cerrahi ile prostat bezinin çıkarılması işlemidir (Mellman ve ark., 2011). Yüksek riskli ve lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonu da ilave olarak uygulanır (Hoffman ve ark., 2020). Cerrahi sırasında en sık görülen komplikasyonlar üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur (Mohan ve ark., 2011). Genel sağ kalıma ve kanser spesifik sağ kalıma katkı sağladığı ve uzak metastaz gelişim riskini azalttığı görülmüştür (Bill-Axelsson ve ark., 2014) (Wilt ve ark., 2017).

2.6.3. Hormonoterapi

Hormonoterapi, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) olarak bilinir. Bu yöntem lokal ileri evre ve metastatik prostat kanserinde uygulanan tedavi yöntemidir. Etki olarak, androjen reseptörleri aracılığıyla testosteron üretimi baskılanır (Crawford ve ark., 2015). LHRH analogları (Löprolid, Goserelin, Triptorelin), LHRH antagonistleri (Degarelix),

Steroid (Siproteron, Megestrol asetat) veya Non-Steroidal (Flutamid, Bicalutamid) anti-androjen olarak en sık uygulanan ilaçlardır.



Şekil 2.2. Hormonoterapilerin etki mekanizması

ADT, lokal ileri evre ve metastatik prostat kanserinde standart tedavi yaklaşımıdır. Olumsuz orta risk prostat kanserlerinde tedavi süresi 4-6 ay; yüksek riskli hastalarda 18-36 ay kadardır (Beck ve ark., 2020) (Petrelli ve ark., 2023).

Radyoterapi ye hormonoterapi nin eklenmesinin genel sağkalım, biyokimyasal nüksüz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım a katkı yaptığı bilinmektedir. (Pilepich ve ark., 2001) (Pilepich ve ark., 2005).

En sık görülen yan etkiler, hiperlipidemi, iştahsızlık, sıcak basması, osteoporoz, insülin rezistansı, kardiyovasküler hastalık, seksüel disfonksiyon şeklindedir (Seidenfeld ve ark., 2000).

2.6.4. Ablatif Fokal Tedaviler

Ablatif fokal tedavi, düşük riskli prostat kanserlerinde kullanılan, toksisite etkinliği düşük alternatif tedavi opsiyonudur (Eggerer ve ark., 2010). En sık tercih edilen yöntemler HIFU (Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason tedavisi) ve Kriyoterapidir.

2.6.4.1. HIFU:

HIFU, prostat kanserinde sık tercih edilen fokal tedavidir. Ultrason dalgaları ile kanser hücresinde nekroza yol açarak etkinliğini gösterir. Genelde düşük riskli hastalarda tercih edilir. Aynı zamanda komplikasyon oranlarının da düşük olduğu görülmüştür (Wu ve ark., 2024).

2.6.4.2. Kriyoterapi:

Kriyoterapi, prostat kanserinde salvaj tedavi opsiyonu olarak tercih edilen yöntemdir. Ultrasonografi eşliğinde prostat bezi –100 ile -200 derece aralığında yaklaşık 10 dakika dondurulur. En sık görülen komplikasyonlar; Üriner inkontinans, erektil disfonksiyon, fistül ve rektal ağrılar olarak bildirilmiştir (Mouraviev ve ark., 2006).

2.6.5. Radyoterapi

Radyoterapi, prostat kanserinde sıklıkla tercih edilen tedavi modalitelerinden biridir. X ışınları veya partiküller radyasyon ile çevre normal dokuları mümkün olduğunca koruyarak kanserli dokular ışınlanarak etkisiz hale getirilmeye çalışılır. Radyoterapi tedavisi uygulanırken Eksternal Radyoterapi (EBRT), Brakiterapi gibi yöntemler tercih edilir (Baskar ve ark., 2012).

2.6.5.1. Eksternal Radyoterapi (EBRT):

Eksternal radyoterapi (ERT), prostat kanserinde en sık tercih edilen radyoterapi yöntemidir. Amaç X ışınları ile tümör hacmine yüksek doz uygulanırken çevresindeki normal dokularda oluşabilecek toksisiteyi engellemektedir (Kipriyanov ve ark., 2020). En sık kullanılan teknikler;3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT), Yoğunluklu Ayarlı Radyoterapi (IMRT), Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavi (VMAT), Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT), Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT) dir.

3BKRT tekniği ile karşılaştırıldığında prostat kanseri tedavisinde en sık tercih edilen teknik Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) veya Hacimsel Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT) dir. Yapılan alışmalarda Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) tekniği ile tedavi alanlarda toksisite oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Zelevsky ve ark., 2007) (Zapatero ve ark., 2017)

3BKRT Tekniği: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi tekniği, 3 boyutlu anatomik grntler ile hedef tümör hacmine yönelik uygun doz verilerek tümör kontrol olasılığının artırıldığı ve tümör komşuluğundaki komşu organların aldığı dozun azaltılarak normal dokularda komplikasyon olasılığının azaltıldığı tedavi tekniğidir. İlk aşamada hastaya uygun pozisyon verilerek immobilizasyon sağlanır. Hastanın planlama BT deki pozisyon ile tedaviye alınması önemlidir. Sonrasında ekilen BT görüntüleri tedavi planlama sistemine aktarılarak hedef hacim ve riskli organlar belirlenir. Hedef hacmin daha net olarak görülebilmesi için PET-BT veya MRG ile füzyon yapılarak daha hassas konturlama yapılır. Konturlama sonrası radyoterapi planının belirlenmesi, demet aıların, saha Őekillerinin, dozun hesaplanması medikal fizik uzmanı eşliğinde yapılmaktadır. Yapılan planlar doz-volüm-histogram (DVH) eşliğinde değerlendirilir. Planlanan tedavinin doğruluğunun sağlanması için günlük düzenli doğrulama grntleri alınır (zkk., 2010). Uluslararası Radyasyon Birimleri lmleri Komitesi (ICRU-83) ne göre tanımlanan tedavi hacimleri Şu Őekildedir:

GTV (Gross Tümör Hacmi): Palpe edilebilen, BT veya MR gibi yöntemler ile görülebilen tümör hacmidir.

CTV (Klinik Hedef Hacim): GTV ve subklinik hasta bölgesini içerir.

PTV (Planlanan Hedef Hacim): Geometrik bir kavramdır. Doz dağımlarını Őekillendirmek için CTV nin tümüne yeterli miktarda doz verileceğini garantilemek için oluşturulan tedavi hacmidir. PTV marđı oluşturulurken CTV içindeki anatomik yapıların fizyolojik nedenlerle oluşan Şekil, boyut ve pozisyon değerikliklerini içermeli, hasta ve ışın pozisyonuna bağlı değeriklikleri de göz önüne alarak değerlendirilmelidir.

3BKRT planlamasında alan Őekillendirmesi için çok yapraklı kolimatör (YK) sistemi ile yapılmaktadır. Alan Őekillendirmesi, kişiye özel blok veya YK ile PTV dikkate alınarak yapılır. Tedavi alanlarının her gantry açısında kaynaktan bakıştaki görüntüsü (ışın gözü görüntüsü) tedavi planlama sisteminde elde edilir. Radyoterapi terminolojisinde ışın

gözü kelimelerinin ingilizce karşılığı olan “beam’s eye view” teriminin baş harflerinden oluşan BEV kullanılır.

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) : IMRT, 3BKRT nin daha ileri formudur. Hedef hacimdeki doz dağılımını daha konformal hale getiren ve normal dokuların daha iyi korunmasını sağlayan ışın demetlerinin en uygun biçimde ayrılmasıyla olur. Böylece normal dokular daha iyi korunurken, hedef hacimde daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir (Wright ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda IMRT, 3BKRT ye kıyasla toksisite oranlarını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Mesbahi ve ark., 2019). 2016 yılında yapılan meta-analiz çalışmasında aynı zamanda biyokimyasal relapsları da azalttığı tespit edilmiştir (Yu ve ark., 2016). IMRT nin ileri (forward) ve ters (inverse) olmak üzere 2 çeşit planlama tekniği vardır. İleri planlama, konformal radyoterapi esnasında yapılan planlama tekniğidir. Işın parametreleri doktor ve fizik mühendisi ile belirlenip uygun doz dağılımı yapılır. Ters planlama da ise, dozimetrik ve klinik hedefler planlama sistemine önceden yüklenir ve sisteme en uygun doz dağılımı sağlanır. Ters planlamada, hedeflenen doz dağılımı ve klinik amaç göz önünde bulundurularak uygulanır. Ancak birden fazla demet konfigürasyonu gerekebilir (Xing ve ark. 2005). IMRT, çok yapraklı kolimatörler kullanılarak Statik ve Dinamik olmak üzere 2 farklı yöntemle yapılır.

Statik IMRT: Yaprakları yalnızca radyasyon demeti kapatıldığında hareket ettiği ve istenilen radyasyon dozları verilirken daha önce tanımlanan yerlerinde durdukları IMRT tekniğidir. Bu tekniğe genelde “adım ve şutla” (step and shoot) tekniği de denmektedir (Sharpe ve ark., 2000).

Dinamik IMRT: Radyasyon verilirken yaprakların sürekli hareket ettiği ve demet yoğunluğunun şekillendirdiği bir IMRT tekniğidir (Chui ve ark., 1996).

Volumetrik Ark Tedavi (VMAT): VMAT, IMRT nin volumetrik uzantısıdır. Bir VMAT tedavisinde, gantry sürekli hareket eder ve MLC yaprakları ve doz oranı ark boyunca değişir. Tedavi planlama sistemi (TPS), doz dağılımına bir dizi ayrı gantry açısında örnekleyerek hesaplar. Tek bir ark ile tatmin edici bir doz planı oluşturmak için, çok sayıda gantry açısından alan şekillerini ve ışın yoğunluklarını optimize etmek gerekir. Ancak, alan şekilleri, MLC yapraklarının gantrynin örnekler arasında dönmesi için gereken süre içinde yeni konumlarına hareket edebilmesi gerektiği için kısıtlanmıştır. Ancak, örneklenen gantry açılarının sayısı ne kadar fazlaysa, TPS'nin MLC yaprak hareketi kısıtlamaları içinde planı optimize etmesi o kadar zorlaşır (Khan, 2020).

Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT): IGRT, tedavi planının doğrulama görüntülenmesinin BT kesitleri ile alınmasıdır. Bu yöntemin kullanımı ile normal dokulardaki dozlar daha iyi düştüğü gibi ışınlanacak hedef hacimlerin, özellikle de CTV nin küçültülmesi sağlanır. Sınırların 20 mm den 10 mm e düşürülmesinin yan etki oranlarını düşürüp normal doku ve organ komplikasyonlarını da azaltabileceği görülmüştür (Redpath ve ark., 2006).

Prostat Kanserlerinde Konturlama: Prostat kanseri vakalarında konturlama definitif ve postoperatif olmak üzere 2 şekilde yapılır.

1-) Definitif RT:

-GTV: Tümör görüntülemeye tespit edilebilirse tanımlanır, Genelde tanımlanmıyor.

-CTV: Prostat bezi (Seminal Vezikül ün 1/3 lik kısmı) +- Seminal Vezikül (Seminal vezikül invazton riski ne bağlı)

-PTV: CTV ye tüm yönlere 1 cm marj verilerek tanımlanır (Arka yön 0, 6 cm)

Tablo 2.3. Definitif Radyoterapide hedef hacim tanımları

Organ	MR-kılavuzluğunda (2018 ESTRO-ACROP) (Salembier ve ark., 2018)	BT-kılavuzluğunda (2006 ESTRO) (Boehmer ve ark., 2006)
<u>Rektum</u>	-Rektosigmoid bileşkeden başlar -En alt prostat apeks konturunun 2cm aşağısında sonlanır. -Konturlama aksiyel eksenden yapılmalıdır -Sagittal eksenden konturlar kontrol edilmelidir.	-Rektosigmoid bileşkeden başlar -En alt prostat apeks konturunun 2cm aşağısında sonlanır. -Konturlama aksiyel eksenden yapılmalıdır -Sagittal eksenden konturlar kontrol edilmelidir.
<u>Prostat apeksi</u>	-Penis kökü ve genitoüriner diyaframın üzerinden başlar. -Üretra kontur dışına alınır. -Kelebek şeklindedir.	-Penis kökünün üst sınırının 1 cm üstünden başlar.
<u>Orta Prostat</u>	<u>Lateral:</u> Sınırları levator ani kası ile çevrilidir. <u>Anterior:</u> İnvazyon bulgusu yoksa retropubik alan dahil edilmemelidir. <u>Posterior:</u> Rektumun ön duvarı	<u>Lateral:</u> Rektum konturu düzenlendikten sonra levator ani kasının kalınlığı belirginleşir. Rektum düzeyinde levator ani kasının kalınlığı aynı olduğu tanımlanır ve prostat boyunca tahmin edilebilir. <u>Anterior:</u> Anterior fasya dahil edilir ancak BT de belirgin invazyon yoksa anterior fasyanın önündeki yağlı doku dahil edilmez. <u>Posterior:</u> Rektumun ön duvarı
<u>Bazal Prostat</u>	Mesane ile devamlılığı boyundan sagittal ve koronal akstan takip edilir.	Mesane ile devamlılığı boyundan sagittal ve koronal akstan takip edilir.
<u>Seminal Vezikül</u>	Risk grubuna göre seminal veziküllerin hangi kısmının dahil edileceği belirlenir. Duktus deferens dahil edilmez.	<u>Düşük risk:</u> Dahil edilmez ya da merkezin protokolüne göre aksial planlardan proximal 1, 4 cm dahil edilir. <u>Orta risk:</u> En az proximal 1, 4 cm dahil edilir. <u>Yüksek risk:</u> En az proximal 2, 2 cm dahil edilir.
<u>Ekstrakapsüler tutulum (ECE)</u>	MR da ECE tutulumu yoksa dahil edilmez. ECE tutulum şüphesi olan kısım dahil edilir.	<u>Düşük risk:</u> Dahil edilmez. <u>Orta/ Yüksek risk:</u> Prostat konturu inferior, lateral, anterior ve posterior da 3 mm genişletilir. Rektum duvarı dahil edilmez.

