

75 7857

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HORMON TEDAVİSİ VE RADYOTERAPİ UYGULANAN LOKAL
VE LOKAL İNVAZİV PROSTAT KANSERLİ HASTALARIN TAKİP
SONUÇLARI**

Dr. Ahmet Hakan HALİLOĞLU

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN
Prof.Dr. Sümer BALTACI**

**ANKARA
2004**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan anabilimdalı başkanımız Prof.Dr.Orhan Göğüş ve değerli hocalarım Prof.Dr.Sadettin Küpeli, Prof.Dr.Erol Özdiler, Prof.Dr.Kadri Anafarta, Prof.Dr.S. Mut Şafak, Prof.Dr.Yaşar Bedük, Prof.Dr.Nihat Arıkan, Prof.Dr.Sümer Baltacı, Prof.Dr.Kaan Aydos, Doç.Dr.Kadir Türkölmez, Doç.Dr.Önder Yaman, Doç.Dr.Tarkan Soygür, Doç.Dr.Çağatay Göğüş, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma , tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına ,bana destek olan değerli eşim Nuray ve oğlum Bora 'ya teşekkür ederim.

Dr.Ahmet Hakan Haliloğlu

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ	4
2- GENEL BİLGİLER	6
Prostat Bezi	6
Embriyoloji	6
Anatomi- Komşuluklar	6
İç Yapı	7
Vasküler yapı	8
İnnervasyon	8
Prostat Kanseri	8
Risk Faktörleri	9
Klinik Bulgular	10
Tanı	11
Evreleme	12
Ayrıcı Tanı	13
Lokal İnvaziv Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri	13
Radikal Prostatektomi	13
Radyoterapi	15
Lokal Hastalıkta Tedavi Öncesi Risk Faktörleri	18
Tedavi Sonrası Prognostik Faktörler	19
Brakiterapi	22
Lokal İnvaziv Prostat Kanseri	22
Lenf Nodu Pozitif Hastalık İçin Radyasyon Tedavisi	23
Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi	24
PSA Prognostik Faktörleri ve Cevap Kriterleri	25
Radyasyon Tedavisi ve Androjen Supresyon Tedavisi	26
Endokrin Tedavinin Potansiyel Yararları ve Sınırları	27
Tedaviye Cevap ve Progresyon	28
Endokrin Tedavinin Yan Etkileri	28
Endokrin Tedavi Metodları ve Etki Mekanizmaları	30
Cerrahi Kastrasyon	30
Medikal Kastrasyon	31
Östrojenler	31
Lüteinizan Hormon- Salgılatıcı Hormon	32
Hedef Hücrede Androjen Blokajı	33
Steroidal Antiandrojenlerin Monoterapide Kullanımı	34
Saf Antiandrojenlerin Monoterapide Kullanımı	35
Maksimal Androjen Blokajı	36
Adjuvan Endokrin Tedavi	37
Adjuvan Tedavi ve Radyoterapi	38
HASTALAR ve YÖNTEM	39
BULGULAR	42
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	50
ÖZET	51
İNGİLİZCE ÖZET	52
KAYNAKLAR	53

GİRİŞ

Prostat bezi patolojileri erkeklerin karşılaştığı en sık sağlık sorunlarından biridir ve bunlar içinde en ciddi olanı da prostat kanseridir.

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan nonkutanöz malign tümör ve en sık ölüm nedeni olan ikinci kanserdir. Bu hastalığın tedavisi hastanın ve hastalığın özelliklerine (özellikle evresine) bağlı olarak farklılıklar göstermektedir(1,2,3,4).

Birçok kanser tipinin tedavisinde kombine tedavi yaklaşımları yaygın olarak kullanılmaktadır(5,6,7). Bu kombinasyonlar da sıklıkla cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapi/hormonoterapi gibi sistemik tedavileri içermektedir. Kombinasyon tedavilerinin avantajı ayrı ve birbirinden bağımsız hücre ölümü mekanizmaları nedeniyle bir yöntemle yok edilemeyen malign hücrelerin ikinci bir tedavinin eklenmesi ile ortadan kaldırılabilesidir. Buradaki önemli nokta seçilen tedavilerin ilgili kanser hücrelerine sitotoksik etki göstermesi ve hastaya zarar vermeden kombine edilebilmesidir(8).

Her ne kadar lokalize prostat kanserinin tedavisinde tek başına radyoterapinin etkinliği gösterilmişse de ve lokal invaziv prostat kanserinde tümör kontrolü radyasyon dozu ile ilişkili görünse de kitlesel tümörlerde uygun dozlarda bile tümörün eradikasyonu için tek başına yeterli olamayabilmektedir(9,10,,11,12,13,14,15,16,17). 1941 yılında Huggins ve Hodges prostat kanserinin androjen bağımlı yapısını tanımlamışlardır(18). Radyasyondan farklı bir etki mekanizması olan ikinci bir sitotoksik yöntem ile kombinasyonun hem lokal kontrolü hem de genel tedavi başarısını arttırabileceği düşüncesi ile, androjen ablasyonu radyoterapi ile kullanılmıştır. Nitekim bugüne kadar birçok çalışmada hormon duyarlılığının bir avantaj olarak kullanılarak radyoterapinin etkisinin arttırılabileceği öne sürülmüştür(19,20,21).

Lokal yayılmış prostat kanserinde tek başına radyoterapi ile karşılaştırıldığında radyoterapi-hormonoterapi kombinasyonunun, lokal ve uzak tutulum kontrolü, hastalıksız yaşam süresi ve toplam yaşam süresi bakımından sadece radyoterapiye istatistiksel olarak anlamlı üstünlük gösterdiği bildirilmiştir(22,23). Radyoterapi onkoloji grubunun (RTOG) bir çalışmasında da (çalışma 86-10) prostat kanseri tedavisinde goserelin ve flutamide kombinasyonu radyoterapi öncesinde ve esnasında verildiği takdirde lokal kontrol, uzak relaps oranları ve hastalıksız yaşam süresi bakımından tek başına radyoterapiye oranla daha başarılı sonuçlar gözlenmiştir(24). Neoadjuvan hormonal tedavi ile malign ve nonmalign prostatik dokudaki küçülme radyasyonun etkisini arttırmaktadır(25). Ayrıca lokalize ya da lokal invaziv prostat kanserinde adjuvan hormonal tedavi radyoterapiden hemen sonra verilerek olası rezidü tümör ya da saptanamayan kemik metastazlarının eradikasyonu amaçlanmaktadır(26).

Prostat kanseri tedavisinde radyoterapi ile hormonal tedavi arasındaki etkileşim mekanizması halen tam anlamıyla bilinmemektedir. Hormonal tedavinin başlanma zamanı ve uygulanma süresine göre tedavi etkileşiminin değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir. Hormonal tedavi radyoterapiden bir süre önce uygulanırsa androjen ablasyonunun tümör hacmini önemli ölçüde azalttığı (sitoredüksiyon) bilinmektedir. Eğer androjen ablasyonu radyoterapinin hemen öncesinde ve/veya esnasında uygulanırsa radyasyon ile hücresel düzeyde etkileşim göstermekte ve aynı zamanda hücre kinetiğini de etkilemektedir(27).

Bu çalışmada lokal invaziv prostat kanseri tanısı alan yada lokal bir hastalığı olan ancak radikal prostatektomi için genel durumu uygun olmayan hastalarda, radyoterapi öncesinde ve esnasında hormonal tedavi uygulananının etkinliği araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

PROSTAT BEZİ

Embriyoloji: Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada (embriyonun 12 mm büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada müsküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (28).

5 grup epitel tomurcuğundan nihayet anterior, posterior, median ve iki lateral lop olmak üzere 5 lop gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loplar birbirlerinden oldukça ayrık olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler. Her bir lobun tübülleri iç içe girmez, yalnızca yan yana dururlar (29).

Anterior lobun tübülleri diğer loblarınkı ile aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lop tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri gözükmez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lop daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lopların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar(28,29).

Anatomi-Komşuluklar: Prostat mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır(28). Normal prostat yaklaşık 18 gr ağırlığında ve 4x3x2 cm boyutlarında olup prostatik üretrayı içermektedir. Ovoid bir yapı göstermekle beraber anterior, posterior ve lateral yüzler, aşağıya doğru daralan bir apeks ve yukarıda mesane ile devamlılık gösteren düz bir tabana sahiptir. Kollajen, elastin ve düz kastan oluşan bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülün posterior yüzünde düz kastan mikroskobik uzanımlar Denonvillier fasyası ile birleşim gösterirler. Anterior ve anterolateral yüzde ise kapsül endopelvik fasyanın visseral uzanımı ile devamlılık gösterir. Apekte puboprostatik ligamanlar ile prostat pubik kemiğe fikse olur. Lateralde levator ani kasının pubokoksigeal bölümü ile çevrelenir ve üzerindeki endopelvik fasya ile doğrudan ilişkilidir. Pariyetal ve visseral endopelvik

fasiyanın birleşim düzeyinin altında pelvik fasiya ile prostat kapsülü ayrılır ve aralarındaki boşlukta yağ/bağ doku ile birlikte dorsal ven kompleksinin lateral parçası yer alır. Kavernozal sinirler prostatın posterolateralinde pariyetal pelvik fasiya (lateral prostatik fasiya) içinde ilerler. Prostatın apeksi üretral sfinkter ile devamlılık gösterir. Mesaneye komşu kısmında sirküler ve longitudinal kaslar prostatik üretraya doğru uzanarak preprostatik sfinkteri oluşturur(29).

İç yapı: Prostat yaklaşık % 70 glandüler elemanlar ve %30 fibromusküler stromadan ibarettir. Stroma, kapsülün devamı şeklinde olup kollajen ve düz kastan oluşur. Prostatın glandüler bölümünü çevreleyerek ejakulasyon esnasında kasılmak suretiyle prostatik sekresyonların üretraya geçişini sağlar.

Üretra prostatın uzunluğu boyunca yerleşir ve anterior yüze daha yakındır. Prostatik kanallara da uzanabilen değişici epitel ile kaplıdır. Ürotelyum içte longitudinal ve dışta sirküler düz kas lifleri ile çevrilidir. Üretral tomurcuk posteriorda orta hattan içeriye uzanıp prostatik üretra boyunca ilerleyerek sfinkter düzeyinde kaybolur. Tomurcuğun her iki yanında bütün glandüler elemanların drene olduğu çentikler oluşur (prostatik sinüsler) bu orta noktada üretra yaklaşık 35 derece anteriora döner bu açı 0-90 derece arasında değişebilir. Bu açı ile prostatik üretra fonksiyonel ve anatomik farklılıklar gösteren proksimal (preprostatik) ve distal segmentlere ayrılır. Üretral açının arkasında bütün major glandüler elemanlar prostatik üretraya açılır. Üretral tomurcuk genişleyerek posterior duvardan verumontanum olarak uzanır. Prostatik utrikulusun orifisi verumontanumun apeksinde bulunur ve sistoskopi esnasında görülebilir. Utrikulus 6 mm'lik müllerin kanal artığıdır. Utrikulus orifisinin her iki yanında ejakulator kanallara ait iki küçük açıklık bulunabilir.

Prostat bezleri nisbeten basit dallanmalara sahip tübüloalveolar bezlerdir ve kuboidal ya da kolumnar epitel ile döşelidir. Sekretuar hücreler arasına saçılmış fonksiyonu bilinmeyen nöroendokrin hücreler mevcuttur. Her asinüste epitelyal hücrelerin altında, sekretuar epitelin kök hücreleri olarak kabul edilen bazal hücreler yer alır.

Preprostatik ve prostatik üretrayı ayıran açıda transizyonel zon duktusları ortaya çıkar ve preprostatik sfinkterin altından geçerek lateral ve posterior yüzlere ulaşır. Transizyonel zon benign prostat hipertrofinin sıklıkla köken aldığı kesimdir. Prostat adenokarsinomlarının % 20'sinin de buradan geliştiği bilinmektedir.

Santral zonun duktusları ejakulator kanal açıklıklarının çevresinden başlar. Bu zon prostatın glandüler dokusunun % 25'ini içerir. Buradaki glandlar yapısal ve immünohistokimyasal

olarak diğerlerinden farklılık gösterir ve bu nedenle Wolfian kökenli oldukları düşünülmektedir. Kanserlerin sadece %1 - %5 kadarı santral zondan kaynaklanır.

Periferik zon prostatik glandüler dokunun en büyük kısmını içerir (%70) ve bezin posterior ve lateral bölümlerini oluşturur. Duktusları prostatik üretranın uzunluğu boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin % 70'i periferik zon kökenlidir. Ayrıca kronik prostatititin en çok etkilediği zon da burasıdır.

Klinik olarak prostat rektal muayene ile palpe edilebilen santral sulkusla birbirinden ayrılan iki lateral lop ve bir orta lobtan oluşur(29).

Vasküler Yapı: Prostatın arteriyal kanlanması sıklıkla inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaştıkça arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler posterolateralinden prostatovezikal bileşkeye penetre olur ve üretraya dik olarak içeri doğru ilerler. Benign prostat hiperplazisinde (BPH) adenomun esas kanlanmasını bu arterler sağlar. Gland enükle edildiğinde kanlanma büyük oranda mesane boynundan özellikle saat 4 ve 8 düzeylerinden olur.

Prostatik arterin ikinci ana dalı kapsüler arterdir. Bu arter kavernöz sinirlerle birlikte prostatın posterolateralinde seyrederek pelvik diyaframda son bulur.

Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksus boyunca yoğundur.

Lenfatik drenaj esas olarak obturator ve internal iliak nodlarıdır.

İnnervasyon: Pelvik pleksustan prostata sempatik ve parasempatik innervasyon kavernöz sinirler vasıtasıyla olur. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanır ve sekresyonu uyarır. Sempatik lifler kapsül ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonunu sağlar. Prostatın afferent nöronları pelvik pleksustan pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ilerler.

PROSTAT KANSERİ

Tüm dünyada prostat kanseri erkeklerde en sık görülen 4. kanser olmakla birlikte değişik ülkelerde insidansı ve mortalite oranları farklılık göstermektedir. 1990'ların başından itibaren yeni tanısal yöntemler ve gelişen tedaviler sayesinde hastalığın insidansı, tanı anındaki evre ve mortalite oranları anlamlı değişimlere uğramıştır.

İnsidans ve mortalite oranları batılı ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelerde oldukça yüksektir. İskandinav ülkelerinde prostat kanserinin tanı ve ölüm oranları güney Avrupa ülkelerine oranla oldukça yüksektir. Asya ülkeleri özellikle Japonya ve Çin tüm dünyada prostat kanserinin insidans ve mortalitesinin en düşük olduğu ülkelerdir.

Prostat kanseri esas olarak ileri yaş erkeklerin hastalığı olup yeni tanı alan hastaların %75'den fazlası 65 yaşın üzerindedir. Ancak 1970'lerden itibaren 50-59 yaş arası erkeklerde prostat kanseri insidansı önemli ölçüde artmıştır. Bu durum prostat kanseri için yapılan taramaların bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Prostat spesifik antijen (PSA) ölçümünün tanımlanması ile birlikte lokal hastalık insidansı artmış, metastatik hastalık insidansı ise azalmıştır.

Prostat kanseri taraması modern onkolojideki en tartışmalı konulardan biridir. Bazı uzmanlar tarama ile erken tanının mümkün olduğunu ve lokal tedavi ile kür sağlanabilecek hasta sayısının arttığını söylemektedir. Karşı düşüncede olanlar ise erken tanı ile prostat kanser mortalitesinin değiştiğine dair bir kanıt olmadığını ve fazla tedavinin yarardan çok zarar verebileceğini ileri sürmektedir. Ortak düşünce şudur ki; prostat kanseri insidansındaki artış ile tanının geç evrelerden erken evrelere kayması büyük oranda taramaya bağlıdır.

Risk Faktörleri: Her ne kadar prostat kanserinin başlangıcında ve progresyonunda bilinen spesifik nedenler yoksa da hastalığın etyolojisinde hem genetik hemde çevresel faktörlerin rol oynadığına dair kanıtlar vardır.

Bazı ailelerde prostat kanserinin daha fazla görülmesi kalıtsal geçişin olabileceğini düşündürmektedir. Birinci derece akrabalarından birisinde prostat kanseri olan bir erkekte risk iki kat artarken, iki yada üçünde olduğunda risk 5-11 kat artmaktadır. Genetik analizler ailesel kümelenmenin nadir allelin otozomal dominant geçişi ile açıklanabileceğini göstermektedir.