2-) Postoperatif RT:

-CTV: Klinik hedef hacim konturlaması kılavuzlara göre değişiklik göstermektedir.

Tablo 2.4. Postoperatif prostat yatağı konturlamasında kılavuzlar ve öneriler

Sınır	ESTRO-ACROP (BT) (Dal Pra ve ark.,2023)	RTOG (BT) (Michalski ve ark., 2010)	FROGG-ANZR (BT) (Sidhom ve ark., 2008)	PMH (BT+MR) (Wiltshire ve ark., 2007)	GETUG (BT+MR) (Sargos ve ark., 2020)
Superior	Her 2 SV bölgesini 3-5 mm li ‘‘köprü’’ ile dahil edilir. SV invazyonu varsa, SV yatağı dahil edilir. SV invazyonu yoksa, SV nin alt 1/3 lik kısım dahil edilir.	Vas deferensin sonu veya simfisis pubisin 3-4 cm üstü SV tutulmuş ise kalıntı dahil edilmeli	SV yatağı dahil edilmeli ve vas deferensin distal kısmı dahil edilmeli. SV tutulu ise kalıntı dahil edilmeli.	Mevcutsa üst cerrahi klips dahil edilmeli veya vas deferensin alt sınırının 5 mm üstü SV tutulu ise kalıntı dahil edilmeli	VUA ve mesane boynunu içermeli. Penis kökünden 4, 5-5 cm yukarı, rektum-mesane arası yağ doku konturlanmalı. SV tutulu ise ya da pT3a ise prostat tabanı, SV tabanı dahil edilmeli ancak 1, 5-2cm rektal duvar korunmalı
İnferior	VUA anatomik sınır olarak kabul edilirse VUA nın 8-12 mm aşağısı konturlanır. VUA net gözüküyorsa, penis kökü anatomik sınır olarak kabul edilir ve penis kökünün hemen üzerindeki kesite kadar konturlanır.	-VUA nın 8-12 mm aşağısı Apikal CS (+) pozitif ise daha fazla marj verilebilir	VUA nın 5-6 mm altı. - Ancak tüm cerrahi klipsler dahil edilmeli. VUA net gözüküyorsa penis kökünün üstü	VUA nın 8 mm aşağısı veya penis kökünün üstü (bu iki yapıdan hangisi üstte ise o tercih edilmeli)	Penis kökünün 5-10 mm üstü
Lateral	İnternal obturatorius kasın mediali ve ya levator ani kasının mediali ile laterali sınırlandırılır.	Simfisis pubisin üst köşesinin altı	Levator ani ya da obturatorius internus kasının mediali	Kranial: Sakrorektogenitopubik fasya Kaudal: Levator ani ya da obturatorius internus kasının mediali	Levator ani kasının mediali
Anterior	Kranial: Mesane duvarının 1-2 cm arkası Kaudal: Pubis kemiğinin arka kenarından simfisis pubis in üçte ikisine kadar	Alt kısım simfisis pubisin üst köşesi, üstte mesane duvarının 1-2 cm arkası	Alt kısımda simfisis pubisin 3 cm superior, yukarıda mesane duvarının 1-2 cm arkası	Kranial: Mesane duvarının 1-2 cm arkası Kaudal: Simfisis pubisin arka köşesi (simfisis pubisin üstüne kadar)	Kavernöz korpusun posterior kısmı, simfisis pubis ve mesane boynunun 1/3 üstüne kadar
Posterior	Anterior rektal duvarın sınırı	Yukarı: Anterior rektal duvar Alta: Mezurektal fasya	Levator ani ve anterior rektal duvar	Anterior rektal duvarın sınırı	Anal kanaldan anterior rektal duvara ve mezorektal fasyaya kadar

3-) Pelvik Lenf Nodları: Prostat kanserinde lenf nodu kontrolması 2 kılavuza göre tablo 2.5 te tanımlanmaktadır.

Tablo 2.5. Prostat kanserinde lenf nodu kontrolma kılavuzları

Bölge	RTOG kılavuzu (Harris ve ark., 2015)	PIVOTAL kılavuzu (Dearneley ve ark., 2019)
Superior	L5-S1 vertebral aralığı	L5 vertebranın alt sınırı
İnferior	Simfizis pubisi üstü	Simfizis pubisin 1 cm üstü
LN-CTV kontrolmasında vasküler yapıya verilecek marj	Antero-posterior ve lateralde: 7 mm Bağırsak, Mesane, Kemik yapıları göre modifiye edilmeli	Antero-posterior ve lateralde: 7 mm Bağırsak, Mesane, Kemik yapıları göre modifiye edilmeli
Presakral lenf nodları	S1-S3 aralığında sakrumun 10 mm önünde	S1-S3 aralığında sakrumun 12 mm önünde
Eksternal iliak hacmin sonlandığı bölge	Femoral başın üstü	Femoral başın üstü
Ek öneriler	Her bir kesitte eksternal ve internal iliak kontrolar birleştirmelidir.	Her bir kesitte eksternal ve internal iliak kontrolar birleştirmelidir. Damarları görüntülemek için intravenöz kontrast kullanılmalıdır. Obturatuar alan pelvik yan duvarı iç yüzeyinden ölçülen 18 mm genişliğinde yapıdır. Tüm küçük beyaz noktalar dahil edilmelidir.

4-) Riskli Organlar ve Dozlar (Bisello ve ark., 2022) (Marks ve ark., 2010)

Tablo 2.6. Riskli Organlar ve Dozlar

Rektum	V65 Gy < 25% V50 Gy < 50% V60 Gy < 35% V70 Gy < 20% V75 Gy < 15%
Mesane	V65 Gy < 50 V70 Gy < 35% V75 Gy < 25% V80 Gy < 15%;
Femur Başları	V44 Gy < 5% V40 Gy < 35% V30 Gy < 50%
İnce bağırsak	V15 Gy ≤ 120 cm ³ V50 Gy ≤ 10% V45 Gy ≤ 15%
Penis kökü	Dmean < 50 Gy V60-70 Gy < 70%

Prostat kanserlerinde en sık kullanılan doz fraksiyon şeması konvansiyonel olup 74-80 Gy civarındadır. Ancak son yıllarda ılımlı hipofraksiyon şemaları da tercih edilmeye başlanmıştır. Konvansiyonel rejimler ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklar

gözlenmemiştir. En sık tercih edilen ılımlı hipofraksiyon doz fraksiyon rejimleri;60 Gy/30 frx, 57 Gy/19 frx, 70 Gy/28 frx şeklindedir (Dearnaley ve ark., 2016) (Lee ve ark., 2024) (Zhou ve ark., 2022). Bunların yanında bazı çalışmalarda ultrahipofraksiyon şemalar tercih edilmiştir. PACE-B çalışmasında kullanılan rejim 7,25 Gy x 5 frx şeklindedir. Konvansiyonel rejimle karşılaştırıldığında 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ kalım ve toksisite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tree ve ark., 2022).

Radikal prastatektomi (RP) sonrası rekürrens riski yüksek olan gruplarda adjuvan veya kurtarma radyoterapi yöntemleri tercih edilir. Rekürrens açısından riski yüksek olan hastalar; cerrahi sınır pozitifliği, T3-T4, Gleason skoru 8-10 şeklindedir (Bolla ve ark., 2012). PSA eşiği 0, 2 ng/ml olarak belirtilmiştir. Postoperatif RT dozu 66-72 Gy aralığındadır. Yapılan çalışmalarda her 2 tedavi kolu arasında anlamlı fark görülmeyp GETUG-AFU 17 çalışmasında adjuvan RT kolunda grade 2 genitoüriner toksisite yüksek oranda görülmüştür (Kneebone ve ar., 2020) (Parker ve ark., 2020).

2.6.5.2. Brakiterapi (BRT):

Prostat brakiterapisi, lokalize prostat kanserli hastalarda tercih edilen tedavi modalitesidir. Düşük ve olumlu orta risk hastalarda tek başına kullanılırken olumsuz orta risk ve yüksek riskli hastalarda EBRT ile kombine olarak tercih edilir. Doz hızı olarak hem yüksek doz hızı (HDR) hem de düşük doz hızı (LDR) kullanılmıştır. En sık kullanılan kaynak I-125 tir (Henry ve ark., 2022).

Hedef hacim tanımları:

- GTV:** Görüntülemelerde saptanabilen tümör hacmi
- CTV:** Prostat kapsülü (ECE veya SV invazyonu varsa alana dahil edilir)
- PTV:** CTV ye 3-5 mm marj (tüm yönlere) verilerek tanımlanır.

Tanımlanan Dozlar

LDR (Düşük Doz Hızı), I-125 tek başına kullanıldığında tanımlanan doz 145 Gy dir. EBRT sonrası boost olarak ise uygulanan doz 110 Gy dir.

HDR (Yüksek Doz Hızı), I-125 tek başına kullanımı ile ilgili veri sınırlı olup 13,5 Gy x 2 frx bilinen doz fraksiyon şemasıdır. EBRT ile boost olarak uygulandığında verilen doz 15 Gy x 1 frx şeklindedir (Henry ve ark., 2022).

Tablo 2.7. LDR için Riskli Organlar ve dozları

Organ	Parametre
CTV	V100 >> %95 D90 > 145 Gy V150 << %60
Rektum	D2cc << 145 Gy D0, 1 cc < 200 Gy
Üretra	D10 < %150 D30 < %130

Tablo 2.8. HDR için Riskli Organlar ve dozları (Sadece 15 Gy boost dozu için)

Organ	Parametreler
CTV	V100 > %95 D90 > %100 V150 << %40
Rektum	D2cc << 75 Gy EQD2
Üretra	D10 << 120 Gy EQD2 D30 << 105 Gy EQD2

Düşük doz hızı ile yapılan çalışmalarda düşük risk gruplu hastalarda 10 yıllık sonuçlarda biyokimyasal başarısızlıktan kurtulma oranı %85 in üzerinde, prostat kanserine bağlı spesifik mortalite oranlarının %5 in altında olduğu tespit edilmiştir (Henry ve ark., 2010) (Crook ve ark., 2011) (Kittel ve ark., 2015).

Olumsuz orta risk ve yüksek riskli hastalarda LDR-BRT ve EBRT ile kombine tedavi tercih edilir. EBRT dozu 45-50. 4 Gy/25-28 frx veya 37, 5 Gy/15 frx olup takibinde LDR boost dozu 115 Gy olarak tanımlanır. ASCENDE-RT çalışmasında orta risk ve yüksek riskli hastalarda LDR boost eklenmesinin rekürrensiz sağ kalıma katkı yaptığı görülmüştür. Ancak geç dönem grade 3 genitoüriner toksisite LDR boost kolunda daha yüksek oranda rastlanılmıştır. En sık görüleni üretral striktür ve inkontinans tır (Rodda ve ark., 2017).

Yüksek doz hızı (HDR) brakiterapi de LDR gibi monoterapi veya EBRT ile kombine olarak uygulanır. EBRT dozu 45-50. 4 Gy/25-28 frx veya 37, 5 Gy/15 frx olup takibinde HDR boost dozu 15 Gy/1 frx olarak tanımlanır. Sadece EBRT ye kıyasla EBRT ve HDR nin birlikte uygulandığı gruplarda rekürrensiz sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak toksisiteler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Hoskin ve ark., 2021).

3. YÖNTEM

Prostat kanseri tanısı almış ve tedavisinde radyoterapi ile birlikte hormonoterapi kullanılan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (isim, yaş, tanı tarihi), hastalığına ait özellikler (tanı, tanı anındaki evresi, risk grubu, PSA (Prostat spesifik antijen) ve testesteron değerleri, bu değerlerin zaman içindeki seyri ve değerleri, hormonoterapi başlama zamanı, kullanım süresi, takipte biyokimyasal nüks gelişimi ve gelişme zamanı değerlendirildi. Radyoterapi ye başlama zamanı, radyoterapi alan ve dozları, radyoterapi tekniği değerlendirildi. Tedavi ye bağlı gelişen yan etkiler değerlendirildi. Hastanın son izlem tarihi ve exitus tarihinde not alındı. Tüm bu değerler kullanılarak hastaliksız sağ kalım, genel sağ kalım süreleri hesaplandı ve tüm bunlara etki eden prognostik faktörler değerlendirildi. Veriler IBM SPSS V-20 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve oran şeklinde verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırması için Ki-kare testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile çalışma parametrelerinin dağılımı incelendi. Homojen dağılımı gösteren parametrelerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t testi ile non homojen parametrelerin karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier testi kullanılarak yapıldı ve gruplar arası sağ kalım dağılımını karşılaştırmak için log-rank testi uyguladı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.1. Verilerin Toplanması

Veriler Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 28. 03. 2011-26. 12. 2022 tarihleri arasında takip edilen lokalize prostat kanser tanısı alan ve radyoterapi ile hormonoterapi tedavileri uygulanan 333 hastanın arşiv dosyalarından elde edilmiştir.

3.2. Verilerin Analizi

Veriler IBM SPSS V-20 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve oran şeklinde verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırması için Ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılmayan verilerin dağılımında Mann Whitney U analizi kullanıldı. Her bir değişken faktörün sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier

analizi yapıldı. Yüksek ve çok yüksek riskli hasta grubunu öngörmek için ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yapılan bu çalışmaya prostat kanseri teşhisi konulmuş ve radyoterapi verilmiş 333 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ilk başvurularına ait özellikler Tablo 4.1'de sunulmuştur. Hastaların median yaşı 69 (64-73 yaş) yıl olarak bulundu. Hastaların %67, 9'u (n=226) herhangi bir semptom ile başvurmuştu. Hastaların %35, 1'i (n=117) dizüri, %15'i (n=50) poliüri, %4, 8'i (n=16) hematüri ile hastaneye başvurmuştur.

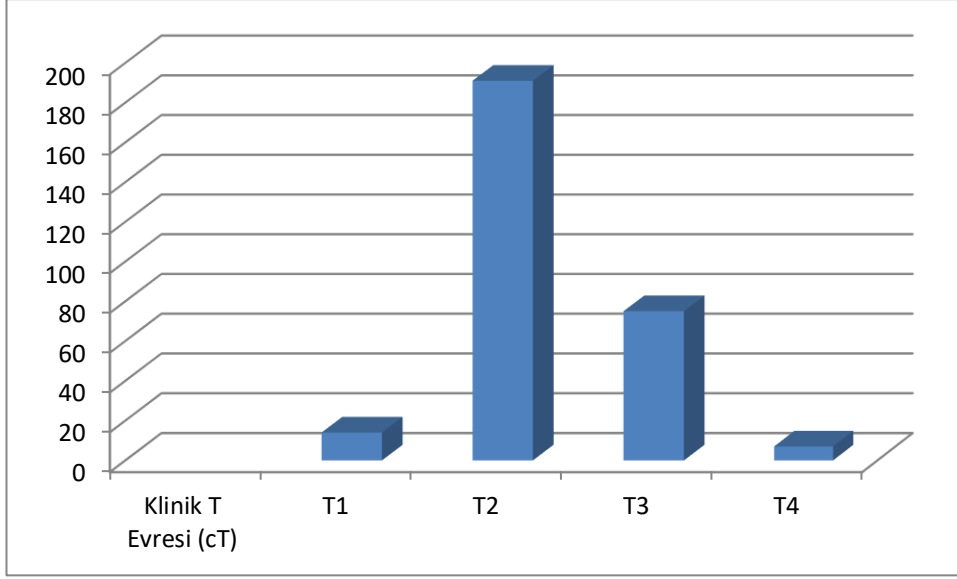
Tablo 4.1. Hastaların İlk Başvuru Özellikleri

Sonuçlar (n=333)	
Başvuruda Şikâyet; n (%)	
Asemptomatik	107 (32, 1)
Semptomatik	226 (67, 9)
Başvuruda Şikâyet; n (%)	
Asemptomatik	107 (32, 1)
Dizüri	117 (35, 1)
Poliüri	50 (15, 0)
Hematüri	16 (4, 8)
İdrar inkontinans	13 (3, 9)
Kesik kesik idrar yapma	6 (1, 8)
Nokturi	4 (1, 2)
Karında şişlik	2 (0, 6)
Kasık ağrısı	2 (0, 6)
Kilo kaybı	2 (0, 6)
Myalji	2 (0, 6)
Testis ağrısı	2 (0, 6)
Bel ağrısı	1 (0, 3)
Kalça ağrısı	1 (0, 3)
Makatta yanma	1 (0, 3)
Pelvik ağrı	1 (0, 3)
Sağ alt kadranda ağrı	1 (0, 3)
Yürüyüş bozukluğu	1 (0, 3)

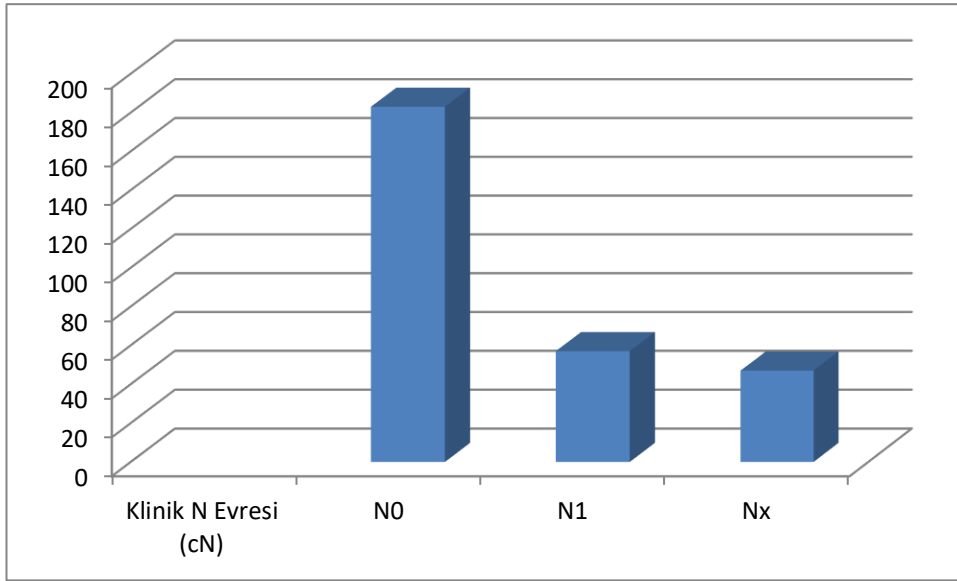
Hastaların kanser evrelemelerine ait gruplamaların dağılımı Tablo 4.2'de listelenmiştir. Klinik T evrelemesine göre hastaların %57, 4'ünün (n=191) T2 evrede, %22, 5'inin (n=75) T3 evrede olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1). Klinik N evrelemesine göre hastaların %55'inin (n=183) N0, %17, 1'inin (n=57) N1 evresinde olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.2). Hastaların %21,9'unun (n=73) patolojik grade 5, %21,3'ünün (n=71) grade 2, %21'inin (n=70) grade 1 olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.3). Hastaların %20,4'ünün (n=68) gleason skoru 3+3, %19,5'inin (n=65) gleason skoru 3+4, %17,4'ünün (n=58) gleason skoru 4+3 olarak belirlenmiştir. Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde hastaların %28,5'inin (n=89) orta risk, %61'inin (n=193) yüksek risk, %5,7'sinin (n=18) çok yüksek risk grubunda olarak belirlenmiştir (Şekil 4.4).

Tablo 4.2. Prostat Kanseri Hastalarının Kansere Evre Dağılımları

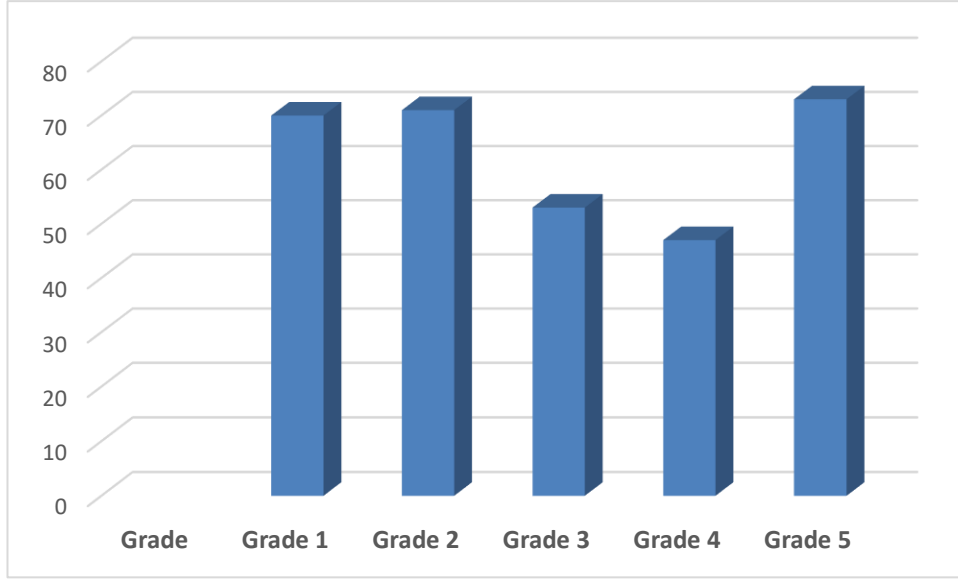
	Sonuçlar (n=333)
Klinik T Evresi (cT) ; n (%)	
T1	14 (4, 2)
T2	191 (57, 4)
T3	75 (22, 5)
T4	7 (2, 1)
Klinik N Evresi (cN) ; n (%)	
N0	183 (55, 0)
N1	57 (17, 1)
Nx	47 (14, 1)
Grade; n (%)	
Grade 1	70 (21, 0)
Grade 2	71 (21, 3)
Grade 3	53 (15, 9)
Grade 4	47 (14, 1)
Grade 5	73 (21, 9)
Gleason Skor; n (%)	
2+2	1 (0, 3)
2+3	1 (0, 3)
3+2	1 (0, 3)
3+3	68 (20, 4)
3+4	65 (19, 5)
3+5	7 (2, 1)
4+3	58 (17, 4)
4+4	36 (10, 8)
4+5	33 (9, 9)
5+3	4 (1, 2)
5+4	24 (7, 2)
5+5	16 (4, 8)
Risk Grubu; n (%)	
Düşük risk	15 (4, 8)
Orta risk	89 (28, 5)
Yüksek risk	193 (61)
Çok yüksek risk	18 (5, 7)