Prostat kanserinin başlangıcı ve progresyonunda androjenler önemli bir etkidir. Prostat kanseri androjene duyarlı olup medikal ya da cerrahi kastrasyon sonrası geriler. Androjen düzeyleri ve prostat kanseri riskiyle ilgili yapılan prospektif çalışmalar sonucunda testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin, 5 alfa redüktaz aktivitesi ile prostat kanser riski arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir(30). Bununla birlikte hangi androjen ya da androjen metabolitlerinin yüksekliğinin prostat kanseri riskini arttırdığı halen bir tartışma konusudur.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (İBF-1) hem normal hem transforme prostat epitelyal hücrelerinde mitojenik ve antiapoptotik etkileri vardır. İBF-1 düzeyi en yüksek olan erkeklerde en düşük olan erkeklerle karşılaştırıldığında prostat kanseri riski 4.3 kat artmaktadır.

Prostat kanseri riski hem genetik hem çevresel faktörlerle ilgilidir. Yağdan zengin diyet hem invivo hem invitro ortamda prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Ayrıca yüksek kalsiyum düzeyide artmış prostat kanser riskiyle ilişkilidir. Domateste yüksek konsantrasyonda bulunan bir karetenoid olan likopen güçlü bir antioksidandır ve kanser

riskini azalttığı düşünülmektedir. Domates suyunun koruyucu etkisinin olmaması pişirmeyle likopenin biyoyararlanımının arttığını düşündürmektedir.

Antioksidan bir mineral olan selenyum da prostat kanserinden koruyucu etkiye sahiptir. Selenyum düzeyinin yüksek olması prostat kanseri gelişme riskini yaklaşık yarı yarıya azaltmaktadır.

Bir diğer antioksidan E vitamini (alfa tokoferol) hücre zarlarını serbest radikal hasarına karşı korur. E vitamininin prostat kanser hücrelerinde proapoptotik ve anti proliferatif olduğu bilinmektedir.

Prostat kanseri riski ile vazektomi arasındaki ilişki çözülebilmüş değildir. Vazektomi sonrası antisperm antikörlerin gelişmesi, seminal androjen konsantrasyonunun ve prostatik sekresyonların azalması prostat kanseri riskini arttırıcı faktörler olarak ileri sürülmektedir. Ancak bunlar kesin olarak ispatlanabilmiş değildir. Bir diğer olasılık vazektomi yapılan erkeklerin daha sık doktora gitmesi ve prostat kanser tanısının daha fazla konulabilmesidir.

Kilo ve boy gibi genetik faktörlerin yanı sıra seksüel aktivite, sigara ve alkol alımı gibi çevresel faktörler prostat kanseriyle ilişkili görünmektedir ancak bu faktörlerle prostat kanseri arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Seksüel aktivite prostatın enfeksiyöz ajanlara maruz kalmasına neden olur ve prostat kanseri riskini arttırır. Ağır alkol alımı östrojen üretimini arttırıp testosteron düzeyini düşürerek prostat kanser riskini azaltabilir.

KLİNİK BULGULAR

Son zamanlarda prostat kanserlerinin çoğu PSA düzeylerinin yükselmesi ve rektal muayenede tesadüfen saptanmış bir nodül sayesinde bulunmuştur. Başka bir tanı yöntemi de prostat hiperplazisi nedeniyle çıkartılan dokunun patolojik incelemesinde kanserin tesadüfen fark edilmesidir. Lokal olarak prostat kanseri nadiren semptomatiktir. Daha yaygın hastalık kendini mesane çıkım obstrüksiyonu semptomları, akut idrar retansiyonu, hematüri ve inkontinans şeklinde gösterebilir.

Kemik metastazı olan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak bazen kemik ağrıları, spinal kord kompresyonuna bağlı nörolojik semptomlar veya patolojik kırık ile kendini gösterebilir.

Prostat kanseri tanısında rektal muayene oldukça önemlidir. Bu nedenle rektal muayenede saptanan herhangi bir düzensiz, fiks veya sert nodülden biyopsi alınmalıdır.

Prostat kanserinin sık görülmeyen belirtileri hematüri, obstrüktif üropati bulguları, spinal kord baskılanmasına bağlı nörolojik semptomlar veya patolojik fraktürlerdir. Bu belirtilerin çoğu metastatik hastalıkta görülür.

TANI

Prostat kanseri tanısı iğne biyopsisi ile konur. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, PSA düzeyi yüksek olsun ya da olmasın rektal muayenesi patolojik olan ve 10 yıldan daha uzun yaşam beklentisi olan kişilerde kesinlikle endikedir. Ayrıca PSA düzeyi yüksek hastalarda rektal muayene normal bile olsa PSA'yı yükselten diğer ihtimaller mümkün olduğunca ekarte edildikten sonra prostat biyopsisi endikedir. En sık kullanılan teknik otomatik bir düzenele biyopsi almaktır. Ultrasonografi kılavuzluğunda prostattan 8-12 kadran yapılan sistematik biyopsi kanserin evre ve grade'ini belirlemede yardımcı olacak en doğru bilgileri sağlar.

Prostat biyopsisi güvenli bir yöntemdir. Bununla birlikte hastaların %64 - %78'inde en az 1 minör komplikasyon görülür. En ciddi komplikasyon bakteriyel sepsisdir. Mortalite ve morbiditeyi engellemenin anahtarı profilaksi ve erken tanıdır. En sık rastlanan komplikasyon ise kanama, özellikle hematüridir. Enfeksiyöz komplikasyonlar kadar hayatı tehdit eden bir durum olmamakla birlikte, hasta için oldukça tedirgin edicidir. Hastaların %1-%2 kadarında üriner retansiyon görülebilir ve sıklıkla üretral kataterizasyonla düzelebilir. Anksiyete ve rahatsızlık nedeniyle vazovagal reaksiyon gelişebilir. Kan basıncında düşme, terleme ve bradikardi görülebilir.

Tablo I: Prostat kanserinin evrelendirmesi (2002 TNM sınıflaması)

Primer tümör (T)	Lenf nodülleri (N)	Uzak metastaz (M)
Tx :Primer tümör değerlendirilemiyor	Nx :Bölgesel lenf nodu metastazı	Mx : Uzak metastaz değerlendirilemiyor
T0 :Primer tümöre ait belirti yok	değerlendirilemiyor	M0 :Uzak metastaz yok
T1 :Klinik olarak belirlenememiş tümör	N0 :Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok	M1 :Uzak metastaz var
T1a :Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümör olması	N1 :Bölgesel lenf nodüllerinde <2cm ve tek metastaz var	M1a: Bölgesel olmayan lenf nodüllerine metastaz
T1b :Rezeke edilen tümörün %5'inden fazlasında tümör olması	N2 :2-5 cm çapında ve çok sayıda lenf nodu metastazı var	M1b: Kemik metastazı
T1c :PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopside tesbit edilen tümör	N3 :>5 lenf nodu metastazı var	M1c: Diğer bölgelere metastaz
T2 :Tümör prostata lokalizedir		
T2a :Bir lobun yarısına veya daha azına lokalizedir		
T2b :Bir lobun yarısından fazlasını işgal etmiştir		
T2c :Her iki lobu tutmuştur		
T3 :tümör prostat kapsülüne yayılmıştır		
T3a :Tek taraflı ekstrakapsüler yayılım vardır		
T3b :İki taraflı ekstrakapsüler yayılım vardır		
T3c :Vezikülo seminalise yayılım vardır		
T4 :Vezikulo seminalise ek olarak çevre dokulara yayılmıştır		
T4a :Mesane boynu, dış sfinkter veya rektuma yayılım		
T4b :Levator kasına yayılmış, pelvis duvarına fiks		

AYIRICI TANI

Pek çok hastalıkta prostatın rektal muayene bulguları normal olmayabilir. Prostat kanserlerinin yaklaşık %25'inde PSA normaldir. Fizik muayenesi ve PSA değeri normal olmayan hastaların biyopsilerinde malignite görülme olasılığı %33-50 arasındadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH), kronik enflamasyon ve prostatit, prostat tüberkülozu, daha önce geçirilmiş biyopsiler, prostat kistleri ve taşları prostatik nodüllere neden olabilir. Hasta öyküsü ve fizik muayenedeki ipuçları başka bir hastalığı gösterebilir.

Tüberküloz, daha önce geçirilmiş pulmoner tüberküloz öyküsü, ateş ve steril piyüri öyküsü verebilir. Prostatik tutulumla beraber epididim lezyonları da sık görülür. Prostatitte sıklıkla uzun bir öykü söz konusudur. İdrar ve prostat salgıları anormal yoğunlukta lökosit içerebilir. Tüm bu olgularda tanı biyopsi ve histolojik inceleme ile konur.

Hematüri ve mesane çıkımı obstrüktif semptomları gösteren hastalar BPH, mesane ve böbrek hastalığı gibi hematüri ve obstrüksiyonun diğer olası nedenleri açısından değerlendirilmelidir. Kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve vertebra çökmesine sekonder spinal kord kompresyonu gösteren hastalar prostat kanserini ekarte etmek için PSA tayini yaptırmalı ve rektal muayeneden geçmelidir.

LOKAL İNVAZİV PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

RADİKAL PROSTATEKTOMİ

50 yaş ve üzerinde yapılan otopsilerde klinik bulgusu olmadığı halde prostat adenokarsinoma sıklığı yaklaşık %30'dur. Günümüzde yaşam süresince klinik bulgu veren prostat kanseri gelişme riski %16 civarındadır.

PSA yüksekliğine dayanarak tanınan prostat kanserleri radikal prostatektomiden palpabl tümörlere oranla daha fazla yararlanırlar.

Radikal prostatektomi sonrası hastalıksız yaşam bazı klinik prognostik faktörlere bağlıdır. Bunlar; klinik evre, gleason skoru ve serum PSA düzeyidir. Klinik evresi T1-T2 olan 1000 hastanın radikal prostatektomi sonrası 1-170 ay (ortalama 53 ay) lık takiplerinde; klinik evre arttıkça rekürrens riskinin arttığı görülmüştür (28).

Patolojik incelemede tümör ne kadar az diferansiye ise rekürrens riski o kadar artmaktadır.

Preoperatif serum PSA değerleri radikal prostatektomi sonrası progresyon riskinin güçlü bir belirleyicisidir.

Cerrahi teknik radikal prostatektomi sonrası uzun dönem sonuçları önemli oranda belirler. Cerrahinin başarılı olabilmesi için tümörün tümüyle çıkarılması gerekmektedir. Eğer tümör rezeksiyon sınırlarına uzanıyorsa rekürrens riski takibin her yılı için 2-4 kat artar. Pozitif sınırları azaltmanın anahtar noktaları; prostat apeksi, özellikle apeksin posteriorda distal uzanımı çevresinde geniş diseksiyon, Denonvillier fasiyasının posterior tabakasının altında derin diseksiyon, nörovasküler bundle'ın tümüyle ya da kısmen selektif rezeksiyonu, mesane boynunun proksimalde prostat ve prostatik üretradan uzaktan ayrılmasıdır.

Lokal invaziv prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi rutin bir tedavi seçeneği değildir. Bu hastalarda primer tümörün tümüyle çıkarılamaması riski ve yüksek lenf nodu metastazı oranı nedeniyle cerrahi tedavi geniş kabul bulmamaktadır. Lokal invaziv kanserlerde prognoz kötüdür çünkü hastaların çoğunun gizli metastazları vardır. Tümör lateral sulkuslara ya da seminal veziküllere palpabl olarak ilerlediye lenf nodu metastazı %30- %50 oranında mevcuttur. Dikkatlice seçilmiş küçük T3 kanserlerde bile seminal vezikül invazyonu %67 ve lenf nodu metastazı %20 sıklıkta görülmektedir (31). Radikal prostatektomi yapılmış lokal invaziv prostat kanserli hastalarda neoadjuvan androjen supresyonu uzun dönem rekürrens oranını değiştirmez.

Radikal prostatektomide geç dönem komplikasyonları, anastomoz darlığı, üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur.

Daha önce uygulanmış transüretal rezeksiyon, intraoperatif fazla kan kaybı ve anastomoz bölgesinde üriner ekstravazasyon darlık gelişmesine neden olabilir. Minimal darlıklarda basit dilatasyon genellikle etkilidir. Anastomoz darlıklarının çoğunda yeterli idrar akımının sağlanabilmesi için soğuk bacak insizyonu ve/veya periyodik dilatasyon gereklidir.

Radikal prostatektomi sonrası üriner inkontinans halen en rahatsız edici komplikasyonlardan biridir. Kontinansın geri kazanılmasında etkili faktörler nörovasküler bundle'ların korunması, genç yaş, anastomoz tekniği ve anastomoz darlığının olmamasıdır. Cerrahi sonrası kontinansın gelişmesi sıklıkla 1 yılda tamamlanmakla beraber 2 yıla kadar uzayabilir.

Radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonların dönmesi hastanın yaşı, cerrahi öncesi erektil fonksiyon durumu ve nörovasküler bundle'ların korunması ile ilişkilidir. Cerrahi teknikteki farklılıklar erektil fonksiyonların geri kazanılmasında oldukça önemli farklılıklar yaratmaktadır.

RADYOTERAPİ

Prostat adenokarsinomunun radyoterapötik tedavisinde 1980'lerin başından itibaren iki büyük gelişme yaşanmıştır. İlk gelişme pelvisin derinlikleri içerisine yüksek doz radyasyon bırakabilecek ve aynı zamanda anterior rektal duvara, prostatik üretraya, femoral başlara, mesane boynuna verildiğinde normal doku toleransına zarar vermeyecek kapasitede çizgisel hızlandırılmış uygun tekniklerin geliştirilmesi olmuştur. İkinci gelişme ise radyoaktif kaynağın prostat bezi içerisine yerleştirilmesi esnasında kullanılabilecek görüntülü kılavuz tekniklerinin keşfidir. Bu iki gelişme, gastrointestinal toksisite de azalma ve kanser kontrolünde ilerleme sağlamıştır(16).

Foton ışını linear akseleratör'den oluşturulmakta ve fiziksel özelliği sayesinde derinlere ulaşıp normal dokuyu ayırt etmektedir. Işının enerjisi arttıkça, ışın sitosidal etkisini kaybetmeden derinlere ulaşabilmektedir. Sayıca çok ve uygun alanların kullanımı, rektumun yüksek doz radyasyona maruz kalmasını önleyerek, radyasyon prostatiti oluşma oranının azalmasına yol açmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi'nin (BT) kullanılmaya başlanmasıyla, prostatın kemik pelvis içinde yerini tespit etmek için direkt bir yöntem geliştirilmiş ve radyasyonun fiziksel ve biyolojik bitim noktalarındaki optimizasyonu mümkün olmuştur.

Üç boyutlu, uygun tabanlı, yüksek enerjili radyasyon ışını ve prostat bezi içerisine sürekli radyoaktif kaynak yerleşimini içeren brakiterapi prostat adenokarsinomunun radyoterapötik tedavisini oluşturur(28).

1990'lı yıllarda üç boyutlu tümör görüntülenmesi ve tedavi planlaması devri başladı. Radyasyon ışınları tedavi hedefinin şekline uyum sağladığı için sonuç kabaca konformal RT olarak tanımlanabilir . Konformal radyasyon uygulaması için özel donanım, yazılım ve eğitim gerekmektedir. Konformal prostat radyoterapisinin amaçlarından birisi, rektum ve mesane gibi kanserli bölgelerin çevresindeki normal dokulara verilen radyasyonun dozunun azaltmak ve aynı anda prostata verilen radyasyon dozunu artırmaktır (32).

TABLO II Radyasyon tedavisi alan hastalarda yan etki

Merkezler	Hasta Sayısı ve RT Tekniği	Orta ve Ciddi İntestinal Komplikasyonların Oranı	Orta ve Ciddi Genitoüriner Komplikasyonların Oranı
Medical College of Wisconsin	1020 Nonkonformal	3.3	7.7
Memorial Sloan- Kettering	743 Konformal 64.8–81 Gy	11.8	13
Fox Chase Cancer Center	616 Konformal 68–75 Gy	2.7	3.2
Joint Center for Radiation Therapy	354 Nonkonformal 66 Gy	2.6	4
University of Michigan Medical Center	721 Konformal 59.4–80.4 Gy	3	N/S
University Hospital Rotterdam	266 66 Gy konformal v. 66 Gy konvansiyonel	19 32	
Royal Marsden Hospital	225 64 Gy konformal v. 64 Gy konvansiyonel	5 15	20 23

Brakiterapinin teorik olarak avantajı çok hızlı doz düşümünden (birkaç milimetre) kaynaklanan fiziksel özelliği olup, bu özellik palladyum 103 ve iyot 125 için sırası ile 21keV ve 28 keV gibi çok düşük enerjili radyoaktif kaynakların kullanılabilmesidir. Bu hızlı düşüşle birlikte bu kaynakların yerleştiği prostat bezinin içerisinde tümör içeren bölgelerin dozaj altı kalmaması kesin olarak milimetrik ölçülerle sağlanabilmektedir.