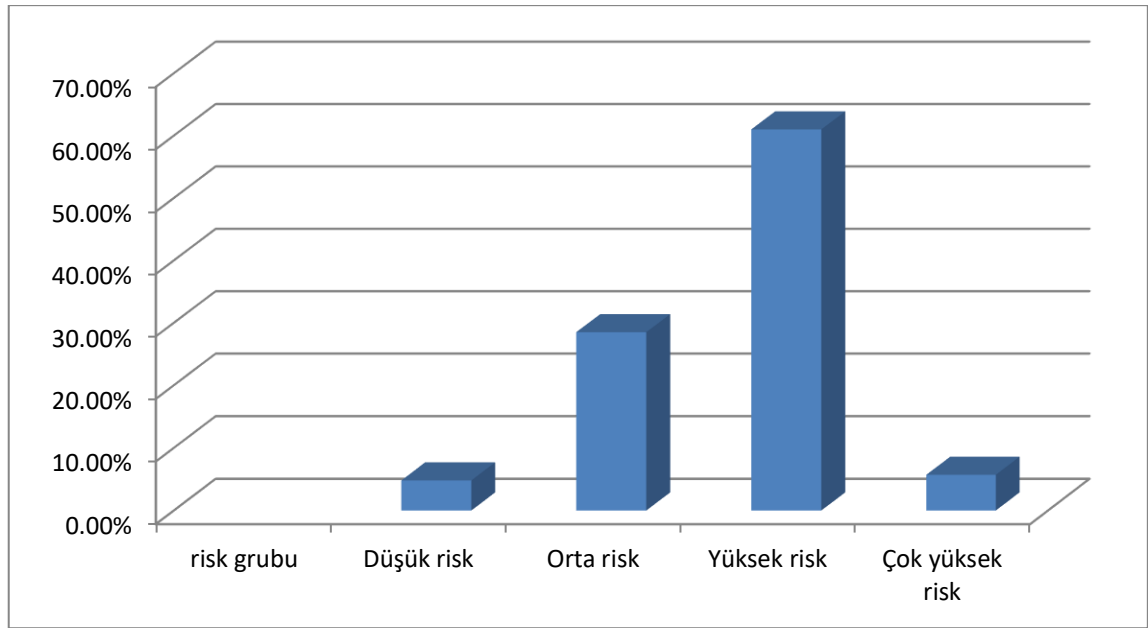
Şekil 4.1. Klinik T Evresinin Dağılımı



Şekil 4.2. Klinik N Evresinin Dağılımı



Şekil 4.3. Prostat Kanseri Grade Dağılımı



Şekil 4.4. Prostat Kanseri Risk Dağılımı

Prostat kanseri tanılı hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir. İlk başvuruda bakılan PSA düzeyi 14, 980 (8, 430-32, 160) ng/ml, son takipte bakılan PSA düzeyi 0, 014 (0, 006-0, 176) ng/ml, ilk başvurudaki total testesteron dağılımı 69, 445 (5, 910-351, 160) ng/ml, son takipte bakılan total testesteron 20, 900 (3, 112-160, 187) ng/ml olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımları

	Sonuçlar (n=333)
İlk Bakılan PSA (ng/ml) ; (Median (IQR))	14, 980 (8, 430-32, 160)
Son Bakılan PSA (ng/ml) ; (Median (IQR))	0, 014 (0, 006-0, 176)
İlk Bakılan Total Testesteron (ng/mL) ; (Median (IQR))	69, 445 (5, 910-351, 160)
Son Bakılan Total Testesteron (ng/mL) ; (Median (IQR))	20, 900 (3, 112-160, 187)

Hastaların prostat kanseri tedavilerine ilişkin verileri Tablo 4.4'te listelenmiştir. Lokal Rekürens, RT ve HT tedavisi tamamlandıktan sonra takiplerde görüntüleme tetkiklerinde prostat bezi, seminal vezikül veya prostat lojunda gelişen nüks tablosudur. Rejyonel Rekürens, RT ve HT tedavisi tamamlandıktan sonra takiplerde görüntüleme tetkiklerinde pelvik bölge lenf nodlarında gelişen nüks tablosudur. Biyokimyasal Nüks, opere olan hastalarda takiplerde PSA değerinin $\gg 0$, 2ng/ml nin üzerinde olduğu ve opere olmayan kolda RT ve HT tedavilerini aldıktan sonra takiplerde PSA değerinin >2 ng/ml nin üzerinde olduğu tablodur. Progresyonsuz sağ kalım, RT ve HT tedavilerini alıp tamamlandıktan sonra takiplerinde progresyon gelişene kadar geçen süredir.

Olguların %7,2'sine (n=24) ADT rejimi verilmediği, %60,4'üne (n=201) Bikalutamid/Goserelin 22, 5 mg verildiği belirlenmiştir. ADT kullanım süresi median 24 (12-36) ay olarak kaydedilmiştir. Ortanca prostat loju RT dozu 68; prostat RT dozu 74, 2; prostat SV RT dozu 68 olarak tespit edilmiştir. Toplam 4 hasta haricinde tüm hastalarda IMRT teknik kullanılmıştır. 92 hastaya post operatif dönemde prostat lojuna yönelik radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastaların %30, 3'ünde (n=101) biyokimyasal nüks, %4,5'inde (n=15) lokal rekürens, %1, 8'inde (n=6) rejyonel rekürens belirlenmiştir. Toplam 26 olguda RT sonrası metastaz görülmüştür. Bu metastazların 4 ü torakal vertebra, 4 ü paraaortik, 3 ü lomber, 3 ü sağ iliak, 2 si subkarinal, 2 si sakrum, 1 i sağ omuz, 1 i sternum, 1 i sol omuz, 1 i sol skapula, 1 i servikal, 1 i asetabulum, 1 i sağ kosta, 1 i sağ peribronşial alanda olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Prostat Kanseri Hastalarının Tedavi Dağılımları

	Sonuçlar (n=333)
ADT Rejimi; n (%)	
Verilmedi	24 (7, 2)
Bikalutamid 150 mg	3 (0, 9)
Biaklutamid 50 mg	1 (0, 3)
Goserelin 22, 5 mg	3 (0, 9)
Goserelin 10, 8 mg	3 (0, 9)
Bikalutamid/Goserelin 22, 5 mg	201 (60, 4)
Bikalutamid/Goserelin 45 mg	40 (12, 0)
Bikalutamid/Goserelin 10, 8 mg	58 (17, 4)
ADT Kullanım Süresi (ay) ; (Median (IQR))	24 (12-36)
Prostat RT Dozu; (Median (IQR))	74, 2 (74, 2-74, 2)
Prostat SV RT Dozu; (Median (IQR))	68 (68-68)
RT Teknik; n (%)	
IMRT	329 (98, 8)
3DKRT	4 (1, 2)
Biyokimyasal Nüks; n (%)	
Yok	232 (69, 7)
Var	101 (30, 3)
Lokal Rekürrens; n (%)	
Yok	318 (95, 5)
Var	15 (4, 5)
Rejyonel Rekürrens; n (%)	
Yok	327 (98, 2)
Var	6 (1, 8)
Metastaz; n (%)	
Yok	312 (93, 7)
Var	21 (6, 3)
Metastaz RT Dozu; (Median (IQR))	30, 00 (29, 25-51, 50)
RT Sonrası Metastaz; n (%)	
Yok	271 (81, 4)
Var	26 (7, 5)
RT Sonrası Yan Etki; (n%)	
Yok	282 (84, 7)
Var	51 (15, 3)
ADT Sonrası Yan Etki; (n%)	
Yok	307 (92, 2)
Var	26 (7, 8)
KT; n (%)	
Yok	306 (91, 9)
Var	27 (8, 1)
Sağkalım; n (%)	
Sağ	256 (76, 9)
Ex	77 (23, 1)
Ortalama Sağkalım (ay) ; (Median (IQR))	59, 11 (36, 06-91, 28)
Progresyonsuz Sağkalım (ay) ; (Median (IQR))	44, 95 (27, 47-73, 27)

51 hastada RT sonrası yan etki, 26 hastada ADT sonrası yan etki tespit edilmiştir. RT ve ADT tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası takiplerde gelişen yan etkiler Tablo 4.5 te gösterilmiştir. RT ye bağlı en sık görülen yan etki idrar inkontinansı 16 (%4, 8) dır. 2. sık görülen yan etki de poliüri 13 (%3. 9) olmuştur. Bunların dışında diğer rastlanılan yan

etkiler dizüri 7 (%2, 1), noktüri 4 (%1, 2), idrarda yanma 3 (%0, 9), hematokezya 2 (%0, 6), hematüri 2 (%0, 6), hem idrar inkontinans hem dizüri 1 (%0, 3), kesik kesik idrar yapma 1 (%0, 3) ve kalça ağrısı 1 (%0, 3) olmuştur.

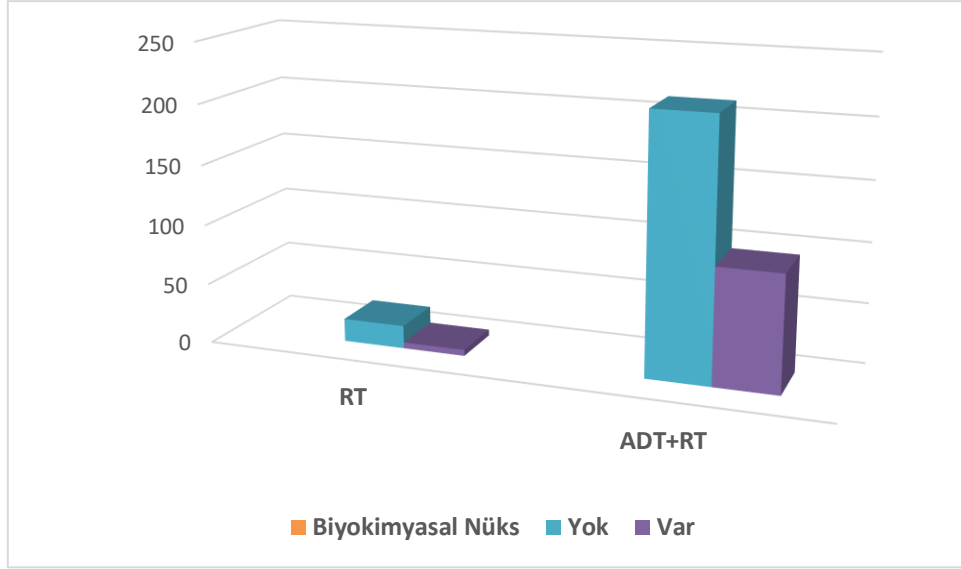
ADT ye bağlı en sık görülen yan etki ise sıcak basması 15 (%4, 5) olduğu görülmüştür. Bunların dışında terleme 3 (%0, 9), gece terlemesi 2 (%0, 6), jinekomasti 2 (%0, 6), çarpıntı 1 (%0, 3), deliryum 1 (%0, 3), miyokard enfarktüs 1 (%0, 3) ve kemik ağrısı 1 (%0, 3) olduğu tespit edilmiştir. . Olguların %8, 1'ine (n=27) KT verildiği ve son durumda %23, 1'inin (n=77) exitus olduğu belirlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi 59, 11 (36, 06-91, 28) ay, progresyonsuz sağkalım 44, 95 (27, 47-73, 27) ay olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.5. RT ve ADT'ye Bağlı Yan Etkiler

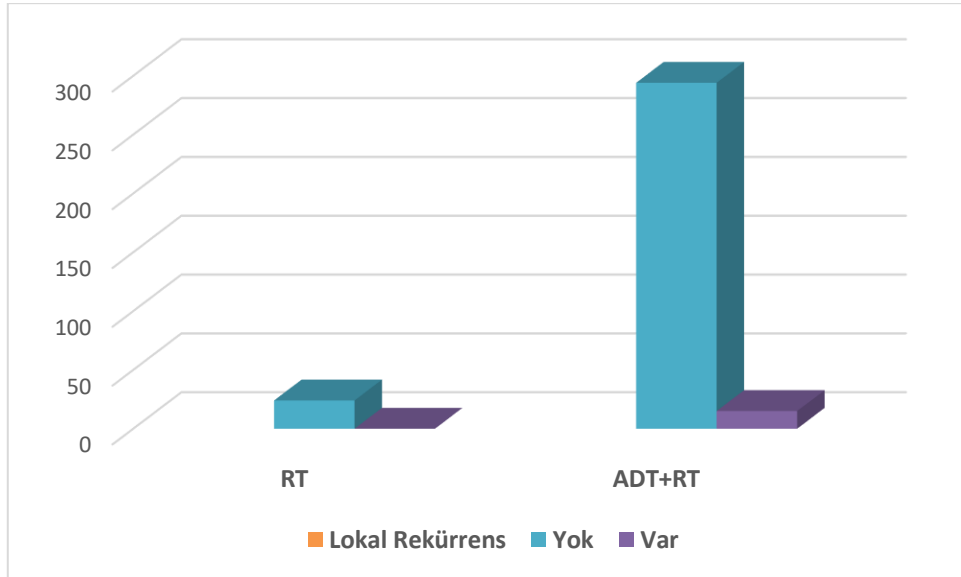
Değişkenler	Sonuçlar n (%)
RT'ye bağlı yan etkiler	İdrar inkontinansı 16 (4, 8)
	Poliüri 13 (3, 9)
	Dizüri 7 (2, 1)
	Noktüri 4 (1, 2)
	İdrarda yanma 3 (0, 9)
	Hematokezya 2 (0, 6)
	Hematüri 2 (0, 6)
	İdrar inkontinansı+Dizüri 1 (0, 3)
	Kalça ağrısı 1 (0, 3)
	Kesik kesik idrar yapma 1 (0, 3)
ADT'ye bağlı yan etkiler	Sıcak basması 15 (4, 5)
	Terleme 3 (0, 9)
	Gece terlemesi 2 (0, 6)
	Jinekomasti 2 (0, 6)
	Çarpıntı 1 (0, 3)
	Deliryum 1 (0, 3)
	Miyokard enfarktüsü 1 (0, 3)
	Kemik ağrısı 1 (0, 3)

Çalışmaya alınan olguların 24'üne sadece RT tedavisi verildiği, geri kalan 309 hastaya ADT+RT kombinasyonu verildiği belirlenmiştir.