Yoğunluğu düzenlenmiş RT (YDRT), son derece gelişmiş yazılım, uzmanlaşmış personel ve doğrusal hızlandırıcılar için yapılan donanım ayarlamaları ile konformal RT'nin heyecan verici bir şeklidir. Karmaşık olmasından dolayı günümüzde sadece az sayıda radyasyon merkezinde kullanılmaktadır, fakat zamanla popülerlik ve yaygınlık açısından konformal terapinin yerini alabilir(28).

Prostatın radyasyona duyarlı mesane, rektum, nörovasküler demet ve penisin erektil dokularına yakınlığı her zaman bir endişe konusu olmuştur. Eksternal-ışın radyasyonuna maruz kalan hastalar gastrointestinal, genitoüriner, ve seksüel yan etkiler riski altındadır. Yan etkileri yaşayan hastaların yüzdesi ve bu yan etkilerin ciddilik derecesi, kullanılan hastalık ölçeğine ve değerlendirmenin hekim veya hasta kaynaklı olmasına göre seriden seriye değişmektedir (Tablo II) (33,34).

Konformal RT'nin faydalarının en önemlisi gastrointestinal ve genitoüriner yan etkilerin düşük oranda gözlenmesidir. Konformal RT'den sonraki seksüel fonksiyon bozukluğu, radikal prostatektomi sonrasında tersine, zamanla yavaş yavaş artar. Radyoterapi sonrası çoğunlukla cinsel gücünü kaybetmeyenler, tedaviden önce iyi seksüel fonksiyonu olanlar ve az veya hiç komorbid hastalığı olmayanlar ile androjen terapisi görmeyen erkeklerdir.

Geleneksel radyasyon uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında konformal radyasyon uygulanan hastalar daha yüksek dozlarla güvenli bir şekilde tedavi edilebilirler. Bu hastalarda daha az komplikasyon ortaya çıkmakta ve tedaviden sonraki ilk 5 yıl boyunca tümörün tekrar etme riski daha düşük olmaktadır. Konformal radyasyon, tek enstitülü retrospektif yeniden incelemeler ve prospektif randomize denemelerin ortaya koyduğu faydalar sayesinde, diğer terapilerin değerlendirilmesinde kullanılan bir standart yöntem haline gelmiştir.

LOKAL HASTALIKTA TEDAVİ ÖNCESİ RİSK FAKTÖRLERİ

Tedavi öncesi faktörler PSA düzeyi, biyopsi gleason grade'i ve 1992 Amerika Birleşik Kanser Evreleme Komisyonu'nun (AJCC) klinik evresini içermektedir. Bu üç faktörün birleştirilmesi klinik lokalize hastalıklı RT gören hastalar için üç risk gurubunun oluşturulmasına yol açmıştır. Bu üç risk gurubu şunlardır:

Düşük risk gurubu:

- I) T1c- T2a
- II) PSA düzeyi 10 ng/mL veya altı
- III) Biyopsi gleason grade'i 6 ve altı olanlar ,

Bu grupta 5 yıllık PSA yüksekliği olmaksızın sağ kalım % 85'in üzerinde görülür.

Orta risk gurubu:

- I) T2b
- II) PSA'sı 10 ng/mL'nin üzerinde 20 ng/mL'nin altında
- III)Biyopsi gleason grade'i 7 olanlar,

Bu grupta 5 yıllık PSA yüksekliği olmaksızın sağ kalım yaklaşık % 50 düzeyindedir.

Yüksek risk gurubu:

- I) T2c
- II) PSA'sı 20 ng/mL'nin üzerinde
- III) Biyopsi gleason grade'i 8 ve üzerinde olanlar.

Bu grupta 5 yıllık PSA yüksekliği olmaksızın sağ kalım yaklaşık %33 olarak görülür.

Prostat kanseri içeren prostat biyopsilerinin oranı, ölçülebilir PSA veya klinik olarak palpe edilebilen prostat kanserli tüm hastalar için halen kullanılabilir bilgiler içermektedir. Pozitif biyopsilerin oranı, pozitif numunelerin sayısının örneklenen toplam numune sayısına bölünmesi ile elde edilmektedir. Pozitif prostat biyopsilerin oranı X 100 (pozitif biyopsilerin yüzdesi) ile elde edilen oranın; RT sonrası patolojik sonuçlarını araştıran çalışmalar, tümör volümünün belirlenmesi (35), ekstrakapsüler yayılım (36,37), seminal vezikül invazyonu (38), lenf nodu tutulumu (39) radikal prostatektomi materyalinde gleason derece 4 ve 5'in oranının (40) öngörülmesinde bu oranın klinik bir belirleyici olarak rol oynadığını öne

sürmektedirler. Pozitif prostat biyopsilerinin oranının prognostik faktörlerin düzenlenmesinden sonra postoperatif PSA başarısızlığına kadar geçen sürenin öngörülmesinde bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (41). Pozitif prostat biyopsilerinin oranının aynı zamanda eksternal ışınlı RT sonrası PSA kontrolünün tayininde bilinen prognostik faktörlere ek bilgiler verdiği gösterilmiştir. Amerika Terapotik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (ASTRO), RT'den 5 yıl sonra düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sırası ile % 91, % 62, %43 oranında PSA kontrolünün devam ettiğini bildirmiştir(28). Bu nedenle pozitif prostat biyopsilerinin oranı; PSA düzeyi, biyopsi gleason grade'i ve 1992 AJCC klinik evresi ile birlikte yeni tespit edilmiş ve klinik lokalize prostat kanserli hastaların RT tedavisi sonrası PSA gidişini belirlemede değerli bir parametre olduğu görülmektedir.

TEDAVİ SONRASI PROGNOSTİK FAKTÖRLER

En düşük PSA değeri

Tedavi öncesi PSA'nın bağımsız prognostik değeri iyi tespit edilmiştir. Bununla birlikte prostat kanseri için RT sonrası normal kabul edilen veya arzu edilen PSA değerinin belirlenmesi problem olarak görülmektedir. Radikal prostatektomi sonrası olanın tersine, RT ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastanın halen prostat bezi bulunmakta ve bu nedenle PSA'nın ölçülemez düzeye düşmesi beklenmemektedir. Bununla birlikte, başarılı RT sonrası kabul edilebilir PSA düzeyi aynı yaş gurubunda radyasyona maruz kalmamış topluluğa nazaran belirgin bir şekilde düşük seviyededir. Bunun nedeni RT sonrası normal prostat doku histolojisinin belirgin atrofi göstermesi ve kanser içermeyen asini sayı ve boyutunda küçülmenin gözlenmesidir (42). Normal prostatik epitelin ablasyonu doza bağlıdır. Eksternal ışınlı radyasyon ve brakiterapi kombinasyonu ile oluşturulan yüksek doz RT'nin prostat içerisine verilmesinin PSA'nın en düşük düzeyini düşürdüğü, bunun % 68 oranında 0,2 ng/mL ve altı gibi çok düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (43). Her ne kadar daha yüksek PSA değerleri hastalıksız sağ kalım süresini kısaltsa da, kür sağlamak için tüm normal prostat epitelinin ablasyonunun önemli olmadığı düşünülmektedir. Beş yıllık biyokimyasal başarı oranı en düşük değeri 0.5 ng/ml ve altı olanlar için % 80 ile % 90 oranında değişmektedir(44). Bu oranlar, PSA'sı 0.6 ile 1 ng/ml arası olanlar ile en düşük PSA düzeyi 1 ng/mL üzerinde olan ve büyük çoğunluğu oluşturan grup (% 63 ile %100 arası) için ise %29 ile %60 arasında 5 yıllık biyokimyasal başarı oranları gösterilmiştir. Her ne kadar istenilen en düşük PSA

düzeyi 0.5 ng/mL'nin altı olsa da bu değer mutlak değildir. PSA düzeyi 1 ng/mL üzerinde olanlarda tedavinin başarısız olabileceği düşünülebilir ancak bu hastaların 1/3'ünde rekürrens görülmediği bazı serilerde bildirilmiştir (28).

1996 ASTRO Uzlaşma Konferansı (Cox, 1997) RT sonrası biyokimyasal başarısızlıktan arınma tanımının standardizasyonu üzerinde çalıştı. Başarılı tedaviyi tanımlayacak en düşük PSA değerine ulaşıldıktan sonra, bu değer sabit kalması dışında tanım bulunamadığı açıktır. Panel geçerli biyokimyasal başarısızlığı PSA'da 3 uygun artış olarak tanımlamış, RT sonrası ilk 2 yıl 3 ile 4 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir PSA'ya bakılmasını önermiştir. Hastanın biyokimyasal başarısızlık kriterlerine uymasının müdahale edilmesi gerektiği anlamına gelmeyeceği vurgulanmalıdır.

Neoadjuvan androjen supresyon tedavisi almayan hastalarda RT'nin tamamlanmasından sonra PSA'daki düşüş daha yavaş seyretmektedir. En düşük değere ulaşma süresinin, hastalıksız geçen yaşam süresi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ortalama en düşük düzeye ulaşma süresi, hastalıksız kalanlarda 22 ile 33 ay arasındadır. Uzak nüks ile tedavi başarısızlığı durumunda en düşük düzeye ulaşma süresi daha kısa olup 10-12 aydır ve lokal yetersizliklerde ise bu süre 17-20 aydır(45,46). 5 yıllık izlemde 12 aydan daha kısa sürede en düşük PSA düzeyine ulaşanların, 12 aydan daha uzun sürede en düşük düzeye ulaşanlara göre % 25 oranında daha fazla uzak metastaz oluşturduklarını rapor edilmiştir ($p<0,001$) (47). 36 ay ve daha uzun sürede en düşük PSA düzeylerine ulaşanların 12 ay ve daha kısa sürede ulaşanlarla kıyaslandığında % 30 oranında daha fazla hastalıksız kaldıklarını ortaya koyulmuştur. PSA'daki yavaş düşüş ve PSA'nın ölçülemez düzeye uzun sürede ulaşması cerrahi ve kriyoterapi gibi diğer ablatif tedavilerin aksine RT'nin hızlı hücre ölümüne yol açmadığı gerçeğine dayanmaktadır (48).

PSA'nın en düşük düzeye ulaştığı seviyenin başarısızlığın tipini gösterdiği öne sürülmüştür(TabloIII). Eksternal ışınli radyoterapi ile tedavi edilen hasta serilerinin bir çoğunda hastalıksız ölçülemez düzey ile başarısızlık düzeyi arası ortalama PSA değeri 0.4 ile 0,5 ng/mL arasında seyretmekte, bu değer lokal başarısızlık durumlarında 2 ile 3ng/mL, uzak başarısızlık durumlarında ise 5 ile 10 ng/mL arasında yer almaktadır (43,46). En düşük PSA düzeyine ulaşıldıktan sonraki iki katına çıkma süresi başarısızlığın tipi ile ilişkilidir.Uzak başarısızlıklarda 3 ile 6 ay gibi kısa PSA iki katına çıkma süresine rastlanırken, lokal başarısızlıklarda bu süre 11 ile 13 ay sürmektedir (49,50).

Tablo III: PSA'nın en düşük seviyesi, en düşük seviyeye kadar geçen süre ve PSA ikiye katlanma zamanına göre başarısızlık paterni.

Patern	PSA'nın En Düşük Seviyesi	En Düşük Seviyeye Kadar Geçen Süre	PSA İkiye Katlanma Zamanı
Hastalıksız	0.4–0.5 ng/mL	22–33 ay	NA
Local nüks	2–3 ng/mL	10–12 ay	11–13 ay
Uzak hastalık	5–10 ng/mL	17–20 ay	3–6 ay

Neoadjuvan androjen yoksunluğu tedavisi çoğunlukla RT öncesi özellikle lokal ilerlemiş veya yüksek riskli hastalarda kullanılmaktadır. Bu durumda RT tedavisine genellikle PSA ölçülemez düzeye ulaştığı zaman başlanır. Eğer PSA ölçülemez düzeyde kalırsa gerçek bir en düşük düzey veya bu düzeye ulaşma tespiti ve bu nedenle RT ye cevap olarak serum PSA düzeyinin belirleyici olarak kullanımı imkansız hale gelecektir. RT'nin başlayacağı zaman hormonal tedavi kesilirse serum testosteronundaki hızlı yükselme RT sonrası birkaç ay için PSA'yı yükseltecektir. RT nin etkisi görülmeğe başladığı zaman PSA bir kez daha düşecektir. Bu konu üzerinde randomize çalışmalardan oluşan bilgiler tam olarak oluşmasa da bu ikinci en düşük PSA düzeyinin neoadjuvan hormonal tedavinin yokluğunda oluşan en düşük düzey ile benzer prognostik değer taşıdığı bilinmektedir. ASTRO'nun biyokimyasal başarısızlık tanımına bağlı kalarak 3 ile 4 ay ara ile 3 PSA artışı bu fenomen için geçerli olup, yanlış, "RT başarısız hasta" tanımlamasını önleyici yeterli sürenin geçmesine izin vermektedir(28).

En düşük serum PSA düzeyi yaygın olarak tedavi etkinliğini belirlemede önemli olduğu kabul edilse de RT sonrası prostat biyopsilerinin RT'nin lokal etkinliğini değerlendirmede daha anlamlı olabileceği düşünülmektedir. Ne yazık ki bu durum karmaşık gözükmemektedir. Her ne kadar kontrolsüz lokal tümör sonuçta yüksek oranda metastatik hastalık ve prostat kanserinden ölümle birlikte görülse de progresyon çok yavaş olabilir. Bazı erkeklerin biyopsi ile kanıtlanmış rezidü tümörle, hiçbir progresyon belirtisi olmaksızın uzun yıllar yaşadığı rapor edilmiştir (51). Radyoterapi sonrası biyopsi için uygun süre 30 ile 36 ay arasındadır. RT sonrası ardışık sistemik biyopsilerle izlenen 498 erkekten oluşan bir seride 12 ile 18 ay sonra alınan biyopsilerde rezidü tümör görülen hastaların % 30'unda RT'den ortalama 30 ay sonra tümörün temizlendiği gösterilmiştir. Bu hastalarda % 19 oranında yanlış negatif sonuç elde

etmişlerdir. RT sonrası prostat biyopsileri zamanlama, yorumlama ve yanlış örnekleme gibi bir çok problemle yüklü olsa da lokal ve sistemik başarısızlıkların tespitine yardım etmektedir. (46).

BRAKİTERAPİ

Brakiterapi (“kapalı” tedavi) radyoaktif kaynakların tedavi amaçlı olarak tümörlerin içine veya yakınına yerleştirilmesidir. 20. yüzyılın başlarında X ışınlarının ve radyumun saflaştırılmasının keşfi bu tür tedavinin geliştirilmesini sağlamıştır. Pasteau, radyum içeren iğnelerin üretradan prostata geçici olarak yerleştirilmesini tarif etmiştir. 1920’li yıllarda Johns Hopkins Hastanesi’nde Young ve meslektaşları Amerika’da radyum iğnelerini prostat içine ilk kez transperineal olarak yerleştirdiler. Bunu takiben 1950’li yıllarda Iowa Üniversitesi’nde. Flocks radyoaktif altın (Au 198) çekirdekleri kullanarak kalıcı brakiterapiyi gerçekleştirmiştir (28).

Bu uygulama da, hasta; transperineal yaklaşıma en uygun şekilde, yani yüksek litotomi pozisyonunda yatırılır. Daha sonra bir endorektal ultrason probu yerleştirilir ve bir kılavuz alet kullanılarak çerçeve veya sabitleyiciye yapıştırılır. Daha önceden delinmiş paralel delikler içeren bir şablon kılavuza takılır. Böylece prosedür boyunca prostatın doğru ve yeniden türetilebilecek şekilde görüntülenmesi sağlanır. Şablon modeli ayrıca ultrason aletindeki bilgisayar yazılımı kullanılarak ultrason görüntüsü ile de uygulanabilir. 17 veya 18 gauge iğneler şablondan prostatın içine sokulur. İğnenin pozisyonu transvers ya da parasagittal görüntüleme kullanılarak doğrulanır. Radyoaktif izotop içeren metalik çekirdekler iğne çekilirken yerleştirilir (28).

LOKAL İNVAZİV PROSTAT KANSERİ

Lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri olan hastaların sonuçlarını iyileştirmek için kullanılan stratejiler arasında, RT ile birlikte kullanılan hormonal manipulasyon sadece standart doz radyasyon tedavisi sonuçları ile kıyaslandığında daima tedavi sonucunda bir iyileşme sağlamıştır (52).

En son çalışmalara göre neoadjuvan androjen supresyon tedavisinin eklendiği ve eklenmediği durumlarda lokal başarısızlık oranlarında %49’a karşılık %37, uzak metastaz oranlarında %48’e karşılık %34, hastalıktan arınma oranlarında %23’e karşılık %3 ve nüksten arınma

oranlarında %23'a karşılık %8 oranları elde edilmiştir. Bu sonuçlardaki anlamlı farklara rağmen toplam sağ kalım oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Şu anda 8 yıllık izlemde bu oran %43'e karşılık %51'dir. Fakat hayatta kalma eğrilerinin değiştiği ve daha uzun izlem sürelerinde önemli bir farkın ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (52).

RT'nin başlangıcında uygulanmaya başlanan 3 yıllık goserelin alan hastalarda sağ kalım açısından genel bir avantaj görüldüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların çoğu T3 hastalık evresindeyken, diğerleri ise yüksek grade'li tümöre sahiptiler. Radyasyon ve goserelin tedavisi ile sadece radyasyon tedavisi karşılaştırıldığında istatistiksel 5 yıllık genel sağ kalım %79'a karşılık % 62, hastalıksız sağ kalım % 85'e karşılık % 48, ve lokal kontrol % 97'ye karşılık % 79 olmuştur (53,54).

RT ile birlikte androjen supresyonunun uygun türü, zamanlaması ve süresinin tanımlanması gerekmektedir. RTOG 92-02'de T2c –T4, N0-1, M0 evresinde olan hastalar 4 aylık maksimal androjen süpresyon tedavisi ve 2 ay sonra radyasyon tedavisi veya aynı gruba ek 2 yıl goserelin verilerek randomize edildiler. RTOG 85-31'e benzer olarak, alt grup analizi Gleason grade 8-10 tümörlü hastalarda genel sağ kalımda (% 80'e karşılık % 69) ve hastalığa özel sağ kalımda (%90'a karşılık % 78) önemli gelişmeler göstermiştir.

Hormonal tedavinin zamanlaması ve radyasyo+n alanının büyüklüğünün etkisi, 4 aylık neoadjuvan veya adjuvan maksimal androjen supresyonu ile birlikte uygulanan tüm pelvis ve küçük alan radyasyonunu karşılaştıran dört kollu bir çalışma olan RTOG 94-13 ile incelenmektedir. Seçilen hastalar, % 15'ten fazla pozitif lenf nodülü beklenenler ile ters risk faktörlerine sahiptiler. Bu çalışma istenilen hedeflere ulaştığı için şu anda bitmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ileride hormonal tedavinin lokal olarak ilerlemiş prostat kanserindeki rolünü daha iyi açıklayacaktır (28).

LENF NODU POZİTİF HASTALIK İÇİN RADYASYON TERAPİSİ

Lenf nodülü tutulumu tespit edilen hastaların uygun tedavisinin tanımlanması gerekmektedir. Lenf nodülü diseke edildiğinde nodal metastazı da olduğu belirlenen hastalarda hemen ve daha sonra uygulanan androjen supresyon tedavisinin karşılaştırıldığı randomize çalışmada elde edilen sağ kalım avantajı ile ilgili bulgular, bu şartlarda hormonal manipülasyonun önemini ortaya koymuştur (55). Androjen yoksunluğuna ek olarak radyasyon uygulanmasının

faıdası randomize bir çalışmada incelenmemiştir ve faydalar hastalığın lenf nodülü diseksiyonundan sonra mikroskopik değerlendirme ile mi yoksa büyük lenfadenopatinin bulunması ile mi belirlendiğine bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir.

İki tane tek enstitülü çalışma androjen supresyon ve radyasyon kombinasyonunun faydalı olduğunu göstermiştir (56).

PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİ

Klinik açıdan prostat kanserlerinin çoğunluğu en azından balanı döneminde endokrin bağımlı tümörlerdir. Prostat kanserinde hem hormon bağımlı hem de hormon bağımsız hücre toplulukları birlikte bulunur. Hormon bağımsız hücre topluluklarını varlığı nedeniyle, endokrin tedavi ile prostat kanserinin yok edilmesi mümkün görünmemektedir.

İnsan prostat kanserinin endokrin tedavisi Huggins ve Hodges'ın (1941) alışmaları ile başlamıştır. Bu yazarlar kastrasyon veya dietil stilbesterol (DES) kullanımının prostat kanseri semptomlarında iyileşme sağladığı ve bu etkinin serumda yükselmiş alkale fosfataz seviyesindeki düşme ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Köpek prostatının endokrin bağımlılığı üzerindeki bu sistematik araştırma sonuçları ve dikkatlice planlanan morfolojik alışmalar Nobel dl ile ödüllendirilmiştir (57).

Erkeklerdeki androjenin başlıca kaynağı testislerde yerleşik Leydig hücreleridir. Testislerden dolaşımdaki ana androjen olan testosteron miktarı yaklaşık 6.6 mg/gün kadar olup erişkinlerde serumda 5.72 ± 1.35 ng/mL (19.8 ± 4.7 nmol/L) seviyesine tekabül eder. Kastrasyondan sonra, serum testosteronu orijinal değerinin %5-%10una düşer. Kalan testosteron, testosteron veya prostat düzeyinde en potent androjen olan 5 α -dihidrotestosteron (DHT)ye metabolize olabilen adrenal androjenlerden üretilir. DHT, tip 1 ve tip 2 5 α -redüktaz aracılığıyla testosteronun 5 α redüksiyona uğramasından üretilir. Androjenlerin biyolojik aktiviteleri yapıları ve anrojen reseptörüne (AR) affinitelerince belirlenir, DHTnin AR affinitesi testosteronunkinden yaklaşık 7 kat daha fazladır. Adrenal androjenler göreceli olarak zayıf olmalarına karşılık prostatta veya bunun dışındaki dokularda mevcut 17 β -hidroksisteroid –dehidrogenaz ve 5 α -redüktaz enzimleri aracılığıyla DHTa metabolize edilebilirler.

Adrenal androjenler adrenal korteksteki zona fasikülata ve zona retiklariste üretilirler. Ana adrenal androjenler androstenedion ve dehidroepiandrosterondur. Adrenal androjenler dolaşımda albumine bağlanırken testosteron ve DHT steroid hormon bağlayıcı proteine

bağlanırlar, sadece serbest androjenler androjenik etki gösterebilirler. Leydig hücrelerindeki ve adrenaldeki androjen üretimi luteinizan hormon (LH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığıyla pitüiter kontrol altındadır.

Anrojenlerin hedef hücredeki etkileri AR aracılığıyla olur. Steroid-androjen reseptör kompleksi belirli DNA bölgelerine bağlanarak transkripsiyonun başlamasına yol açarlar. AR bağlanması olmadan, steroid hormonlar biyolojik etkilerini ortaya çıkartamazlar.

PSA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ VE CEVAP KRİTERLERİ

Prostat kanserinde marker olarak PSA'nın rolü karşımıza çıkmaktadır. Prostat kanserinin erken tanısında önemli bir araç olmasına ilaveten, PSA metastatik hastalık tanısı koymakta veya ekarte etmekte değerlidir. Endokrin tedavi veya diğer tedaviler altındaki ilerlemiş hastalıkta cevabı ve progresyonu tahmin etmeye yarar. Her ilaç veya tedavide tümörün kütleli cevabından ayrı olarak izole PSA cevabında hastalığın takip kriterlerindendir (58,59).

Tanı anında PSA tek başına veya farklılaşma derecesi ve testosteron kategorisi gibi parametrelerle birlikte kemik veya lenf nodu metastazlarının varlığı veya yokluğunu tahmin etmede kullanılabilir (59,60,61). İlk çalışmalarda PSA 20 ng/mLden düşük ise kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografilerin nadiren (%2-3) pozitif olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, PSA 4-20 arasındaki hastaların %5-12sinde pozitif kemik sintigrafisi veya pozitif bilgisayarlı tomografi elde edilmiştir. Eğer tanı anında PSA 50 ng/mL üzerinde ise pozitif kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi elde etme ihtimalleri sırasıyla%38 ve %36 olur. PSA değerleri 20-50 ng/mL aralığındayken sonuçlar aradadır. Tüm alt gruplarda Gleason derecelendirmesi en kuvvetli tahmin ettiricidir. Güvenlik aralıkları verilmiştir ve tahmin edilebileceği gibi relatif olarak geniştir. Bu bulgu klinik kullanımı bariz olarak sınırlar. Kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografinin yeni tanı konmuş hastalarda ve PSA 20 ng/mLden yüksekse veya PSA 10 ng/mL ancak biyopsi Gleason derecesi 8-10 arasında ise istenmesi gerektiğini tavsiye edilmektedir (62).

İlerlemiş hastalığı olanlarda tanı anındaki PSA değeri progresyon zamanı ve sağkalımın kuvvetli bir tahmin ettiricisi değildir. (63,64,65). Bir EORTC çalışmasında ise sadece aşırı yüksek PSA seviyesi olanların (300 ng/mLden fazla) sağ kalım oranlarının önemli olarak kısaldığı bildirilmiştir (66).

RADYASYON TEDAVİSİ ve ANDROJEN SUPRESYON TEDAVİSİ

Lokal olarak ilerlemiş hastalıklarda radyasyona androjen supresyonunun eklenmesi ile ortaya çıkan faydalar günümüzde açıkça görülmektedir. Bu faydaların orta derecede risk faktörleri olan erkeklerdeki varlığı ve derecesi devam eden çalışmalarla ortaya konulmaktadır. Bu tedavilerin birleştirilmesinin nedeni klinik sunuma, radyasyon ile androjen supresyonunun sıralanmasına, supresif tedavinin süresine ve ajanların seçimine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Örneğin, kısa dönemli neoadjuvan androjen supresyon tedavisi, sonradan uygulanacak radyasyon ile ortadan kaldırılması gereken lokal tümör yükünü azaltmak amacıyla kullanılabilir. Adjuvan androjen supresyon tedavisinin uzun süre kullanımı radyasyon bölgesinin dışındaki sistemik hastalığı kontrol etmek için kullanılabilir.

Lokale hastalığa sahip olma ihtimali yüksek olan hastalarda, radyasyon öncesi apoptozis yoluyla neoadjuvan tedavinin sitoredüktif kapasitesi çok önemli olabilir, fakat mikrometastatik hastalığa sahip olma ihtimali yüksek olan hastalarda, hormonal terapi radyasyon hacminin dışındaki subklinik metastazların yok edilmesi ve kontrolü için kullanılabilir. Hem neoadjuvan ve adjuvan yaklaşımların olumlu etkisi, koopere grup faz II denemelerinde gösterildiği gibi, her iki mekanizmanın da klinikle ilgisinin olduğunu göstermektedir.

Neoadjuvan hormonal tedavinin optimal süresinin tanımlanması gerekmektedir. Bu sorunu çözmek için RTOG tarafından 1999 yılında bir çalışma başlatılmıştır. RTOG 99-10'un temel amacı orta riskte prostat kanseri olan hastalarda, yardımcı maksimal androjen supresyonuna ek olarak radyasyon tedavisi verilenlerde takipte orta dönem (28 hafta) ve kısa dönemlerde (8 hafta) neoadjuvan toplam androjen supresyonunun faydalarını karşılaştırmaktır. Bu risk grubu geniş bir şekilde bu çalışmanın amaçları doğrultusunda şu faktörlere dayanarak tanımlanmıştır: T1b-T4 klinik evre , Gleason grade 2-6, ve 10'dan fazla ama 100'den az PSA; T1b-T4 klinik evre , Gleason grade 7, ve 20'den az PSA veya T1b-T1c klinik evre , Gleason grade 8-10, ve 20'den az PSA. Prognostik değişkenlerin kombinasyonuna bağlı olarak %15 veya daha fazla mikrometastatik lenf nodu metastazları görülen hastalarda, başlangıçta lenf nodları tedavi edilirken uygulanan 46.8 Gy de dahil olmak üzere toplam radyasyon dozu 70.2 Gy'dir (Roach, 1994). Maksimal androjen supresyonu, goserelin (deri altından ayda 3.6 mg) veya leuprolide (kas içinden ayda 7.5 mg) ve bicalutamide (oral olarak günde 50 mg) veya flutamide (günde üç kez oral olarak 250 mg) kombinasyonunu içerir.

ENDOKRİN TEDAVİNİN POTANSİYEL YARARLARI VE SINIRLARI

Endokrin tedavi palyatiftir. Semptomatik hastaların çoğunda semptomları yok eder, klinik progresyona gitme zamanını uzatır, en azından bazı hastalarda da muhtemelen sağ kalım sürelerini uzatır. Endokrin tedavi mesela kastrasyon yapıldığında erken erkek klimakteriumu ile uyumlu bazı yan etkilere de neden olur. Prostat kanseri hücrelerinde androjenik uyarımı baskılayan ilaçlar kullanıldığında, değişik yan etkiler gelişebilir.

Erken tanı amacıyla rektal muayene ile birlikte PSA'nın kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanseri insidansında dört beş kat artışa neden olmuştur. Lokal olarak sınırlı hastalığı tanısı olan hastaların sayılarındaki artış ve progresyonu izlemek için PSA gibi çok duyarlı araçların mevcudiyeti ile, mevcut hastalık seyri verilerine göre önlerinde klinik progresyon ve semptom olmadan yaşayacakları yıllar olan hastalar için bile tedavi endikasyonları ortaya çıkmaktadır.

Kanser tedavisinde sağkalımın en uygun değerlendirme kriteri olduğu genel kabul görmektedir (67). Fakat endokrin tedavisi ve prostat kanserli hasta topluluklarının şansı ile ilgili olarak, hasta tercihleri (yararlılık) gelecekte tedaviye karar verilmesinde önemli rol oynayacaktır. Mesela, potent ve cinsel yönden aktif bir insan sağkalım yerine hayat kalitesini tercih edebilir. Uygun bir tavsiyede bulunurken üroloğun kararında hastanın potansiyel tercihlerinin de mutlaka yeri olmalıdır.

Prostat kanserinin tedavisinde değerlendirme kriteri olarak genel sağ kalım oranı ilgilenilen hasta grubunda araya giren hastalıklar ve ölümler nedeniyle sapma gösterir. Genel sağkalım oranı yerine prostat kanserine özgü sağ kalım oranınının kullanılması gereği açıktır. Ancak bu değerlendirme kriteri de prostat kanserinden ölümün ne olduğu konusunda genel kabul gören ve tekrarlanabilen bir tanımın olmaması nedeniyle zordur. Endokrin tedavi ile ilgili klinik çalışmalarda metastatik hastalığı olan hastaların araya giren diğer hastalıklardan ölüm oranı yaklaşık %15 kadar olduğu bulunmuştur (68). Araya giren hastalıklara bağlı ölümler ve prostat kanserinden ölüm riski aynı zamanda yaşa ve genel sağlık durumuna da bağlıdır. Lokalize prostat kanseri olan 767 hastanın otopsi bulguları ile klinik hikayelerini ilişkilendirmişlerdir. Bu araştırmacılara 15 yıllık sürede iyi diferansiye kanseri olanlarda diğer sebeplerden ölüm oranını oldukça yüksek, genç ve Gleason derecesi 7-10 arası kanseri olanlarda ise belirgin olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Her yaş grubunda kötü diferansiye kanseri olanlarda 15. yılda sağkalım oranları belirgin olarak düşüktür (69).

Etik nedenlerle şimdiye kadar olduğu gibi bundan sonra da endokrin tedavi ile hiç tedavi almayan bir grubun kıyaslamasını yapmak mümkün değildir. Metastatik prostat kanserinde

endokrin tedavinin sağkalım süresini uzattığına dair veriler randomize çalışmalardan elde edilmiş verilerdir. Sağkalım süresini uzattığına dair indirekt bulgular, lokalize kanseri olan, lokal ilerlemiş prostat kanseri ve N+ hastaların tek başına radyoterapi ve radyoterapinin çeşitli endokrin tedavilerle kombine edilerek verilmesiyle yapılan çalışmalardan gelmektedir. Her ne kadar benzer çalışmalardan elde edilen bulgular çelişkili olmaya devam etse de, en azından üç büyük randomize çalışma sonuçları adjuvan endokrin tedavinin genelde (70,71) veya lenf nodu metastazı olan kötü diferansiye tümörlü hastalarda (72) avantajlı olduğunu göstermektedir.