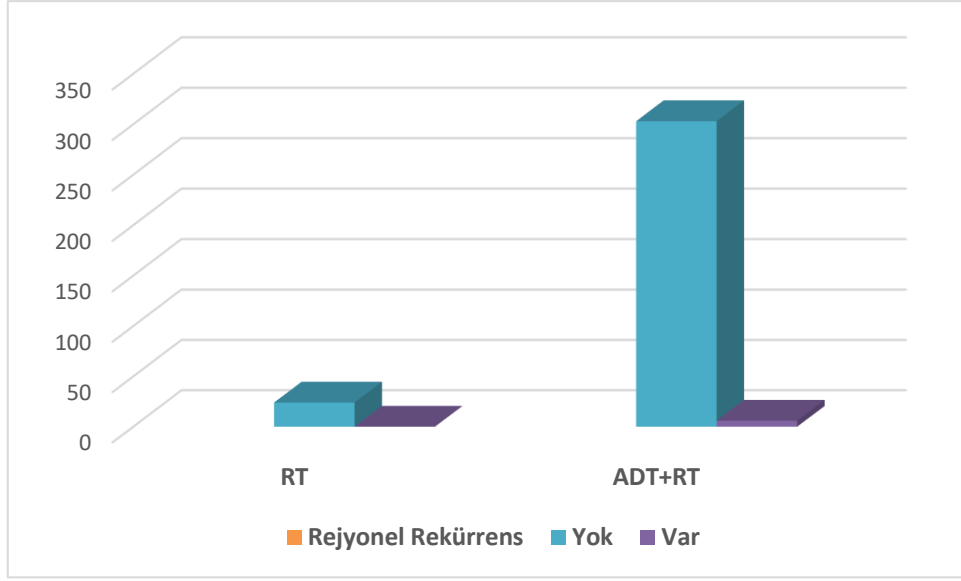
Tedavi gruplarına göre hastalarda biyokimyasal nüks oranlarının dağılımı istatistiki olarak benzer tespit edilmiştir (p=0, 293) (Şekil 4.5). Tedavi gruplarına göre hastalarda lokal rekürrens oranlarının dağılımı istatistiki olarak benzer tespit edilmiştir (p=0, 613) (Şekil 4.6). Rejyonel rekürrens dağılımında tedavi gruplarına göre bir fark izlenmemiştir (p=1, 000) (Şekil 4.7).



Şekil 4.5. Tedavi Gruplarına Göre Biyokimyasal Nüks Oranlarının Dağılımı

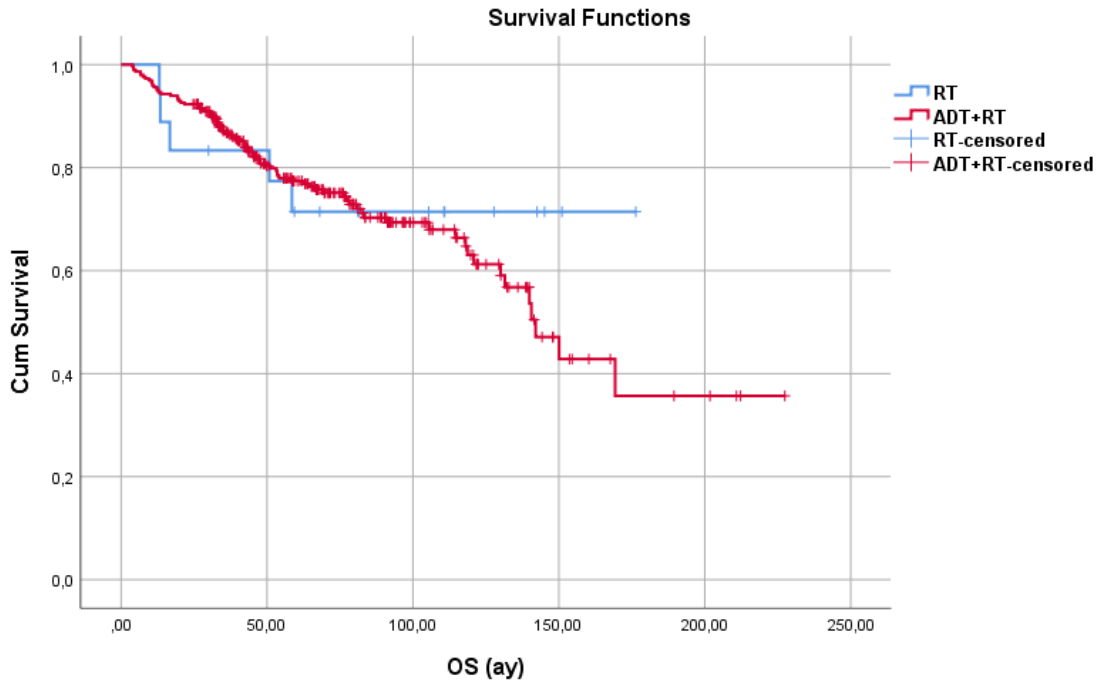


Şekil 4.6. Tedavi Gruplarına Göre Lokal Rekürrens Oranlarının Dağılımı



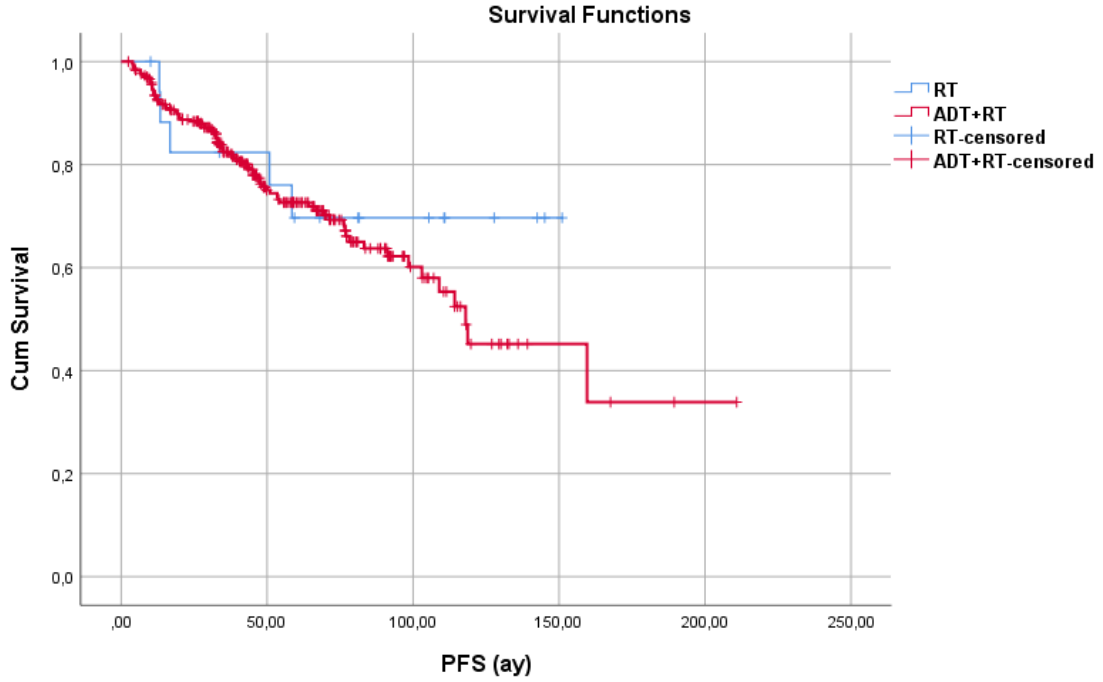
Şekil 4.7. Tedavi Gruplarına Göre Rejyonel Rekürrens Oranlarının Dağılımı

ADT+RT tedavisinin ortalama sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendi. Sadece RT verilen hastalarda sağkalım süresi ortalama 134, 88 (CI: 103, 80-165, 96) ay; RT+ADT verilen hastalarda sağkalım süresi ortalama 141, 76 (CI: 125, 74-157, 79) ay olarak tespit edildi ($p=0,523$) (Şekil 4.8).



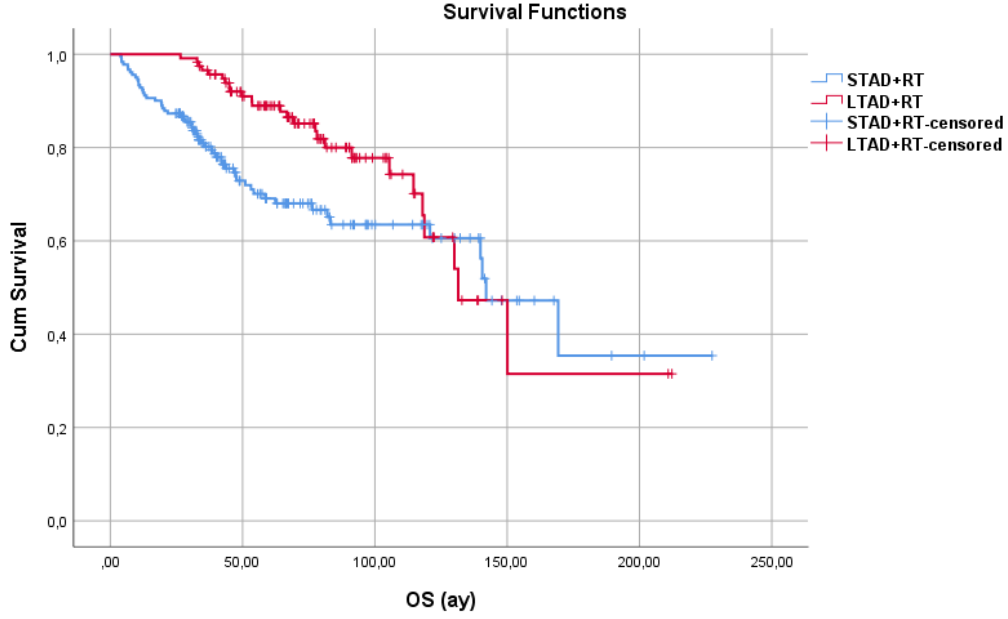
Şekil 4.8. ADT Tedavisinin Ortalama Sağkalım Üzerine Etkisi

ADT+RT tedavisinin hastaliksız sağkalım (PFS) üzerine etkisi incelendi. Sadece RT verilen hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama 114, 71 (CI: 87, 69-141, 73) ay, RT+ADT verilen hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama 124, 35 (CI: 107, 15-141, 54) ay olarak tespit edildi ($p=0,420$) (Şekil 4.9).