TEDAVİYE CEVAP VE PROGRESYON

Cevap oranı ve süresi, progresyona gitme zamanı ve oranı gibi prostat kanseri tedavisinde önemli parametrelerdir. Klinik ve semptomatik progresyon zamanının tahmini hastalar açısından çok önemlidir ve endokrin tedavinin erken veya geç başlatılmasında karar verilirken dikkate alınmalıdır. Çalışmalar endokrin tedavilerin progresyonu geciktirdiğini ve nonmetastatik hastalıkta progresyona gitme oranlarının ve zamanın daha uzun olduğunu göstermiştir. Çalışmalar metastatik hastalıkta progresyon için ortalama zamanı 18 ay olarak bildirilmiştir (73).

ENDOKRİN TEDAVİNİN YAN ETKİLERİ

Endokrin tedavinin yan etkileri, özellikle uzun hastalığı olan asemptomatik hastalarda, potansiyel yararlarına karşılık dengelenmelidir. Endokrin tedavi altındayken görülen yan etkilerden bazıları, kaçınılmaz olarak gelişecek dolaşımdaki testosteronun düşmesine ya da testosteron üretiminin azalmasına bağlıdır. Bunlar tüm endokrin tedavilerin doğasında vardır ve erkeklerde yaşlanmayla doğal olarak oluşacak klimakterium semptomlarını da artıracaktır. Jinekomasti ve sıcak basmaları gibi bazı yan etkiler de belirli tedavilere bağlıdır.

Erkek Klimakteriumu: Bazı yan etkiler basitçe doğal olarak oluşacak erkek klimakterium fenomeninin hızlanması olarak anlaşılabilir. Elli yaşından daha yaşlı erkeklerde, testosteron, serbest testosteron, ve biyoyararlanımdaki testosteronda azalma ve sex hormon-bağlayan globulin, lüteinize hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) da ise artma görülür. Andropoz olarak da anlaşılan bu değişiklikler libido ve potenste azalmaya, kas kütlesindeki azalmaya bağlı olarak da yorgunluk, kırgınlık (74) ve osteoporoza neden olur.

Libido ve Seksüel Fonksiyon: Çeşitli çalışmalar yaşa bağlı olarak libido ve potensin azaldığını göstermiştir. Karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre birlikte prostat kanserinin varlığı potens oranlarında daha da düşmeye neden olmaktadır. Tedavi almayan prostat kanserli 342 erkek benzer yaş grubundaki prostat kanseri olmayan 314 erkek ile karşılaştırılmış, kanserli hastalarda libido ve erektile fonksiyon kaybı %75-90, kanseri olmayan grupta da %55-77 oranlarında bulunmuştur (75). Asemptomatik metastatik prostat kanserli ve antiandrojenle monoterapi alan erkeklerde randomize yapılan bir çalışmada seksüel fonksiyonları araştırmışlardır. İncelenen 249 erkekten %46,9u çalışmaya alındıkları anda cinsel aktivitede bulunabilir halde veya antiandrojen tedavi esnasında bu yeteneklerini geri kazandığı anlaşılmıştır (76). Plazma testosteron seviyelerini düşüren veya hedef hücrelerde AR ile etkileşen endokrin tedavinin tüm şekillerinin libido ve potens kaybı ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Suriye (Syrian) sıçanlarında ve diğer hayvanlarda yapılan deney verilerine göre potens ve seksüel davranışların, androjenlerle değil testosteronun estrojene aromatisasyonu ile belirlendiğini düşündürmektedir (77).

Osteoporoz: Gittikçe artan sayıdaki veriler osteoporozun bir andropoz fenomeni olduğu ve kastrasyonla ciddi oranda arttığını göstermektedir (78,79). Prostat kanseri için orşiektomi yapılan erkeklerde, kemik mineral dansitesinde (Bone Marrow Density, BMD) belirgin kayıp olduğu gösterilmiştir (80). Prostat kanseri olan ve olmayan erkeklerde osteoporotik kemik kırılmaları insidansı incelenmiştir. Şaşırtıcı olarak orşiektomiden 9 yıl sonra prostat kanserli 59 hastanın 8inde spontan fraktür görülmüştür. Bu osteoporotik kırılmalar BMD kaybı ile ilgili bulunmuştur (81). Bazı çalışmalarda, yüksek estrogen seviyelerinin korunması ile veya endojen estrogen seviyelerinin yükselmesine neden olan endokrin tedavi prensipleri kullanılarak BMD kaybının önlenebileceği bildirilmiştir (82).

Anemi: Bazı araştırmacılar, endokrin tedavi altındaki prostat kanserli erkeklerde sık görülen solukluğun hemoglobinde düşmeye bağlı olduğunu destekleyen açık deliller sunmuşlardır. MAB tedavisi alan erkeklerde 1,2, ve 3 aylarda ve daha sonra belirgin anemi bulmuşlardır (83). Hemoglobindeki düşüklük %10-25 arasında değişmektedir. Yüz kırkiki hastanın 17sinde ciddi semptomlar görülmüştür. Endokrin tedavi altındayken gelişen aneminin geri dönebilen ve LH-RH agonistleri ile tedavi sırasında immünoreaktif eritropoetin düşmesi ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (84).

Sıcak Basmaları: Kastrasyon yapılan veya LH-RH agonisti ile tedavi olan erkeklerin yarısından fazlasında sıcak basmaları sıklıkla görülür. Aniden sıcak hissetme ve terleme olması, gestagen ve steroidal antiandrojenlerin kullanılmasıyla önlenebilen hipotalamustan endojen opioidlerin periodik salınımı ile ilgilidir (85)

Bu yan etkiler, metastatik prostat kanseri gibi hastalara ciddi risk getiren bir hastalık için kabul edilebilir. Tedavinin uygun zamanı, potansiyel olarak uzun semptomsuz bir dönemi olacak asemptomatik hastalar için kritiktir.

ENDOKRİN TEDAVİ METODLARI ve ETKİ MEKANİZMALARI

CERRAHİ KASTRASYON

Kastrasyon ilerlemiş prostat kanserinin endokrin tedavisinde “altın standard” olarak kabul edilmektedir. Bilateral orşiektomi ilk defa Huggins ve Hodges (1941) ve Huggins ve meslektaşları (1941) tarafından yapılmıştır ve bu şekilde tedavi edilen 21 hastanın 15’inde (%71) metastatik prostat kanserine bağlı ağrı ve nörolojik bozukluklarda objektif veya subjektif iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. İlaveten iyi cevap veren hastaların serum asit fosfataz seviyelerinde de düşüş olmuştur. Orşiektomi bazı hastalar için kabul edilemez olsa da, avantajları açıktır: hastaneye yatırılmadan lokal anestezi altında yapılabilir, derhal etkisini gösterir, tedaviye uyum sorunu yoktur, maliyeti düşüktür. Testiküler protez implantasyonu ile kozmetik dezavantajı ortadan kaldırılabilir. Sık olarak ortaya çıkan libido ve potens kaybının erkenden ortaya çıkması önlenemez ve testiküler androjenlerin kaynağı ve etkisini ortadan kaldıran tedavilerin tabii sonucudur. Bazı hastaların endokrin tedavi altındayken nasıl potent olabildikleri açıklanamamaktadır.

Bilateral orşiektomiden sonra plazma testosteronunda kastrasyon seviyelerine 3-12 saat (ortalama 8.6 saat) ulaşıldığına işaret etmişlerdir. Günde 3 mg DES tedavisiyle kastrasyon seviyelerine 21-60 gün (ortalama 38.3 gün) ulaşılmıştır. Kansere bağlı semptomları olan hastalarda etkinin derhal ortaya çıkması kesinlikle istenen bir durumdur (86).

Kötü diferansiye tümörü olan genç hastaların erken endokrin tedaviden daha çok yararlanacakları, iyi diferansiye tümörü olan yaşlı hastalarda ise endokrin tedavinin geciktirilmesi gerektiği sonucunu çıkarmışlardır (87).

MEDİKAL KASTASYON

Prostat kanserinin tedavisinde dolaşımdaki testosteronu kastrasyon düzeylerine indiren bir çok mekanizma mevcuttur ve kullanılmaktadır. LH-RH agonistleri plazma testosteronunu kastrasyon düzeylerine 3-4 haftada düşürmektedir.

ÖSTROJENLER

Estrojenlerin erkek üreme organlarının gelişimindeki rolü hala iyi anlaşılamamıştır. Yıllardır prostatik stromada çok az miktarda estrojen reseptörlerinin (ER) varlığı bilinmektedir. Bu reseptörler ER- β nın keşfinden sonra ER- α olarak adlandırılmıştır. ER- β in vitro epitelyal hücrelerde gösterildiği gibi başlıca prostat epitelinde ve radikal prostatektomi sonrası prostat kanser dokusunda bulunur. Mevcut bulgular prostat içindeki ER- β , estrojene bağlı olarak gelişen olayların anahtar mediatörü olduğunu göstermektedir. Bundan sonraki soru ER- β 'nin prostat kanserinin etyolojisinde veya ileri tedavisinde rol oynayıp oynamadığıdır. Bu sorulara henüz cevap verilememektedir (88).

Dünyadaki bir çok ülkede ilacın bulunması zorluğuna ilaveten kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle DES oral tedavide nadiren kullanılmaktadır. DES klinik araştırmalarda günde 0.2, 1, 3 ve 5 mg dozlarında kullanılmıştır. Geçmişte günde 1000'a mg varan dozlarda sıklıkla kullanılırdı. Daha sonra oral yoldan günde bir kez değil günde 3 kez 1 mg DES ile plazma testosteron düzeylerinin yeterli bir şekilde baskılandığını bulunmuştur(89). Yapılan benzer çalışmalarında sonucunda günde bir kez 1 mg değil, günde 3 kez 1 mg oral DES dozu standart tedavi haline gelmiştir.

İskandinav ülkelerinde parenteral depo estrojen preparatı olan poliestradiol fosfat yaygın olarak 80, 160 ve 240 mg dozlarında kullanılmıştır. DES'in oral uygulaması ile ortaya çıkan kardiyovasküler yan etkilerin portal sistem ve karaciğerden ilk geçişin ortadan kaldırılmasıyla engellenebileceğine inanılmıştır (90). Etkinlik açısından poliestradiol posfat tedavisi klinik rutinde kabul edilebilir bir tedavidir.

Estrojenlerin oral uygulaması ile gelişen yan etkilerin tam bir açıklaması hala yoktur. Oral yoldan kullanılan DES'in lipid metabolizması ve kan basıncı düzenleyici sistemlerinde bozulmalarla birlikte sıvı tutulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Jinekomasti DES tedavisi ile yaklaşık %40 kadar görülmektedir. Sıcak basmaları da DES tedavisi ile kastrasyondan sonra veya LH-RH agonisti kullanımından daha az görülür (91).

LÜTEİNİZAN HORMON- SALGILATICI HORMON

Schally ve arkadaşları (1971), hipofizden FSH ve LH salgılanmasını uyaran gonadotropin salgılatıcı hormonu izole ederek yapısını tanımladılar. Bu buluş bazıları antagonist veya süperagonist olan çok sayıda peptidin geliştirilmesine yol açmıştır. Altıncı pozisyonundaki glisin farklı D-aminoasit rezidüleriyle değiştirilmesi ile elde edilen (mesela D-Trp⁶ LH-RH) sentetik LH-RH analoglarının tabii bileşikten çok daha fazla potent oldukları bulunmuştur. Doğal LH-RH, LH salgısını uyurup, döngüsel ritmi desteklese de, kısa süre sonra süperaktif sentetik LH-RH agonistlerinin başlangıçtaki uyarı dönemini takiben LH ve testosteron üretimini kastrasyon düzeylerine baskıladığı anlaşılmıştır. LH-RH agonisti olan abarelix faz I, II ve III'ten geçmiş ve yakın bir gelecekte klinik kullanımda olabilecektir. LH-RH antagonistlerinin potansiyel avantajlarından birisi, "alevlenme" reaksiyonuna (klinik veya marker artışı) neden olan plasma testosteronunda başlangıç yükselmesinin engellenmesidir(92).

LH-RH agonistlerinin klinik kullanımının gelişmesi bu ilaçların hastaya uygulanmasındaki en uygun yolu bulmadaki güçlükler nedeniyle engellenmiştir. Başlangıçta yarılanma ömürlerini kısa olmaları günlük enjeksiyon veya buserelinde olduğu gibi günde birkaç kez intranasal uygulamayı gerektirmiştir. Esas başarı, analogların laktik asit olimerleri ile birleştirilerek subkutan implant veya mikrokapsüllerin elde edilmesi ve aylık depo preparatların geliştirilmesiyle elde edilmiştir. Bu gelişme 2-ve 3 aylık depo preparatların üretilmesi gibi daha ileri adımların atılmasına yol açmıştır. Aylık depo LH-RH agonistleri düşük dozların (buserelin 3.6 mg, lueprorelin 3.75 mg, goserelin 3.6 mg, triptorelin 3.75 mg) plasma testosteronunu güvenli bir şekilde kastrasyon seviyelerine düşürecek, 28-30 gün süreyle yeterli ve sabit salınımını garanti eder. Bu bileşiklerin 3 aylık depo formları genellikle aynı bileşiğin aylık dozların üç katını içerir. Depo preparatlar ciltaltı çubuk implantlar veya mikrokapsül enjeksiyonları olarak mevcuttur. LH-RH agonistleri prostat kanserinin tedavisinde standart tedavi olmuştur.

LH-RH analoglarının yan etkileri kastrasyonunkilerle aynıdır. Leuprolide (7.5 mg/4 hafta) kullanan 56 hasta üzerinde dikkatlice yapılan faz II çalışmada, libido ve potens kaybı ve muhtemelen ilaca bağlı olmayan diğer yan etkilerle birlikte vakaların %57'sinde sıcak basmaları, %10.7'sinde aşırı terleme olduğunu bildirmişlerdir (93).

Biyokimyasal alevlenme kemik ağrılarında kötüleşme gibi klinik semptomlarla birlikte olabilir. Akut progresyonun radyolojik bulguları da tanımlanmıştır. Kritik tümör kitlesi olan, marjinal kemik iliği rezervi, veya spinal kord kompresyon semptomları olan hastalarda,

alevlenme zararlı olabilir ve parapleji gibi akut durumlara yol açabilir. Prostat kanserinin akut ilerlemesine bağlı olarak ölüm de tanımlanmıştır. Literatürden topladıkları alevlenmesi olan 765 hastayı gözden geçirdiklerinde akut alevlenme semptomlarının varlığıyla 15 hastanın (%2) öldüğünü bildirmişlerdir (94). Biyokimyasal veya klinik alevlenme, ya bir hafta önceden saf veya steroidale bir antiandrojen vererek veya LH-RH tedavisiyle aynı anda başlayarak önlenir. Birinci şekilde, eğer steroidale bir antiandrojen kullanılırsa biyokimyasal alevlenme ile birlikte plazma testosteronundaki ani artış önlenir. İkinci şekilde plazma testosteronunda ani artış yine görülecektir. Antiandrojenlerin etkisiyle biyokimyasal alevlenme önlenir. Özellikle büyük metastatik tümör kitlesi olan hastalarda, LH-RH analogu ile tedaviye başlamadan önce veya tedaviye başlama anında standart dozda saf veya steroidale bir antiandrojen verilmelidir (95).

Halen klinik değerlendirme safhasında olan bir bileşiğin (histrelin) 30 aya kadar tıbbi kastrasyonu devam ettirdiği gösterilmiştir (96).

HEDEF HÜCREDE ANDROJEN BLOKAJI

Antihormonlar hedef hücrelerde hormonların etkisini tersine çeviren maddelerdir. İki tip antiandrojen bilinmektedir: progestasyonel özellikleri nedeniyle gonadotropinleri de baskılayan ve böylelikle plazma testosteron düzeylerini de düşüren steroidale antiandrojenler (CPA, medroksiprogesteron asetat) ve nonsteroidal yapıdaki ve antigonadotropik yan etkileri olmayan “saf” antiandrojenler olarak adlandırılanlar (bikalutamid, nilutamid, flutamid). Bilinen bütün antiandrojenler kompetatif yolla AR bağlanarak androjen etkilerini bozarlar.

Farklı etki mekanizmaları nedeniyle antiandrojenlerin biyolojik etkileri ve plazma hormonları üzerindeki etkileri oldukça farklıdır. Saf antiandrojenler ayrıca LH-RH üretimi ve LH yoluyla plazma testosteron düzeylerinin ayarlandığı geri besleme mekanizmaları için kritik önemdeki diensefalonda da AR bloke ederler. LH ve testosterondaki bu artış steroidale antiandrojenlerin kullanımı ile birlikte olan antigonadotropik etki ile inhibe edilir. Saf antiandrojenlerin kullanımı ile, plazma testosteronundaki artış geçici ve sağlam insanlardaki testosteron düzeyinin 1.5 katına ulaşan kendi kendini sınırlayıcı bir artıştır. Bu testosteronun aromatisasyonuna bağlıdır. Monoterapi olarak nonsteroidal antiandrojen alan erkeklerin çoğunda estrojen seviyelerindeki artış jinekomasti yan etkisinin ortaya çıkmasına yol açar. Serum estradiol seviyesindeki artış, aynı zamanda plazma testosteron seviyesinin normal değerlerin 1.5 katı ile sınırlı kalmasının da muhtemel nedenidir. Buna bağlı olarak, prostat kanserli hastalarda pür antiandrojen monoterapisin etkinliği AR blokajı ve endojen estradiol

düzeyindeki artışın birlikte olmasıyla anlaşılır (97). Artan estrogen düzeyleri LH'yı stabilize eden ve plazma testosteron düzeyinde daha fazla artışı önleyen diensefalondaki LH-RH geri besleme mekanizmasını aktive eder. Bu yolla hedef hücrede bloke edilecek androjen miktarı zaman içinde sabit kalır. Endokrin sistem üzerindeki bu kompleks etki antiandrojenlerin organizmanın her yerindeki AR bloke etmesine bağlıdır. Parsiyel antigonadotropik etkileri nedeniyle steroidal antiandrojenler, LH, plazma testosteron ve estradiol artışına neden olmazlar.

Hem saf hem de steroidal antiandrojenler MAB elde etmek üzere kastrasyon veya LH-RH analogları ile kombine edilirler. Bu durumda, antiandrojenler adrenal glandlardan gelen dolaşımdaki %5-10 kadarki androjenlerin bloke edilmesi için düşük dozlarda uygulanabilirler.

STEROİDAL ANTIANDROJENLERİN MONOTERAPİDE KULLANIMI

CPA'nın bariz avantajları oral kullanımı, derhal etki göstermesi ve oral estrogenlerde görülen kardiyovasküler yan etkilerin olmamasıdır.

Tavsiye edilen günlük CPA dozu günde iki veya üç kez 100 mg'dır. Yan etkileri, ortalama zamanı 8-12 aylık bir aralıkta değişen ve yavaş gelişen libido ve potens kaybıdır; İyi anlaşılammış nedenlere bağlı olarak hastaların %20'si potent olarak kalır (80). Erken çalışmalar ürün bilgilerinde gösterildiği gibi kardiyovasküler toksisitenin tromboembolik mekanizmalara bağlı olduğunu ileri sürmüştür.

Hepatik toksisite kapsamlı bir tartışmaya konu olmuştur. CPA'nın sıçan karaciğer hücrelerinde in vitro inkübasyon ve in vivo uygulama sonrasında DNA iplikleri arasında bitişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Diğer benzer maddelerin de aynı özelliklere sahip olmaları muhtemeldir. Ancak prostat kanseri hastalarında veya uzun süreli CPA ihtiva eden oral kontraseptif kullananlarda karaciğer kanser insidansında artış gösterilmemiştir (98). Karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri sık olmayarak görülür ve her zaman olmasa da genellikle geri dönüşebilir. Karaciğer toksisitesi bir dereceye kadar ilaçların tabiatı gereği tüm antiandrojenlerle görülür ve flutamidle CPA'tan daha fazla görülür. Sıcak basmaları ve jinekomasti CPA ile nadiren görülür. Aslında günde 50-100 mg'lık CPA dozlarının LH-RH agonist kullanımı veya kastrasyondan sonra sık görülen sıcak basmalarını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (99).

Osteoporoz, kas erimesi ve aneminin LH-RH agonistleri kullanımı sonrası gelişenden daha az olması beklenir. Zayıf antigonadotropik özelliklerine bağlı olarak , CPA plazma

testosteronunu orijinal seviyesinin %25'ine düşürür. Benzer koruyucu etkiler monoterapide saf antiandrojenlerin kullanımı ile de beklenebilir (97).

SAF ANTİANDROJENLERİN MONOTERAPİDE KULLANIMI

Antiandrojenleri (bikalutamid, flutamid ve nilutamid) monoterapide niçin kullanalım? Genel sağkalım anlamında antiandrojenlerin herhangi birisini kullanmanın avantajı marjinaldir ve rutin kullanımına bağlı olarak gelişecek tedavi masrafı ve yan etkilerini makul kılmaz. Bu temelde, endokrin tedavinin ana yan etkilerinden korunmak gittikçe artan bir öneme sahip olmaktadır. Hastalar ve tedavi eden hekimler tarafından hayat kalitesine önem verildikçe ve özellikle uzamış sağkalıma karşılık potens ve seksüel aktivite bakımından artmış hayat kalitesinin tercihi önemli bir düşüncedir ve hastaların muhtemel seçimi olacaktır. Çeşitli çalışmalar flutamid tedavisi ile cinsel fonksiyonların devam ettiğini bildirmişlerdir (100,101). Monoterapi olarak bikalutamid oral yoldan günde 50,100 ve 150 mg dozlarında çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda ağrılı ve ağrısız jinekomasti en önemli yan etki olarak görülmektedir. Monoterapide flutamid ilk olarak 1984 yılında çalışılmıştır. Çalışmaya 63 hasta dahil edilmiş ve çalışma bir yıl sürmüştür. Yazarlar hastaların %87.5'inde iyi cevap alındığını bildirmişlerdir (101).

Nilutamidin, üreticisi tarafından monoterapide kullanılması tavsiye edilmemektedir. Sonuçların flutamid ve bikalutamid sonuçlarıyla benzer olduğu beklenebilir. Potansiyel yan etkileri alkol intoleransı, karanlık/ışık adaptasyon hızlarında düşme ve başlıca Japon erkeklerde görülen interstisyel pnömonidir.

Özet olarak, antiandrojen monoterapide kullanım potansiyeli yan etkilerinin hafif olmalarına ve bu yan etkilerin tedavinin kesilmesi ile geri dönebilir olmasında yatmaktadır. Kastrasyonla direkt karşılaştırma kastrasyon lehinde belirgin sağkalım avantajı gösteren ancak bikalutamidin daha tolere edilebilir yan etkileri ile dengelenebilen sonuçlarıyla sadece bikalutamid için yapılmıştır. Nonmetastatik hastalıkta kastrasyon ve bikalutamid eşdeğer olabilir. Antiandrojen monoterapisi plazma testosteron ve estradiolün yükselmesine yol açar ve bu yolla kastrasyon ve uzun süreli LH-RH analogu kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek ciddi yan etkilerin (osteoporoz, spontan kırık, kas erimesi ve halsizlik) gelişmesini önleyebilir. Antiandrojenler, özellikler potansiyel küratif tedavi sonrası PSA yüksekliği gösteren, aralıklı tedavi şemasında olanlar ve eğer uygunlukları gösterilirse başlangıçta daha az invaziv endokrin tedavi alanlarda daha ileri bir yöntem olarak, endokrin tedavi için uygun hasta topluluğunda değişimde giderek artan bir rol oynayabilir.

Prostat kanserinde endokrin monoterapisinin literatür tabanlı bir meta-analizi yapılmış ve bildirilmiştir. 6600 hastayı kapsayan 24 çalışma yeniden analiz edilmiştir. Kastrasyon veya LH-RH agonistleri ile karşılaştırıldığında nonsteroidal antiandrojenlerle tedavide daha kısa süreli genel sağkalım eğilimi görülmüştür (102).

MAKSİMAL ANDROJEN BLOKAJI

MAB (total androjen blokajı veya total androjen baskılanması olarak da adlandırılır) testiküler ve adrenal androjenlerin tedavi başlangıcında ve aynı anda ortadan kaldırıldığı prostat kanserinin ilk başvurulacak endokrin tedavisidir.

Çeşitli yollarda MAB elde edilebilir. Kastrasyon veya testiküler androjen üretimini yok eden herhangi başka bir tedavi şekli, adrenal androjenlerin üretim yerinde veya hedef hücre düzeyinde ortadan kaldırıldığı bir tedaviyle birleştirilir. En açık örnekler kastrasyon ve LH-RH agonisti veya estrogen tedavisini bir antiandrojen ile kombine etmektir. Testiküler androjenleri ortadan kaldırdıktan sonra geride kalan androjenlerin miktarı çok az olduğundan, bu durumda antiandrojenlerin dozunu ayarlamak düşünülmelidir.

MAB endikasyonları sınırlıdır. Flutamid, nilutamid ve daha yeni olarak da bicalutamid MAB rejimlerinde çalışılmışlardır. Eğer nilutamid kullanılırsa ilk gün dozu olarak 300 mg uygulanmalı daha sonra idame tedavi olarak oral yoldan günde 150 mg verilmelidir. 56 saatlik uzun plazma eliminasyon yarılanma zamanı olduğundan günlük olarak uygulanabilir. Sadece 4 saatlik plazma yarı ömrü olan flutamid günde 3 kez verilmelidir. Tavsiye edilen doz günde 3 kez 250 mg'dır. Bicalutamid eğer bir MAB rejiminde kullanılacaksa günde 50 mg dozunda çalışılmıştır ve tavsiye edilmektedir. Monoterapide günde 200-300 mg dozlarında tavsiye edilen CPA sıklıkla, aynı zamanda randomize çalışmalarda kullanılan doz olan günde 150-200 mg dozlarında kullanılmıştır. Monoterapide saf antiandrojenlerin kullanımına bağlı olarak plazma testosteron veya estradiolün yükselmesine bağlı yan etkilerin, eğer plazma testosteronun başka bir mekanizma ile baskılanırsa görülmeyeceği aşıkardır. İlaça bağlı diğer toksisite görülür. Tabiidir ki kastrasyonun genel yan etkileri (potens ve libido kaybı, osteoporoz, anemi, kas erimesi, mizaç değişikliği vb) daha da artmış olarak görülmeye devam eder.

Megestrol asetat prostat kanserinin tedavisinde günde 0.1 mg dozunda DES ile kombine edilerek kullanılması önerilmiştir.

Prostat kanseri alanında hiçbir kavram MAB kadar çok sayıda iyi kontrol edilmiş randomize çalışmada test edilmemiştir. Genellikle kastrasyon veya LH-RH agonistleri kontrol olarak

kullanılmıştır. Prostat Kanseri Çalışmacıları İşbirliği Grubu (The Prostate Cancer Trailists' Collaborative Group) (2000) 8275 erkekte ortalama 5 yıllık bir takip döneminde yapılan 27 randomize çalışmanın orijinal verilerine dayanan bir meta-analiz yapmışlardır. Tüm veriler merkezi olarak tedavi etmek amacıyla prensibine göre yeniden analiz edilmiştir. Çalışmaya alınanların %88'inde metastatik; %12'sinde lokal ilerlemiş prostat kanseri vardı. Tüm veriler birlikte analiz edildiğinde, 5 yıllık sağkalım MAB tedavisinde %25.4, kastrasyon veya LH-RH agonisti kullanımı ile %23.4 bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak önemsizdir. Sağkalımdaki küçük bir farkın, hayat kalitesi, yan etkiler ve tedavi maliyeti gibi diğer tıbbi sonuçlar ilave destek sağladığı takdirde klinik olarak önemli olacağı aşıkardır(28).

Flutamidin kullanıldığı MAB altındaki hastaların yaklaşık %40'ında, tedavinin kesilmesinden sonra biyokimyasal ve/veya klinik olarak gerileme olduğunu göstermişlerdir. Bu gerileme bir yıldan daha uzun sürebilmektedir. Bu fenomen "androjen çekilme sendromu" veya "antiandrojen geri sekmesi" olarak adlandırılmıştır. Flutamid ve diğer antiandrojenlerin bu paradoksik androjenik etkisinin mekanizması muhtemelen tümör hücrelerinin mutasyona uğramış AR ile çoğalmasındır. Eğer MAB altındayken progresyon olursa, özellikle flutamid olmak üzere antiandrojenler kesilmelidir (103).

LH-RH ile kombine edilmiş antiandrojenler ilk kullanımdaki alevlenmenin klinik bulgularını önler. Kastrasyon veya LH-RH agonistleri standart tedavilerdir. Eğer hayat kalitesindeki avantajları açıkça gösterilebilirse antiandrojenlerle monoterapi bir gün önemli bir rol oynayabilir.

ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Adjuvan tedavi diğer yöntemlerle tedavi olduktan sonra rezidüel hastalıkla ilgili klinik bulgusu olmayan ancak rekürrens riski olan hastalar gerektirir. T3, M0 prostat kanserli hastalar, hem radikal prostatektomi hem de radyoterapi sonrası progresyon riski yüksek olduğundan açıkça potansiyel hedeftir. T2 ve T3 hastalığı birbirinden ayırt etmedeki belirsizliklere bağlı olarak kapsüler tümör penetrasyonu olan hastalar (pT3 hastalık) ve/veya radikal prostatektomi sırasında pozitif cerrahi sınırları olanlar tercihan etkili neoadjuvan olmak üzere adjuvan tedavi adayı hedef olarak belirlenebilir.

Radikal prostatektomi ve radyoterapinin sonuçlarını iyileştirmek amacıyla uygun hastaları endokrin yöntemlerle tedavi etmek (neoadjuvan tedavi), çekici ve kanser ihtiva eden prostatların kastrasyondan 3-6 ay sonra %40 oranında küçüldüğü önceki gözlemine dayanır (104).

ADJUVAN TEDAVİ VE RADYOTERAPİ

Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group) tarafından iki çalışma (RTOG 85-31 ve RTOG 86-10) yapılmıştır. İlk çalışmada T1- T2, N+ veya T3, Nx hastalığı olan 977 hasta toplanmıştır. Bu hastalar ya hemen ve süresiz endokrin tedavi artı radyoterapi veya radyoterapi ile birlikte gecikmiş endokrin tedavi almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama takip süresi 4.5 yıldır. Genel sağkalımdaki küçük fark önemli bulunmamıştır. Önemlilik, aslında, primer tümörü Gleason grade 8-10 ve pozitif lenf nodları olan hastalardaki genel sağkalımda ortaya çıkmıştır. İkinci çalışma (RTOG 86-10) büyük T2b-T4, N0-N1 prostat kanserli 456 hasta randomize edilmiştir. Bu çalışmada tedavi süresi boyunca uygulanan neoadjuvan maksimal androjen baskılanması tek başına radyoterapi ile karşılaştırılmıştır. Sekizinci yılda, lokal kontrolde yetersizlik, uzak metastazlar ve biyokimyasal kontrolde istatistiksel iyileşme gözlenmiştir. Baştan beri, iki grup arasında genel sağkalımda fark bulunmamıştır. Bu çalışmaların bir meta-analizi sunulmuştur. İki çalışmada gözlenen hastalığa özgü ve genel sağkalımda gözlenen iyileşmenin yanında uzun süreli hormonal tedavi yerine kısa süreli hormonal tedaviden yararlanabilecek hasta alt grubunun belirlenebileceği kanaatine varmışlardır(105).