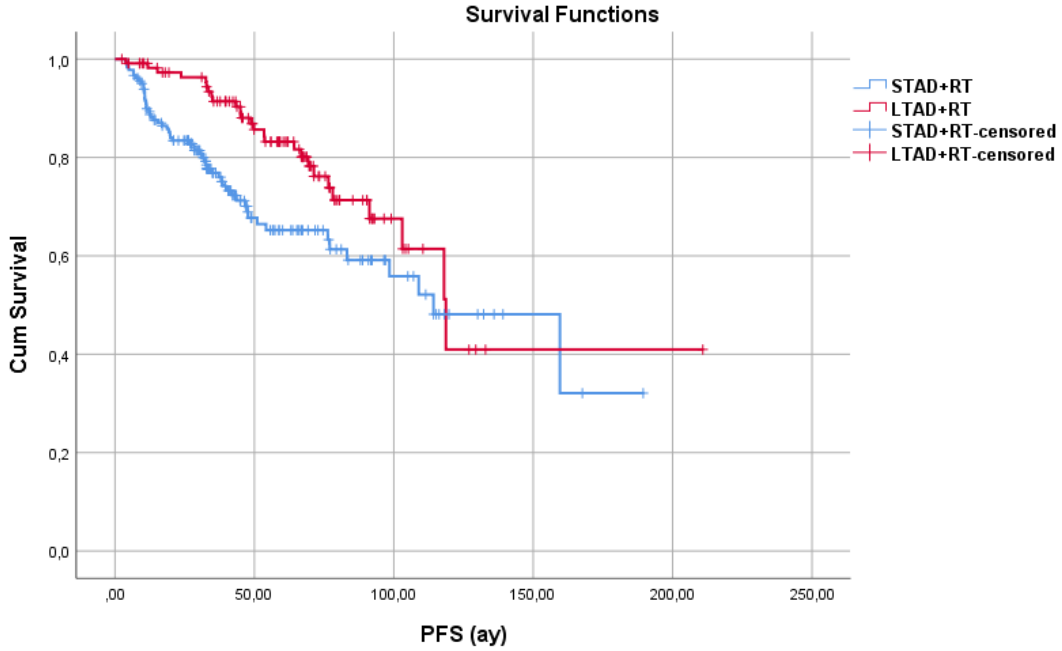
Şekil 4.9. ADT Tedavisinin Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

ADT+RT tedavisi verilen hastalarda tedavi süresi 24 ay altında olan grup kısa süreli ADT tedavisi (short term AD) (STAD), 24 ay ve üzerinde olanlar uzun süreli (long term AD) (LTAD) olarak gruplandı. ADT süresinin ortalama sağkalım üzerine etkisi incelendi. STAD+RT verilen hastalarda sağkalım süresi ortalama 136, 11 (CI: 115, 58-156, 63) ay, LTAD+RT verilen hastalarda sağkalım süresi ortalama 140, 97 (CI: 118, 08-163, 86) ay olarak tespit edildi. LTAD+RT tedavisinin STAD+RT tedavisine göre ortalama sağkalımı önemli düzeyde arttırdığı belirlenmiştir ($p=0,012$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. ADT Tedavi Süresinin Ortalama Sağkalım Üzerine Etkisi

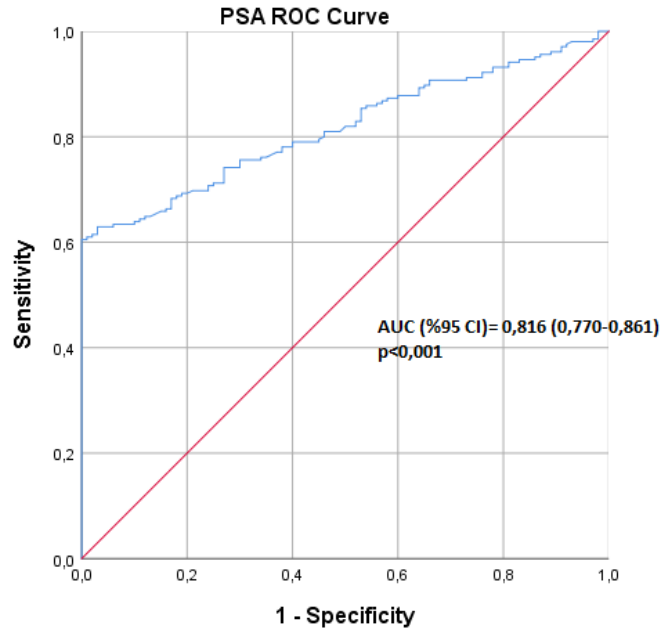
ADT süresinin hastaliksız sağkalım üzerine etkisi incelendi. STAD+RT verilen hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama 112, 22 (CI: 95, 66-128, 79) ay, LTAD+RT verilen hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama 135, 01 (CI: 108, 06-161, 96) ay olarak tespit edildi. LTAD+RT tedavisinin STAD+RT tedavisine göre hastaliksız sağkalımı önemli düzeyde arttırdığı belirlenmiştir ($p=0,011$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. ADT Tedavi Süresinin Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

PSA ve total testesteron parametrelerinin yüksek ve çok yüksek riskli hastaları öngörmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Tanıda bakılan total testesteron düzeyi için anlamlı bir kesim noktası belirlenmemiştir.

Tanıda bakılan PSA düzeyi için 13, 02 ve daha büyük değerlerin yüksek ve çok yüksek riskli hastalarını %74, 1 sensitivite, %73, 0 spesifite ile öngörebileceği belirlenmiştir (AUC (%95 CI) = 0, 816 (0, 770-0, 861) ; $p < 0, 001$ (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. PSA Düzeyinin ROC Eğrisi

Yüksek riskli hasta grubunda RT verilme bölgelerine göre sağkalım verilerinin dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur. Prostat+SV yapılan hastalarda prostat+SV+LN yapılan hastalara göre total takip süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (75, 93 (42, 30-121, 83) ay/48, 25 (33, 28-76, 95) ay) ($p=0, 002$). Genel sağkalım süresi Prostat+SV yapılan hastalarda prostat+SV+LN yapılan hastalara göre yüksek tespit edilmiştir (75, 93 (43, 35-122, 05) ay/ 48, 25 (33, 28-76, 95) ay) ($p=0, 001$). Prostat+SV uygulanan yüksek riskli hastalarda prostat +SV+LN yapılan hastalara göre biyokimyasal nüks görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (%58, 5 / %22, 4) ($p < 0, 001$).

Tablo 4.6. Yüksek Riskli Hastalarda RT Verilme Bölgelerine Göre Sağkalım Verilerinin Dağılımı

RT Verilen Yüksek Risk Grubu (n=193)			
	Prostat+SV (n=41)	Prostat+SV+LN (n=152)	p
Total Takip Süresi (ay)	75, 93 (42, 30-121, 83)	48, 25 (33, 28-76, 95)	0, 002*
Hastaliksız Sağkalım (DFS) (ay)	58, 55 (14, 86-92, 10)	43, 00 (29, 90-67, 45)	0, 274*
Genel Sağkalım (OS) (ay)	75, 93 (43, 35-122, 05)	48, 25 (33, 28-76, 95)	0, 001*
Nüks olmadan geçen süre (ay)	21, 88 (10, 57-67, 10)	32, 86 (18, 00-66, 03)	0, 350*
Biyokimyasal nüks	24 (58, 5)	34 (22, 4)	<0, 001**

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Hormonoterapi verilen orta risk grubu hastalarında radyoterapi ile eş zamanlı başlananlar ve radyoterapi öncesinde başlananlar şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. Radyoterapi öncesi hormonoterapi başlanan gruba, RT başlamadan 2 ay önce ADT başlanmış ve 2. Ayda RT eklenmiştir. Bu ayırım Tablo 4.7’de sunulmuştur. Yapılan incelemede genel sağkalım sonuçlarının eş zamanlı başlanan kolda ortalama 77 ay ve radyoterapi öncesi başlanan kolda da 39 ay olup eş zamanlı olan kolda daha anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0, 001$). Biyokimyasal nüks gelişim süresinin radyoterapi öncesi başlanan kolda 22 hastada ve radyoterapi ile eş zamanlı başlanan kolda 2 hastada görülmüş olup radyoterapi öncesi başlanan koldaki hastalarda daha yüksek oranda nüks geliştiği görülmüş ($p < 0, 001$). Hastaliksız sağkalım radyoterapi ile eş zamanlı hormonoterapi başlanan kolda ortalama 51 ay ve radyoterapi öncesinde hormonoterapi başlanan kolda ortalama 36 ay olduğu tespit edilmiştir ($p: 0, 291$). Nüks olmadan geçen süre radyoterapi ile eş zamanlı başlanan kolda ortalama 32 ay ve radyoterapi öncesinde hormonoterapi başlanan kolda ortalama 17 ay olduğu görülmüştür ($p: 0, 387$). Hastaliksız sağkalım ve nüks olmadan geçen süre açısından sonuçlar radyoterapi ile eş zamanlı hormonoterapi kolunda daha yüksek oranda olduğu görülse de her 2 kolda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.7. Hormonoterapi Verilen Orta Riskli Hastalarda Hormonoterapi Başlama Zamanına Göre Sağkalım Verilerinin Dağılımı

Homonoterapi Verilen Orta Risk Grubu (n=89)			
	RT ile Eş Zamanlı Hormonoterapi (n=58)	RT Öncesinde Hormonoterapi (n=31)	p
Toplam ADT Kullanım Süresi (ay)	9, 36 (6, 02-16, 09)	6, 20 (6, 03-13, 50)	0, 404*
Total Takip Süresi (ay)	77, 06 (52, 46-115, 35)	39, 40 (27, 23-62, 96)	<0, 001*
Hastaliksız Sağkalım (DFS) (ay)	51, 33 (30, 40-78, 85)	36, 06 (25, 03-61, 20)	0, 291*
Genel Sağkalım (OS) (ay)	77, 70 (54, 05-115, 35)	39, 40 (27, 23-62, 96)	<0, 001*
Nüks olmadan geçen süre (ay)	32, 63 (13, 53-44, 61)	17, 75 (14, 50-)	0, 387*
Biyokimyasal nüks	22 (37, 9)	2 (6, 5)	0, 001**

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Yüksek riskli hastalarda hormonoterapinin radyoterapi ile eş zamanlı başlananlar ve radyoterapi öncesinde başlananlar şeklinde 2 kola ayrılmıştır. Sonuçları Tablo 4.8'de belirtilmiştir. Genel sağkalım sonuçlarının radyoterapi ile eş zamanlı başlanan kolda daha ortalama 62 ay ve radyoterapi öncesinde başlananlar da ortalama 43 ay olup eş zamanlı başlanan kolda daha anlamlı olduğu görülmüştür (p: 0, 014). Nüks olmadan geçen sürenin radyoterapi öncesi başlanan kolda ortalama 59 ay ve radyoterapi ile eş zamanlı başlanan kolda ortalama 19 ay olup radyoterapi öncesi başlanan kolda anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p: 0, 008). Bunun yanında biyokimyasal nüks gelişen hastaların sayısı radyoterapi ile eş zamanlı başlanan kolda 39 ve radyoterapi öncesi başlanan kolda 18 olup radyoterapi ile eş zamanlı başlanan kolda daha yüksek oranda hastada nüks geliştiği görülmüştür (p: 0, 015). Hastalısız sağkalım açısından ise radyoterapi ile eş zamanlı başlanan kolda ortalama 45 ay ve radyoterapi öncesinde hormonoterapi başlanan kolda ortalama 43 ay olup her 2 kolda anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0, 991).

Tablo 4.8. Hormonoterapi Verilen Yüksek Riskli Hastalarda Hormonoterapi Başlama Zamanına Göre Sağkalım Verilerinin Dağılımı

	Homonoterapi Verilen Yüksek Risk Grubu (n=191)		p
	RT ile Eş Zamanlı Hormonoterapi (n=105)	RT Öncesinde Hormonoterapi (n=86)	
Toplam ADT Kullanım Süresi (ay)	24, 00 (24, 00-31, 03)	24, 00 (24, 00-31, 44)	0, 772*
Total Takip Süresi (ay)	62, 03 (41, 25-81, 75)	43, 46 (31, 59-79, 04)	0, 015*
Hastalısız Sağkalım (DFS) (ay)	45, 03 (19, 76-71, 51)	42, 85 (29, 92-67, 45)	0, 991*
Genel Sağkalım (OS) (ay)	62, 03 (41, 95-82, 53)	43, 46 (31, 59-79, 04)	0, 014*
Nüks olmadan geçen süre (ay)	19, 83 (10, 70-45, 03)	59, 51 (27, 25-77, 44)	0, 008*
Biyokimyasal nüks	39 (37, 1)	18 (20, 9)	0, 015**