Sonuç; lokal ilerlemiş ve lenf nodu pozitif olan hastalarda radyoterapi ile birlikte adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin progresyona gitme zamanı, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak önemli avantajları olduğu gösterilmiştir. Radyoterapi ve endokrin tedavinin ayrı ayrı katkıları açıkça belli değildir, çünkü büyük çalışmaların hiçbirisine radyoterapi olmadan endokrin tedavi kolu dahil edilmemiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Kasım 1999- Ocak 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran, lokal invaziv prostat kanseri tanısı alan yada lokal prostat kanseri olan ancak radikal prostatektomi için genel durumu uygun olmayan 47 hasta dahil edilmiştir. Hastaların evre, Gleason skoru ve PSA değerlerine göre dağılımı tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV Hastaların klinik evre, Gleason skoru ve PSA değerlerine göre dağılımı

		Hasta Sayısı (n)
Klinik Evre	T1a	1
	T2a	5
	T2b	12
	T2c	25
	T3a	4
Gleason Skoru	4	3
	5	6
	6	15
	7	9
	8	12
	9	2
PSA Değeri (ng/ml)	<4	1
	4.1-10	17
	10.1-20	18
	>20	11
Toplam		47

Çalışmamızda takip süresi 9-57 ay arasında değişmekte idi ve ortalama 18.1 ay olarak bulundu. Hastaların yaşları 50-79 arasında ve ortalama yaş 68.8 olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların detaylı anamnezleri alınıp sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Kan biyokimyası, tam kan, total\serbest PSA değerleri ile total\serbest testosteron düzeyleri bakıldı. Testosteron düzeylerinin ölçümü LH-RH analogları ile yapılan hormonal tedavinin

etkinliğini kontrol etmek amacıyla ve PSA ölçümleriyle aynı sıklıkla yapıldı. Klinik tanı, evreleme TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi, abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve tüm vücut kemik sintigrafisi ile yapıldı. Evrelemede tümör-lenf nodu-metastaz (TNM 2002) sistemi esas alındı. Daha önce malign hastalık tanısı almış hastalar, lenf nodu tutulumu olanlar çalışma kapsamına alınmadı (cT2-3, N0, M0). Tüm prostat biyopsileri aynı uzman tarafından TRUSG eşliğinde, lokal anestezi ile 12 kadrandan gerçekleştirildi ve histopatolojik inceleme aynı merkezde yapıldı.

Kemik sintigrafileri 20 mCi (740 MBq) Tc-99m metilen difosfanatın intravenöz olarak verilmesinden 3 saat sonra anterior ve posterior pozisyonlarda, paralel hole yüksek çözünürlüklü kollimatöre sahip, geniş görüntüleme alanlı gama kamera (SPECT 4000 i; GE Medical systems, Milwaukee, Wisconsin) ile gerçekleştirildi.

Çalışma prospektif olarak düzenlenmiş olup tedavi öncesinde hastalar, hastalığın olası seyri, tedavi şekli, yan etkileri konusunda detaylı olarak bilgilendirildi. Başlangıçta 10 gün süre ile 50 mg bicalutamide alan hastalara, bu süre sonunda depo form LH-RH analogu [leuprolide asetat (11.25mg), goserelin (10.8mg)] uygulandı. LH-RH analogları 3 ayda bir toplam 3 doz halinde yapıldı. Tedavinin 8. ayında linear akseleratör (LA) cihazında 10 MV foton kullanılarak prostat ve seminal veziküllere karşılıklı paralel ön ve arka alanlardan ve karşılıklı paralel yan alanlardan, fraksiyon dozu 200 cGy olacak şekilde 25 fraksiyonda 5000 cGy RT uygulandı. Yine aynı alandan primer tümör boosted olarak karşılıklı ön, arka, sol, sağ dört alandan günlük 200 cGy fraksiyonlarla 10 günde 2000 cGy RT uygulanarak toplam doz 7000 cGy'e tamamlandı. Hastaların 42 (%89.3)'si RT'yi aynı merkezde, 5 (%10.7)'i ise farklı iki merkezde ancak aynı şekil ve dozlarda aldı. RT sonrası hastalarda görülen lokal yan etkiler rektal toksisite skoru ile değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo V Rektal Toksisite Skoru

Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
Semptom yok	Hafif rektal rahatsızlık /kanama	Aşırı rektal mukus/ aralıklı kanama	Obstruksiyon/ cerrahi gerektiren kanama	Nekroz/ perforasyon/ fistül	Ölüm

Bu aşama sonrası hastalar 3 aylık takip protokolü altında izlenmeye devam edildi. Başlangıçtan itibaren 3 ayda bir total\serbest PSA, total\serbest testosteron değerleri ölçüldü.

ASTRO kriterlerine göre, biyokimyasal nüks diyebilmek için PSA'nın en düşük değere ulaşması beklenmeli ve bunu takiben ardışık üç PSA ölçümünde yükselme saptanması gerekmektedir. PSA'nın RT sonrası en düşük değere ulaşması için geçen ortalama süre 27 aydır ve ASTRO kriterlerine göre biyokimyasal nüks tanısı bu değere ulaştıktan sonra en az 18 aylık izlem gerektirmektedir(106). Çalışmamızda ortalama takip süresi 18.1 ay olduğundan biyokimyasal nüks kriteri olarak "Fox Chase Cancer Center" (FCCC) kriterleri kabul edilmiştir. Buna göre biyokimyasal nüks PSA değerinde 1.5 ng\ml'yi aşan iki yükselme olması olarak tanımlanmıştır(107).



BULGULAR

47 hasta toplam 337 kontrol incelemesinde değerlendirildi. Her kontrolde takip için planlanan biyokimyasal incelemelerin yanı sıra, tedavi yan etkileri değerlendirildi ve bir sonraki tedavi şeması ile ilgili bilgi verildi. Hastaların tamamı planlanan tedaviyi tamamladı ve takip aşamasında izleniyor.

Tedavi aşaması	Hasta sayısı
9.ay	6
12.ay	5
15.ay	11
18.ay	7
21.ay	9
24.ay	4
27.ay	1
30.ay ve üstü	4
Toplam	47

Tablo VI

Ağustos 2004 tarihi itibari ile tedavi protokolündeki hasta sayısı ve takip aylarına göre dağılımı.

HT ve RT'ye bağlı yan etkilerden dolayı tedavinin yarım bırakıldığı hastamız olmadı. Hormon tedavisinin yan etkileri şu sıklıklarda izlendi; jinekomasti 11(%23.4) hastada, halsizlik 32(%68.08) hastada, karaciğer enzimlerinde yükselme 8 (%17.02) hastada (bu hastalardan 2'sinde kronik karaciğer parankim hastalığı mevcuttu) gastrointestinal yan etkiler 2 (%4.2) hastada. HT aşamasında hiçbir hastaya yan etkilerden dolayı ek tedavi verilmedi. RT sırasında 24 (%51.06) hastamızda grade I-II(rektal toksisite skoru) lokal yan etkiler (proktit, defekasyon problemleri) izlendi. Bu hastalardan 17 (%36.1) tanesine lokal yan etkiler (grade II) nedeniyle medikal tedavi verildi. RT sırasında, 1 hasta tedaviden bağımsız olarak akut arter tıkanıklığı şüphesi ile tedaviye 2 hafta, 1 hasta RT'ye bağlı lokal yan etkiler nedeniyle 3 hafta ara verdi. Her iki hastada tedavilerini planlanan dozlarda tamamladı.

Bütün hastalara yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde; 43 hastada normal rapor edilirken, 4 hastada sonuçlar ile klinik korelasyon önerildi. Bu hastalar patoloji raporları, PSA değerleri, gleason skorları ile tekrar değerlendirildi ve tüm vücut kemik sintigrafileri normal kabul edildi.

Tedaviye başlangıç PSA değerleri (total), 2.77- 63.5 ng\ml arasında değişmekte idi ve ortalama 15.32 ng\ml idi. Tedavi sırasındaki PSA ve testosteron düzeyleri tablo VII'de gösterilmiştir.

Tedavinin 3. ayında 36 (%76.5) hastanın PSA (total) değerleri 1.5ng\ml'nin altına indi.11 (%23.5) hastada 1.5 ng\ml'nin üstünde idi. PSA (total) ölçümleri 0.010-7.28 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 41 (%87.3) hastada kastrasyon düzeylerine inerken, 6 (%12.7) hastada kastrasyon düzeylerine inmediği gözlemlendi. Testosteron (total) düzeyleri 2.0-1424 ng\dl aralığında ölçüldü.

Tedavinin 6. ayında 47 (%100) hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml'nin altında seyrediyordu. PSA (total) ölçümleri 0.002-1.27 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 45 (%95.7) hastada kastrasyon düzeylerine inerken, 2 (%4.3) hastada kastrasyon düzeylerine inmediği görüldü. Testosteron (total) düzeyleri 2.62- 324 ng\dl aralığında ölçüldü.

9. ayda 47 (%100) hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml'nin altında ölçüldü. PSA (total) değeri 1.5 ng\ml'nin üzerinde ölçülen hastamız olmadı. PSA (total) ölçümleri 0.029-0.889 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 46 (%97.8) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 1 (%2.2) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 2.31- 180 ng\dl aralığında bulundu.

Tedavinin 12. ayında 39 (%95.1)hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml' nin altında idi. 6 hastanın henüz 12. ay kontrolü yapılmadı ve 2 (%4.9) hastanın PSA (total) değeri 1.5 ng\ml'nin üzerinde çıktı. Bu hastalara herhangi bir ek tedavi yapılmadı ve takibe alındı. PSA (total) ölçümleri 0.008-1.60 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 36 (%87.8) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 5 (%12.2) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 0.5-560 ng\dl aralığında bulundu.

Tablo VII Aylara göre PSA(total) ve Testosteron (total) düzeyleri

Tedavi aşaması	PSA(total) 1.5ng\ml ↓ Hasta sayısı	PSA(total) 1.5ng\ml ↑ Hasta sayısı	Testosteron (total) Kastre Düzeyde Hasta Sayısı	Testosteron (total) Normal Düzeyde Hasta Sayısı	Toplam Hasta sayısı
3.ay	36	11	41	6	47
6.ay	47	0	45	2	47
9.ay	47	0	46	1	47
12.ay	39	2	36	5	41
15.ay	35	1	29	7	36
18.ay	24	1	17	8	25
21.ay	18	0	10	8	18
24.ay	9	0	5	4	9
27.ay	5	0	3	2	5
30 ve üstü	4	0	2	2	4

Tedavinin 15. ayında 35 (%97.2)hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml' nin altında idi. 11 hastanın henüz 15. ay kontrolü yapılmadı ve 1 (%2.8) hastanın PSA (total) değeri 1.5 ng\ml'nin üzerinde çıktı. Bu hastaya hormonal tedavi (LHRH analogu) başlandı. PSA (total) ölçümleri 0.008-1.52 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 29 (%80.5) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 7 (%19.5) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 4- 342 ng\dl aralığında bulundu.

Tedavinin 18. ayında 24 (%96)hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml' nin altında idi. 22 hastanın henüz 18. ay kontrolü yapılmadı ve 1 (%4) hastanın PSA (total) değeri 1.5 ng\ml'nin üzerinde çıktı. Bu hastaya başlanan tedavi ile takibe devam edildi. PSA (total) ölçümleri 0.025-1.50 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 17 (%68) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 8 (%32) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 7- 464 ng\dl aralığında bulundu.

Tedavinin 21. ayında 18 (%100) hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml' nin altında idi. 29 hastanın henüz 21. ay kontrolü yapılmadı. PSA (total) ölçümleri 0.019-0.942 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 10 (%55.6) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 8 (%44.4) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 17- 322 ng\dl aralığında bulundu.

Tedavinin 24. ayında 9 (%100) hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml' nin altında idi. 38 hastanın henüz 24. ay kontrolü yapılmadı. PSA (total) ölçümleri 0.008-1.20 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 5 (%55.5) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 4 (%44.5) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 5.95-270 ng\dl aralığında bulundu.

Tedavinin 27. ayında 5 (%100) hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml' nin altında idi. 42 hastanın henüz 27. ay kontrolü yapılmadı. PSA (total) ölçümleri 0.180- 0.615 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 3 (%60) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 2 (%40) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 9.12- 342 ng\dl aralığında bulundu.

Tedavinin 30. ay ve üzerinde takip edilen 4 (%100) hastanın PSA (total) değerleri 1.5 ng\ml' nin altında idi. 43 hastanın henüz 30. ay ve üzerinde kontrolü yapılmadı. PSA (total) ölçümleri 0.166- 0.587 ng\ml arasında bulundu. Testosteron (total) düzeyleri 2 (%50) hastada kastrasyon düzeyinde ölçülürken, 2 (540) hastada normal düzeyde ölçüldü. Testosteron (total) düzeyleri 17.8- 453 ng\dl aralığında bulundu.

Hastalarımızın tümü takipte ve kaybedilen hasta olmadı (hastalığa bağlı sağkalım ve genel sağkalım %100).

TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan solid tümör olma özelliğini korumaktadır. PSA'nın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte tanı alan vakaların çoğu erken klinik evrede olmakta ve primer lokal tedavi ile ılımlı bir seyir göstermektedir. Lokalize hastalığın tedavisinde iki önemli alternatif mevcut olup bunlar radyoterapi ve prostatektomidir. Sinir koruyucu cerrahi tekniklerin tanımlanması radikal prostatektomide performansın artmasını sağlamıştır(108). Bununla birlikte radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastaların %40-85'inin organa sınırlı hastalığı olduğu bildirilmekte ve bu nedenle cerrahi olarak her hastada kür sağlanamamaktadır(109).

Radyoterapi ile hormonal tedavinin kombine edilmesi mantıklı bir seçenek olarak görülmektedir(110). Lokal invaziv prostat kanserinde tedavi başarısını (lokal kontrol, hastalıktan bağımsız sağkalım) arttırmak amacıyla radyoterapi öncesi hormonal tedavi uygulaması ilk kez Green ve ark. tarafından yapılan nonrandomize retrospektif bir çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada lokal kontrol oranları neoadjuvan diethylstilbestrol (DES) ve radyoterapi ile tedavi edilenlerde % 72, tek başına radyoterapi ile tedavi edilenlerde %55, hormon refrakter grupta ise %33 olarak bulunmuştur(111).

Avrupa kanser tanı ve tedavi organizasyonundan (EORTC) elde edilen veriler prostat kanserinde tek başına radyoterapiyle karşılaştırıldığında radyoterapi ve androjen supresyonu (goserelin+siproteron) ile tedavinin sağkalım açısından üstünlük gösterdiğini işaret etmektedir(14). Benzer şekilde Laverdiere ve ark.'nın yaptığı üç kollu faz III çalışmasında tek başına radyoterapi ile tedavi edilen prostat kanserli hastaların 12. ve 24. aylarda yapılan biyopsilerinde total androjen blokajı ve radyoterapi ile tedavi edilenlere oranla çok daha yüksek pozitif biyopsi oranlarının olduğu gösterilmiştir(112).

Lokal invaziv prostat kanserli hastalarda radyoterapi ile birlikte adjuvan ve neoadjuvan hormon tedavilerinin, progresyona gitme zamanı, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak önemli avantajları olduğu gösterilmiştir. Radyoterapi ve endokrin tedavinin ayrı ayrı katkıları açıkça belli değildir, çünkü büyük çalışmaların hiçbirisine radyoterapi olmadan endokrin tedavi kolu dahil edilmemiştir(105).

Prostat tümör hacmi ile radyasyon dozu arasındaki doz-cevap ilişkisi ters orantı göstermektedir. Total androjen blokajı tümör hacmini azaltmakta ve böylece aynı radyasyon dozunda tümör kontrolünün, hormonal supresyon yapılmayan gruba oranla daha iyi olması beklenmektedir(25).

Androjen supresyon tedavisinin uygun süresinin ne kadar olduğu, halen netlik kazanamamıştır. 3 yıllık adjuvan hormonal tedavi süresi ampirik olarak seçilmiş; bu sürenin kısaltılması maliyeti azalttığı gibi androjen supresyonunun yan etkilerini de (örn. ateş basması, seksüel disfonksiyon, halsizlik) azaltacaktır(113).

Bolla ve ark.'nın 415 lokal invaziv prostat kanserli hastayı kapsayan RT ve beraberinde 3 yıllık hormonal tedaviyi (goserelin) içeren ortalama 45 aylık takiplerinde genel sağkalım %79, hastalığa özgü sağkalım % 85 ve lokal kontrol % 97 olarak bildirilmiştir(54). Bununla birlikte Hanks ve ark. yine lokal invaziv prostat kanserli hastalarda RT'den 2 ay önce başlayarak RT esnasında ve sonrasında toplam 2 yıl hormonal tedavi (goserelin) vermişlerdir. Ortalama takip süresi 4.8 yıl olan çalışma sonunda genel sağ kalım %80, hastalığa özgü sağkalım %90 olarak bulunmuştur(114). Roach ve ark 1323 hastalık serilerinde lokal invaziv prostat kanserli hastalara RT öncesi 2 ay, sonrası 2 ay olmak üzere toplam 4 ay hormonal tedavi (leuprolide asetat) vermiş, 5 yıl takip sonrası genel sağ kalım %88, PSA progresyonsuz sağ kalım %61 olarak bulunmuştur(115). Lawton ve ark lokal invaziv prostat kanserli hastalara RT ile birlikte hormonal tedaviyi (goserelin) progresyona kadar süresiz olarak uygulamışlar ve 5.6 yıllık ortalama takip süresi sonrası genel sağ kalım %49, hastalığa özgü sağkalım %36, PSA progresyonsuz sağ kalım %32 olarak bildirmişlerdir(13).