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde 2. sık görülen kanser türüdür. Ülkemizde ise yapılan araştırmalarda 2020 yılında 19. 444 prostat kanseri vakası tespit edilmiş olup 5. 464 ü hayatını kaybetmiştir (Wang ve ark. 2022). En sık görüldüğü yaş aralığı 60-69 bandıdır. Bizim çalışmamızdaki hastaları yaş aralığı 64-73 yaş olarak belirlenmiştir. Birçok etyolojik faktör tanımlansa da karsinogenezi net olarak bilinmemektedir. Taramada en sık tercih edilen yöntem PSA olup erken tanıda da yardımcıdır. PSA dışında DRM, TRUSG, Ga68-PSMA PET, mpMRG gibi yöntemler de sıklıkla tercih edilmektedir. Tedavi yönetimi risk sınıflamasına göre belirlenmektedir. En çok tercih edilen modaliteler cerrahi, radyoterapi ve hormonoterapidir. Cerrahide radikal prostatektomi en fazla uygulanan yöntem olup sağ kalıma katkı sağladığı ve uzak metastaz gelişim riskini azalttığı görülmüştür (Bill-Axelsson ve ark. 2014). Radyoterapi de sık tercih edilen yöntemdir. Radyoterapi açısından 3BKRT, IMRT, VMAT, IGRT gibi teknikler uygulanmıştır. Bunların yanısıra konvansiyonel, ılımlı hipofraksiyon ve ultrahipofraksiyon gibi farklı doz fraksiyon şemaları da uygulanmıştır (Dearnaley ve ark. 2016) (Tree ve ark. 2022). Bizim çalışmada da IMRT ve 3BKRT teknikleri uygulanmıştır. Doz fraksiyon şeması olarak da konvansiyonel rejimler tercih edilmiştir. Hormonoterapi olarak en sık tercih edilen rejimler LHRH analogları (Löprolid, Goserelin) ve LHRH antagonistleri (Bikalutamid, Degarelix) sıklıkla kullanılan ajanlardır. Risk grubuna göre kullanım süresi değişkenlik göstermekte olup yapılan çalışmalarda genel sağ kalım, biyokimyasal nüksüz sağ kalıma katkı yaptığı görülmüştür (Somford ve ark. 2008) (Steiger ve ark. 2016). Biz de bu çalışmada lokalize prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 333 hasta değerlendirmeye alındı. İlk başvuruda bakılan PSA düzeyi ortalama 14, 980 ng/ml, son takipte 0, 014 ng/ml olarak değerlendirildi. ADT rejimi olarak ise Goserelin ve Bikalutamid grubu ajanlar tercih edilmiştir. Prostat'a uygulanan RT dozu ortalama 74, 2 Gy, Prostat + SV dozu 68 Gy, Prostat Loju na RT dozu 68 Gy uygulanmıştır. 329 hastaya IMRT, 4 hastaya 3BKRT teknikleri tercih edilmiştir. Hormonoterapi uygulama yöntemi risk sınıflamasına göre farklılık göstermiştir. Orta risk hastalarda kullanım süresi 6 ay, yüksek riskli hastalarda ise ortalama 2 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu risk sınıflarında kullanımı da radyoterapi öncesi başlananlar ve radyoterapi ile eş zamanlı başlananlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Her 2 risk grubunda da radyoterapi ile eş zamanlı başlanan hormonoterapi kullanımının genel sağkalımı artırdığı,

radyoterapi öncesi başlanan kolda da biyokimyasal nüks gelişim oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastalısız sağ kalım açısından ise her 2 kolda anlamlı fark görülmemiştir.

RTOG-9202 çalışmasında yüksek riskli hastalarda hormonoterapinin kullanım süreleri kıyas edilmiştir. Bu çalışmada hormonoterapinin 2 yıl kullanımının 4 ay kullanıma kıyas ile hastalısız sağ kalım artırdığı, uzak metastaz ve biyokimyasal nüksü azalttığı görülmüştür (Lawton ve ark. 2017). RTOG-9408 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında orta risk hastalarda radyoterapi ye kısa dönem hormonoterapi eklenmesinin biyokimyasal nüksü azalttığı tespit edilmiştir (Jones ve ark. 2022). Petrelli ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz de yüksek riskli veya lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin uzak metastazsız sağ kalım ve kanser ilişkili mortaliteleri belirli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Petrelli ve ark. 2023). 2023 te yayınlanan RTOG-0815 çalışmasında orta riskli hastalarda sadece radyoterapi alan kol ile radyoterapi ye ilave hormonoterapi kolları kıyas edilmiştir. Hormonoterapi ilavesinin genel sağ kalıma katkısı gösterilmezken, prostat kanseri ile ilişkili mortalite, uzak metastaz ve biyokimyasal nüks oranlarını azalttığı görülmüştür (Krauss ve ark. 2023). Bizim çalışmamızda orta riskli hastalarda hormonoterapi kullanım süresi 6 ay olarak belirlenmiştir. Bir kolda radyoterapi ile eş zamanlı başlanan hormonoterapi ile radyoterapi öncesi başlanan hormonoterapiler olmak üzere gruplandırılmıştır. Radyoterapi öncesi başlanan kolda da biyokimyasal nüks gelişim oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

DEGRO grubunun yaptığı analizde orta riskli hastalarda hormonoterapinin radyoterapi ye ilavesi ile ilgili değerlendirme yapılmıştır. Bu kapsamda olumlu orta riskli hastalarda hormonoterapi ilavesinin katkısı gösterilmemiş ; fakat olumsuz kolda 6 aylık hormonoterapi ilavesinin katkı sağladığı görülmüştür (Beck ve ark. 2019).

Yapılan çalışmalarda orta risk hastaların değerlendirmesinde hormonoterapi ilavesinin genel sağ kalıma katkısı gözlenememiş; ancak biyokimyasal nüks, prostat kanseri ilişkili mortalite ve uzak metastaz oranlarını azalttığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise orta riskli hastaların değerlendirilmesinde hormonoterapinin genel sağ kalıma katkısı gösterilmiştir. Yüksek riskli hastalarda hormonoterapinin kullanım süresi birçok çalışma ve kılavuzlarda 2 yıl olarak tercih edilmiştir. RTOG-9413 çalışmasında neoadjuvan hormonoterapi ve tüm pelvis e radyoterapi alan kolda progresyonsuz sağ kalım açısından daha anlamlı olduğu görülmüştür (Lawton ve ark. 2007). Pilepich ve arkadaşlarının uyguladığı RTOG-8610 çalışmasında yüksek riskli ve lokal ileri evre

prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin öneminden bahsedilmiştir. Bu çalışmada hormonoterapinin lokal kontrol ve genel sağ kalımı artırdığı ve hastalık progresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Pilepich ve ark. 2001). Bizim çalışmada yüksek riskli hastalarda hormonoterapi kullanım süresi 2 yıl olarak belirlenmiştir. Hastalar radyoterapi ile eş zamanlı hormonoterapi kullanımı ve radyoterapi öncesinde başlanan hormonoterapi olmak üzere 2 kola ayrılmıştır. Radyoterapi ile eş zamanlı hormonoterapi alan kolda genel sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. 2022 yılında yayımlanan DART 01/05 çalışmasında da yüksek doz radyoterapi ve hormonoterapinin birlikte kullanımına yer verilmiştir. Burda da yüksek riskli hastalarda hormonoterapi kullanımının biyokimyasal hastaliksız sağ kalımı ve genel sağ kalıma katkı yaptığı görülmüştür (Zapatero ve ark. 2022). Çalışmamızda yüksek riskli hastalarda radyoterapi öncesi hormonoterapi başlanan kolda da biyokimyasal nüks gelişim oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastaliksız sağkalım açısından ise her 2 kolda anlamlı fark görülmemiştir

6. SONUÇ

Bu çalışmada lokalize prostat kanserli hastalarda hormonoterapinin etkinliği araştırıldı.

Hastalar radyoterapi öncesi hormonoterapi başlananlar ile radyoterapi ile eş zamanlı başlanan hormonoterapi olmak üzere 2 kola ayrıldı.

Hormonoterapinin kullanım süresi orta risk hastalarda 6 ay; yüksek riskli hastalarda 2 yıl olacak şekilde planlandı. Her 2 kolda da hastalıksız sağkalım, genel sağkalım, biyokimyasal nüks ve nüks olmadan geçen süre gibi parametreler ele alındı.

Çalışmanın sonuçlarına göre hormonoterapi uygulanan orta ve yüksek riskli hastalarda radyoterapi ile eş zamanlı hormonoterapinin verilmesinin genel sağ kalıma katkı sağladığı bunun yanında radyoterapi öncesi uygulanan kolda biyokimyasal nüks gelişimini azalttığı tespit edilmiştir.

Hastalıksız sağ kalıma ise her 2 kolda katkı sağlamadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40 (4): 486-95 doi: 10. 1007/s00259-012-2298-22.
- Andriole LG, Levin LD, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97 (6) 433-8. doi: 10. 1093/jnci/dji065.
- Barrett-Connor E, Garland C, Mc Phillips JB, Khaw KT, Wingard DL. A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res*. 1990 Jan 1;50 (1): 169-73.
- Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9 (3): 193-9. doi: 10. 7150/ijms. 3635.
- Beck M, Böhmer D, Aebbersold DM, Albrecht C, Flentje M, Ganswindt U, et al. Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer: Statement from the DEGRO working group on prostate cancer. *Strahlenther Oncol*. 2020 Feb ;196 (2): 109-116. doi: 10. 1007/s00066-019-01553-3.
- Bergengren O, Pekala K, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol* 2023 Aug ;84 (2): 191-206. doi: 10. 1016/j.eururo. 2023. 04. 021.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Eng J Med* 2014 Mar 6;370 (10): 932-42. doi: 10. 156/NEJMoa1311593.
- Bisello S, Cilla S, Benini A, Cardano R, Nguyen NP, Deodato F, et al. Dose-Volume Constraints for Organ At Risk in Radiotherapy (CORSAIR): An "All-in-One" Multicenter-Multidisciplinary Practical Summary. *Curr Oncol*. 2022 Sep 27;29 (10): 7021-7050. doi: 10. 3390/curroncol29100552.
- Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, et al.
- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate

- cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380 (9858): 2018-27. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61253-7.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024 May-Jun;74 (3): 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017 May;14 (5): 312-322. doi: 10.1038/nrurol.2017.26.
- Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial Experience of (68) Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016 Mar;69 (3): 393-6. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.010
- Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 May 6;67 (3): 245-253. doi: 10.3322/caac.21391.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4 (8): 579-91. doi: 10.1038/nrc1408.
- Chui CS, Spirou S, LoSasso T. Testing of dynamic multileaf collimation. *Med Phys*. 1996 May;23 (5): 635-41. doi: 10.1118/1.597699.
- Comparison of Radiobiological Models for Radiation Therapy Plans of Prostate Cancer: Three-dimensional Conformal versus Intensity Modulated Radiation Therapy. *J Biomed Phys Eng*. 2019 Jun 1;9 (3): 267-278. doi: 10.31661/jbpe.v9i3Jun.655.
- Cooley LF, Emeka AA, Meyers TJ, Cooper PR, Lin DW, Finelli A, et al. Factors Associated with Time to Conversion from Active Surveillance to Treatment for Prostate Cancer in a Multi-Institutional Cohort. *J Urol*. 2021 Nov;206 (5): 1147-1156. doi: 10.1097/JU.0000000000001937.
- Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative

- Intent. *Eur Urol.* 2024 Aug;86 (2): 148-163. doi: 10. 1016/j. eururo. 2024. 03. 027.
- Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP, et al. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J Urol.* 2015 Dec;194 (6): 1537-47. doi: 10. 1016/j. juro. 2015. 06. 106.
- Crook J, Borg J, Evans A, Toi A, Saibishkumar EP, Fung S, et al. 10-year experience with I-125 prostate brachytherapy at the Princess Margaret Hospital: results for 1, 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Aug 1;80 (5): 1323-9. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2010. 04. 038.
- Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan;77 (1): 38-52. doi: 10. 1016/j. eururo. 2019. 08. 005.
- D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA.* 2005 Jul 27;294 (4): 440-7. doi: 10. 1001/jama. 294. 4. 440.
- D'Amico AV, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351 (2): 125-35. doi: 10. 1056/NEJMoa032975.
- Dal Pra A, Dirix P, Khoo V, Carrie C, Cozzarini C, Fonteyne V, et al. ESTRO ACROP guideline on prostate bed delineation for postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023 May 9;41:100638. doi: 10.1016/j.ctro.2023.100638.
- Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012 Dec;62 (6): 976-83. doi: 10. 1016/j. eururo. 2012. 05. 072.
- Dearnaley D, Griffin CL, Lewis R, Mayles P, Mayles H, Naismith OF, et al. 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 Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Mar 1;103 (3): 605-617. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2018. 10. 003.

- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. 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 Aug;17 (8): 1047-1060. doi: 10. 1016/S1470-2045 (16) 30102-4.
- DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, Miller KD, Fedewa SA, Alcaraz KI, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66 (4): 290-308. doi: 10. 3322/caac. 21340.
- 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 Feb 1;76 (2): 361-8. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2009. 02. 006.
- Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Jan;77 (1): 78-94. doi: 10. 1016/j. eururo. 2019. 06. 023.
- Eggerer S, Salomon G, Scardino PT, Rosette JDL, Polascik TJ, Brewster S. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *Eur Urol*. 2010 Jul;58 (1): 57-64. doi: 10. 1016/j. eururo. 2010. 03. 034.
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May;56 (5): 668-74. doi: 10. 2967/jnumed. 115. 154153.
- 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. doi: 10. 1016/j. radonc. 2018. 01. 014.
- Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P, et al. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2018 Oct 1;143 (7): 1595-1603. doi: 10. 1002/ijc. 31553.
- Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jul-Aug;65 (4): 265-82. doi: 10. 3322/caac. 21278.

- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27;294 (4): 433-9. doi: 10. 1001/jama. 294. 4. 433.
- Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Aug 21;88 (16): 1118-26. doi: 10. 1093/jnci/88. 16. 1118.
- Gauthaman DK, Luthra K, Lele V. Comparison of Ga-68 PSMA PET/CT and Multiparametric MRI for Initial Detection and Staging of Prostate Cancer. *World J Nucl Med*. 2024 Apr 1;23 (2): 79-87. doi: 10. 1055/s-0044-1770749.
- Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Panebianco V, Stabile A, Emberton M, et al. The Evolution of MRI of the Prostate: The Past, the Present, and the Future. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Aug, 213 (2): 384-396. doi: 10. 2214/AJR. 18. 20796.
- Grey ADR, Scott R, Shah B, Acher P, Liyange S, Pavlou M, et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol*. 2022 Mar;23 (3): 428-438. doi: 10. 1016/S1470-2045 (22) 00016-X.
- Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006 Jun;79 (3): 259-69. doi: 10. 1016/j. radonc. 2006. 05. 012.
- Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*. 2007 Aug;84 (2): 121-7. doi: 10. 1016/j. radonc. 2007. 07. 017.
- Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen--based prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 5;158 (3): 145-53. doi: 10. 7326/0003-4819-158-3-201302050-00003.
- Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG. Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. *Radiology*. 2002 Oct;225 (1): 71-7. doi: 10. 1148/radiol. 2251011938.
- Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate*. 2005 Feb 1;62 (2): 140-7. doi: 10. 1002/pros. 20124.

- Harris VA, Staffurth J, Naismith O, Esmail A, Gulliford S, Khoo V, et al. 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.021.
- Harrison S, Tilling K, Turner EL, Martin RM, Lennon R, Lane JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control.* 2020 May;31 (5): 431-449. doi: 10.1007/s10552-020-01291-3.
- Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P, et al. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol.* 2022 Feb;167: 244-251. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.047.
- Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, et al. 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.* 2010 Jan 1;76 (1): 50-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.050.
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 Apr 11;395 (10231): 1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
- Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer: Mature 12 year results. *Radiother Oncol.* 2021 Jan; 154: 214-219. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.047.
- Hricak H, Dooms GC, McNeal JE, Mark AS, Marotti M, Avallone A, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Jan;148 (1): 51-8. doi: 10.2214/ajr.148.1.51.
- Hricak H. MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol.* 2005; 78 Spec No 2: S103-11. doi: 10.1259/bjr/11253478.
- (NCCN®), N. C. C. N. Prostate Cancer (Version 1. 2025). Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am.* 1975 Feb;2 (1): 105-24.

- Kanagarajah A, Hogan D, Yao HH, Dundee P, O'Connell HE. A systematic review on the outcomes of local anaesthetic transperineal prostate biopsy. *BJU Int.* 2023 Apr;131 (4): 408-423. doi: 10. 1111/bju. 15906.
- Khan FM, Gibbons JP. *The Physics of Radiation Therapy.* 6th ed. New Orleans: Louisiana;2020
- Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1, 000 and 2, 000 s/mm². *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jan;194 (1): W33-7. doi. 10. 2214/AJR. 09. 3004.
- Kipriyanov EA, Karnaukh PA, Vazhenin IA, Vazhenin AV. Radical Prostatectomy and Robotic Radiosurgery as treatment options for localized prostate cancer. *SibJ. Oncol.* 2020. doi: 10. 21294/1814-4861-2020-19-1-50-56.
- Kittel AJ, Reddy CA, Smith KL, Stephans KL, Tendulkar RD, Ulchaker J, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jul 15;92 (4): 884-93. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2015. 02. 047.
- Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08. 03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21 (10). 1331-1340. doi: 10. 1016/S1470-2045 (20) 30456-3.
- Krauss DJ, Karrison T, Martinez AA, Morton G, Yan D, Bruner DW, et al. Dose-Escalated Radiotherapy Alone or in Combination With Short-Term Androgen Deprivation for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results of a Phase III Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jun 10;41 (17): 3203-3216. doi: 10. 1200/JCO. 22. 02390. Epub 2023 Apr 27.
- Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology.* 2001 Sep;220 (3): 757-64. doi: 10. 1148/radiol. 2203001179.
- Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. 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 Nov 1;69 (3): 646-55. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2007. 04. 003. Epub 2007 May 24
- Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Long-Term Analysis of NRG Oncology RTOG 0415: A Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Jul 10;42 (20). 2377-2381. doi. 10. 1200/jco. 23. 02445.
- Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest*. 1987 Aug;80 (2): 281-5. doi: 10. 1172/JCI113070.
- Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen Cdna. *FEBS Lett*. 1987 Apr 20;214 (2): 317-22. doi: 10. 1016/0014-5793 (87) 80078-9.
- Manson JE, Bassuk SS, Buring JE. Principal results of the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Apr: 198: 105522. doi: 10. 1016/j. jsbmb. 2019. 105522.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76 (3 Suppl): S10-9. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2009. 07. 1754.
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011 Dec 21;480 (7378): 480-9. doi: 10. 1038/nature10673.
- Mesbahi A, Rasouli N, Mohammadzadeh M, Nasiri Motlagh B, Ozan Tekin H.
- Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al.
- Mohan R, Schellhammer PF. Treatment options for localized prostate cancer. *Am Fam Physician*. 2011 Aug 15;84 (4): 413-20.
- Morton RA Jr. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology*. 1994 Nov;44 (5): 637-45. doi: 10. 1016/s0090-4295 (94) 80196-7.
- Mouraviev V, Polascik TJ. Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. *Curr Opin Urol*. 2006 May;16 (3): 152-6. doi: 10. 1097/01. mou. 0000193393. 54598. 9f.
- Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar;16 (2): 149-154. doi: 10. 1370/afm. 2205.

- Özkök S: Radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler mesane koruyucu yaklaşımı arttırdı mı? (derv), Ege Üniversitesi, Üroonkoloji Bülteni Mart, 1: 65- 9, 2010.
- Parker CC, Petersen PM, Cook AD, Clarke NW, Catton C, Cross WR, et al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047). *Ann Oncol.* 2024 Jul;35 (7): 656-666. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.010.
- Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol.* 1996 Apr;155 (4): 1336-9.
- Petrelli F, De Stefani A, Vavassori I, Motta F, Luciani A, Trevisan F. Duration of androgen deprivation with radiotherapy for high-risk or locally advanced prostate cancer: A network meta-analysis. *Tumori.* 2023 Aug;109 (4): 424-429. doi: 10.1177/03008916231153439.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Duration of androgen deprivation with radiotherapy for high-risk or locally advanced prostate cancer: A network meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Aug 1;50 (5): 1243-52. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01579-6.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. 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.* 2001 Aug 1;50 (5): 1243-52. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01579-6.
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Apr 1;61 (5): 1285-90. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.047.
- Punwani S, Emberton M, Walkden M, Sohaib A, Freeman A, Ahmed H, et al. Prostatic cancer surveillance following whole-gland high-intensity focused ultrasound: comparison of MRI and prostate-specific antigen for detection of residual or recurrent disease. *Br J Radiol.* 2012 Jun;85 (1014): 720-8. doi: 10.1259/bjr/61380797.

- Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol*. 2017 Jan;27 (1): 3-10. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.08.002.
- Redpath AT, Muren LP. CT-guided intensity-modulated radiotherapy for bladder cancer: isocentre shifts, margins and their impact on target dose. *Radiother Oncol*. 2006 Dec;81 (3): 276-83. doi: 10.1016/j.radonc.2006.10.017.
- Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*. 2017 Jun 1;98 (2): 286-295. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.008.
- Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004 Sep;172 (3): 910-4. doi: 10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb.
- Rosenkrantz AB, Taneja SS. Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jan;202 (1): 109-20. doi: 10.2214/AJR.13.10699.
- Rowles JL 3rd, Ranard KM, Smith JW, An R, Erdman JW Jr. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Dec;20 (4): 361-377. doi: 10.1038/pcan.2017.25.
- Salembier C, Villeirs G, De Bari B, Hoskin P, Pieters BR, Van Vulpen M, et al.
- Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localized prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21 (10): 1341-1352. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X.
- Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y, Soleymani A, Tardeh Z. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 25;19 (6): 1431-1437. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1431.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a

- systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 4;132 (7): 566-77. doi: 10. 7326/0003-4819-132-7-200004040-00009.
- Sharpe MB, Miller BM, Yan D, Wong JW. Monitor unit settings for intensity modulated beams delivered using a step-and-shoot approach. *Med Phys.* 2000 Dec;27 (12): 2719-25. doi: 10. 1118/1. 1328383.
- Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M, Wiltshire KL, Millar JL, Mukherjee RK, et al. Post-prostatectomy radiation therapy: consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol.* 2008 Jul;88 (1): 10-9. doi: 10. 1016/j. radonc. 2008. 05. 006.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72 (1): 7-33. doi: 10. 3322/caac. 21708.
- Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2008 Nov;16 (4): 685-95, ix. doi: 10. 1016/j. mric. 2008. 07. 002.
- Steiger P, Thoeny HC. Prostate MRI based on PI-RADS version 2: how we review and report. *Cancer Imaging.* 2016 Apr 11; 16: 9. doi: 10. 1186/s40644-016-0088-2.
- Therapy A Clinical Perspective (Eds) A. Mundt, J. Roeske, BC Decker. Chapter 2; 2005: 20-52, 2005.
- Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23 (10): 1308-1320. doi: 10. 1016/S1470-2045 (22) 00517-4.
- Vos EK, Litjens GJ, Kobus T, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Barentsz JO, et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 3 T. *Eur Urol.* 2013 Sep;64 (3). 448-55. doi: 10. 1016/j. eururo. 2013. 05. 045.
- Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health.* 2022 Feb 16; 10: 81104. doi: 10. 3389/fpubh. 2022. 811044.
- Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate.* 1981;2 (1): 89-86. doi: 10. 1002/pros. 2990020109.

- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69 (1): 16-40. doi: 10. 1016/j. eururo. 2015. 08. 052.
- Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377 (2): 132-142. doi: 10. 1056/NEJMoa1615869.
- Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, Zwahlen D, Kong V, Chan E, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 15;69 (4): 1090-9. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2007. 04. 068.
- Wright P, Redpath AT, Høyer M, Grau C, Muren LP. The normal tissue sparing potential of adaptive strategies in radiotherapy of bladder cancer. *Acta Oncol*. 2008;47 (7): 1382-9. doi: 10. 1080/02841860802266763.
- Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jul;199 (1): 103-10. doi: 10. 2214/AJR. 11. 7634.
- Wu X, Wu Y, Ng CF, Yee CH, Chiu PK. High-intensity focused ultrasound strategies for treating prostate cancer. *Asian J Androl*. 2024 Nov 1;26 (6): 595-599. doi: 10. 4103/aja20245.
- Xing L, Wu Q, Yang Y, Boyer A: Physics of IMRT; In Intensity Modulated Radiation
- Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology*. 1997 Mar;202 (3): 697-702. doi: 10. 1148/radiology. 202. 3. 9051019.
- Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 1997 Sep;44 (3): 213-21. doi: 10. 1016/s1067-8140 (97) 00123-0.
- Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Álvarez A, San-Segundo CG, Rodríguez MÁC, et al. High-dose radiotherapy and risk-adapted androgen deprivation in localised prostate cancer (DART 01/05): 10-year results of a phase 3 randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2022 May;23 (5): 671-681. doi: 10. 1016/S1470-2045 (22) 00190-5.

- Zapatero A, Roch M, Büchser D, Castro P, Fernandez-Banda L, Pozo G, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017 Sep;19 (9): 1161-1167. doi: 10. 1007/s12094-017-1655-9.
- Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. 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*. 2008 Mar 15;70 (4): 1124-9. doi: 10. 1016/j. ijrobp. 2007. 11. 044.
- Zhang Q, Feng H, Qluwakemi B, Wang J, Yao S, Cheng G, et al. Phytoestrogens and risk of prostate cancer: an updated meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2017 Feb;68 (1): 28-42. doi: 10. 1080/09637486. 2016. 1216525.
- Zhou K, Renouf M, Perrocheau G, Magne N, Latorzeff I, Pommier P, et al. Cost-effectiveness of hypofractionated versus conventional radiotherapy in patients with intermediate-risk prostate cancer: An ancillary study of the PROstate fractionated irradiation trial – PROFIT. *Radiother Oncol*. 2022 Aug; 173: 306-312. doi: 10. 1016/j. radonc. 2022. 06. 014.
- Zietman AL. When should radiation therapy follow radical prostatectomy in the management of prostatic cancer? *Mayo Clin Proc*. 1994 Jul;69 (7): 700-1. doi: 10. 10106/s0025-6196 (12) 61353-6.
- Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jul 17;105 (14): 1050-8. doi: 10. 1093/jnci/djt151.