Bizim çalışmamızda 9 aylık HT uygulamasının ilk 7 ayı, neoadjuvan HT şeklinde olup, daha sonraki 2 ayda da HT'ye RT ilave edilmiştir. Böylece iki tedavinin aynı anda kombine edildiği bir dönemde sağlanmış. Ayrıca tablo VII'de görüldüğü gibi her ne kadar 9. aydan sonra biz HT vermesek de önemli sayıdaki hastamızda testosteron değerleri takiplerde kastre düzeylerdedir. Bu bizim çalışmamızda 9 aylık neoadjuvan ve eş zamanlı HT'nin ardından HT vermediğimiz dönemde de HT'nin etkisinin bir grup hastada sürdüğünü yani adjuvan HT etkisi olduğunu göstermektedir. Nitekim LH-RH analogları ile tedavi kesilmesinden sonra 3.ayda %92, 7.ayda %31 hastada kastre testosteron düzeylerinin devam ettiği Oefelein tarafından rapor edilmiştir(116). Bu açıdan baktığımızda bizim çalışmamız RT sonrası adjuvan LH-RH uygulamayarak ekonomik kazanım sağlamış ve en azından bir grup hastada adjuvan dönemde de kastre testosteron düzeylerini devam ettirmiştir.

Görüldüğü gibi lokal invaziv prostat kanserinde hormonal tedavi süresinin uzaması ile hastalık kontrolü arasında doğru orantı bulunmamaktadır.

Uzun dönem adjuvan androjen supresyonunun etkisi henüz açık olmamakla beraber lokal kontrolü anlamlı oranda arttıracığı düşünülmemektedir(117).

Tümör kontrolünde androjen supresyon tedavisinin süresi kadar zamanlaması da önemlidir. Radyoterapi öncesinde, esnasında ve sonrasında verilen antiandrojen tedavi en uygun tedavi şekli olarak görülmektedir.

Parker ve arkadaşlarının çalışmasında tek başına radyoterapi ya da radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalarda önemli olduğu bilinen prognostik faktörlerin neoadjuvan androjen supresyonu ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda da yararlı olduğu ortaya konulmuştur. Bu faktörler klinik T evresi, Gleason skoru ve PSA değeridir. Ek olarak yaş da bağımsız bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. 69 yaşının üzerindeki hastalar tedaviye daha iyi yanıt vermiştir(118).

Klinik kararlar verilirken ekonomik boyutta göz önünde bulundurulmalıdır. Hormonal tedavi hala nispeten pahalı bir tedavidir. Bu nedenle prospektif veriler hormonların erken uygulanmasıyla yararlı sonuçlar alınamayacağını işaret ediyorsa relapsa kadar hormonal tedavinin beklemeye alınması uygun olacaktır(119).

Neoadjuvan androjen supresyonu prostat hacmini azalttığından radyoterapi yan etkilerinin kontrolünde de ek bir kazanç sağlamaktadır(120). Zelefsky ve ark. hedef hacim geometrisinin çevredeki sağlam dokular göz önünde bulundurularak optimize edilebileceğini ortaya koymuşlardır. Böylece tam doz radyasyon alan sağlam doku oranı da önemli ölçüde azalacak ve radyasyon bağımlı normal doku toksisitesinin de en aza indirilmesini sağlanacaktır (8,121). Konvansiyonel yöntemlerle yapılan RT'nin yan etki profili düşünüldüğünde, konformal RT avantajları ortaya çıkmaktadır. Konformal radyasyon uygulaması için özel donanım, yazılım ve eğitim gerekmektedir. Konformal prostat radyoterapisinin amaçlarından birisi, rektum ve mesane gibi kanserli bölgelerin çevresindeki normal dokulara verilen radyasyonun dozunun azaltmak ve aynı anda prostata verilen radyasyon dozunu artırmaktır (32).

Bununla birlikte prostat kanseri hastalarında 3 boyutlu konformal radyoterapinin seksüel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisi ortaya konmuştur. Hormon tedavisi alan hastalarda olduğu gibi tek başına radyoterapi alan hastalarda da bu etkiler anlamlı oranda izlenmektedir. Chen ve ark'ın çalışmasında 1 yıllık takipte tedavi öncesi potent olan %71 hastadan %56'sı potent kalmıştır. Hormon tedavisi alan grupta ise tedavi öncesi %44 olan potent hasta oranı 1 yılın sonunda %31 olarak bulunmuştur. Başlangıçta tamamen potent olan ve en az 1 yıl takip edilen 60 hastadan 35'i (%58) bu sürenin sonundada tamamen potent kalmıştır(122). Bu sonuç tek başına radyoterapi alan hastalarda 1 yıllık total potens oranının %62 ile %67 arasında değiştiği diğer serilere ait sonuçlarla uyumaktadır(123,124). Bizim çalışmamızda, hormonal tedavi başlangıcında potent olan 15 hasta (%31.9)'nın, 6 (%40)'sı tedavi bitiminde potent olarak bulunmuştur.

Androjen supresyonunun iyi bilinen sıcak basması ya da libido azalması gibi yan etkilerinin yanı sıra uzun süreli kullanımda başka önemli fizyolojik değişiklikler de olabilir. Bunlar içinde anemi, kas kitlesinde kayıp, kemik yoğunluğunda azalma ve depresyon sayılabilir(125). Tedavi öncesi bu sınırlayıcı yan etkilerin göz önünde bulundurulması gerekir.

Tedavimizde androjen blokajı ve RT sonrası, hastaların serum testosteron (total) düzeylerinin kastrasyon seviyelerinden normal düzeylere çıkma süreleri ve oranları, benzer çalışmalarla korelasyon göstermektedir. Gilbert ve ark.'nın hormonal tedavi ile RT verdikleri 88 hastalık serilerinin sonucunda, serum testosteron düzeyleri hormonal tedavi ve RT bitiminde 3, 6, 12, 24 ay sonrasında sırasıyla %10, %26, %38, %59 oranlarında normal düzeylere dönmüştür. Çalışmamızda tedavi bitiminde 3, 6, 12 ay sonrası aynı oranlar sırasıyla %12.2, %19.5, %44.5 olarak bulunmuştur(126).

Lokal ve lokal invaziv prostat kanseri olan hastalara verdiğimiz hormon tedavisi ve takiben radyoterapinin sonuçlarına baktığımızda; ortalama 18.1 aylık takip sonunda, lokal kontrol, biyokimyasal başarı (FCCC kriterlerine göre), hastalıktan bağımsız sağkalım, yan etki insidansı, tedaviyi tamamlama oranları ve hasta memnuniyeti bakımından bu tedavi başarılı görülmektedir.

SONUÇLAR

Hormon tedavisi ve radyoterapi uygulanan lokal invaziv prostat kanserli hastaların takibini amaçlayan çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir;

- 1) Lokal invaziv prostat kanserli hastalarda hormon tedavisi ile kombine kullanılan radyoterapi tedavisinin ortalama 18.1 aydaki biyokimyasal başarısı yüz güldürücüdür. Hastaların tümü tedaviye cevap vermiştir. Tedavi sonrası takipler sırasında, PSA yükselmesi 1 hastamızda görülmüştür.
- 2) Uygulanan tedavinin yüksek tolerabilitesi nedeniyle, hastalarda tedaviye uyum %100 olarak gerçekleşmiş ve tedaviyi bırakan, takip dışı kalan hasta olmamıştır.
- 3) HT ile kombine edilen konformal radyoterapi, yan etki insidansı ve hasta uyumu açısından değerlendirildiğinde etkin bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır.
- 4) Tedavinin 6. ayında tedavi uygulanan tüm hastaların PSA değerleri 1.5 ng\ml'nin altına inmiştir.
- 5) Hormonal tedavi bitiminde hastaların bir kısmının testosteron (total) ölçümleri kastrasyon düzeylerini aşmış ancak bu oranlara PSA düzeylerinde artış eşlik etmemiştir.
- 6) 18.1 aylık ortalama takip sürelerinde hastalığa bağlı sağkalım %100 olarak bulunmuştur.
- 7) Prostat kanserinde hormonal tedavi sürelerinde tam bir fikir birliğinin sağlanamadığı günümüzde, uyguladığımız kısa süreli hormonal tedavi şeması erken dönemde başarılı sonuçlar vermiştir.

ÖZET

Çalışmamızda lokal invaziv prostat kanseri tanısı alan ya da lokal prostat kanseri olan ancak radikal prostatektomi için genel durumu uygun olmayan hastalarda, radyoterapi öncesinde ve esnasında hormonal tedavi uygulananının etkinliği araştırılmıştır.

Bu çalışmaya, Kasım 1999- Ocak 2004 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran, lokal invaziv prostat kanseri tanısı alan ya da lokal prostat kanseri olan ancak radikal prostatektomi için genel durumu uygun olmayan 47 hasta dahil edildi. Çalışmamızda ortalama takip süresi 18.1 ay (9-57 ay) olarak bulundu. Başlangıçta 10 gün süre ile 50 mg bicalutamide alan hastalara, bu süre sonunda depo form LH-RH analogu [leuprolide asetat (11.25mg), goserelin (10.8mg)] uygulandı. LH-RH analogları 3 ayda bir toplam 3 doz halinde yapıldı. Tedavinin 8. ayında toplam 7000 cGy radyoterapi (RT) uygulandı. Bu aşamadan sonra hastalar 3 aylık takip protokolü altında izlenmeye devam edildi. Başlangıçtan itibaren 3 ayda bir total/serbest PSA, total/serbest testosteron değerleri ölçüldü. Biyokimyasal nüks kriteri olarak "Fox Chase Cancer Center" (FCCC) kriterleri kabul edildi. Buna göre biyokimyasal nüks, PSA değerinde 1.5 ng\ml'yi aşan iki yükselme olması olarak tanımlandı.

Hormon tedavisi (HT) ve RT'ye bağlı yan etkilerden dolayı tedavinin yarım bırakıldığı hastamız olmadı. Hastalarımızın tümü halen takip protokolünde izlenmekte (hastalığa bağlı sağkalım ve genel sağkalım %100). Tedavinin 6. ayında hastalarımızın %100'ünün PSA(total) ölçümleri 1.5 ng\ml'nin altında, %95.7' sinin testosteron (total) düzeyleri kastre seviyelerde idi. Takip süresinde 1 hastamıza biyokimyasal nüks nedeniyle ek tedavi verildi, diğer hastalarımızda nüks gelişmedi.

Sonuç olarak, prostat kanserinde hormonal tedavi sürelerinde tam bir fikir birliğinin sağlanamadığı günümüzde, uyguladığımız kısa süreli hormonal tedavi şeması erken dönemde başarılı sonuçlar vermiştir. Lokal invaziv prostat kanserli hastalarda hormon tedavisi ile kombine kullanılan radyoterapinin, ortalama 18.1 aydaki biyokimyasal başarısı yüz güldürücüdür.

Anahtar Sözcükler: Hormonal tedavi, Lokal invaziv prostat kanseri, Lokalize prostat kanseri, Prostat spesifik antijen, Radyoterapi.

SUMMARY

In this study we evaluated the efficacy of hormonal therapy (HT) before and during radiotherapy(RT) in patients with locally advanced prostate cancer or with localized prostate cancer who are not suitable for radical prostatectomy.

47 patients with locally advanced prostate cancer or localized prostate cancer but not suitable for radical prostatectomy who have referred to Urology Clinic in Ankara University Medical Faculty between November 1999 and January 2004 are included in this study. The median follow up was 18.1 (9-57) months. 50 mg bicalutamide was administered for 10 days and at the end of this time depot LH-RH analogue [leuprolide asetat (11.25 mg), goserelin (10.8 mg)] was injected. LH-RH analogues were injected totally 3 times every 3 months. At the 8. month of the therapy totally 7000 cGy radiotherapy (RT) was administered. From that time patients were followed up every 3 month. Total/free PSA, total/free testosterone were calculated. Fox Chase Cancer Center (FCCC) definition was accepted as biochemical failure. According to this definition, failure was characterized by two rises in PSA level to a level exceeding 1.5 ng/ml.

There was no need for any patient to quit therapy because of side effects of HT or RT. All patients are still under follow up and no death occurred (disease free survival and overall survival are 100%). At the 6. month of the therapy PSA(total) levels were less than 1.5 ng/ml in 100% of the patients and testosterone (total) levels were at castrate levels in 97% of the patients. Additional therapy was administered for only 1 patient because of biochemical failure in the total follow up time. There were no other recurrences.

In conclusion, the short duration hormone therapy that we administered had successful results in short term where there is still no agreement in the duration of hormone therapy in prostate cancer. The biochemical results of combined hormone therapy and radiotherapy in locally advanced prostate cancer are satisfying.

Key Words: Hormonal therapy, Locally advanced prostate cancer, Localized prostate cancer, Prostate-specific antigen, Radiation therapy.

KAYNAKLAR

- 1) Roach III M, Lu J, Pilepich MV. et al. Predicting long-term survival and the need for hormonal therapy:a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 47:617-627.
- 2) Bolla M, Gonzalea D, Warde P et al. Improved survival in patients with lokally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Eng J Med* 1997;337:295-300.
- 3) Medical Research Council. Immediate versus deferred treatmant for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
- 4) Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013-1021.
- 5) Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP et al. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1377-1382.
- 6) Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598.
- 7) Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984;27:763-766.
- 8) DeWeese TL, Song DY. Current evidence for the role of combined androgen suppression and radiation in the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000;55:169-174.
- 9) Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988;7:47.
- 10) Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988;7:47-60.
- 11) Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of Care studies in the United States. *NCI MONogr* 1988;7:75-84.
- 12) Hanks GE. Optimizing the radiation treatment and outcome of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1235-1245.
- 13) Hanks GE, Asbell SO, Krall JM et al. Outcome for lymph node negative T1b,2 (A-2,B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1991;21:1099-1103.

- 14) Leibel SA, Hanks GE, Kramer S. Patterns of Care outcome studies: Result of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:401.
- 15) Perez CA, Hanks GE, Leibel SA. Localized carcinoma of the prostate (stages T1b,T1c,T2 and T3). Review of management with external beam radiation therapy. *Cancer* 1993;72:3156-3173.
- 16) Perez CA, Pilepich MV, Garcia D. Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to the pelvis:Experience at the Malinckrodt Institute of Radiology. *NCI Monogr* 1988;7:85-94.
- 17) Zelefsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy. *Urology* 1997;49:38-45.
- 18) Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration of estrogen and of androgen injection on semina phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-397.
- 19) Green N, Bodner H, Broth H et al. Improved local control of bulky prostatic carcinoma with sequential estrogen and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:971-976.
- 20) Porter AT, Venner PM. The role of citoreduction prior to definitive radiotherapy in locally advanced prostate cancer –The Canadian perspective. *Treatment of prostatic cancer – Facts and controversies*. New York :Wiley-Liss, Inc,1990;231-237.
- 21) Kramlowsky. Value of testosterone deprivation in D1 carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998;139:1242-1244.
- 22) Lawton CA, Winter K, Murray K et al. Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:937-946.
- 23) Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
- 24) Pilepich MV, Kral JM, Al-Sarraf M et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45:616-6323.
- 25) Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L et al. Benefical effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.

- 26) McLeod D. Emerging role of adjuvant hormonal therapy. *Urology* 2002;60:13-21.
- 27) Pilepich MV, Winter K, John MJ 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;50:1243-12.
- 28) Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's Urology*. 8th ed. Vol 4, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2002;3003-3226.
- 29) Tanagho EA, McAninch JW. (çeviri: Kazancı G, ed.). *Smith Genel Üroloji*. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999 ;392-433.
- 30) Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB et al. A prospective, population- based study of androstenedione, estrogens and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990;50:169.
- 31) Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT. The new American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer. *Cancer* 1994;73:104-114.
- 32) Fraass B: The development of conformal radiation therapy. *Med Phys* 1995;22:1911-1921.
- 33) Pilepich M, Asbel S, Krall J, et al: Correlation of radiotherapeutic parameters of treatment related morbidity-analysis of RTOG study 77-06. *Int J Radiat Onkol Biol Phys* 1987;13:1007-1012.
- 34) Lawton C, Won M, Pilepich M, et al: Long term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935-939.
- 35) Terris M, Haney D, Jonstone I, et al: Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:75-80.
- 36) Badalment R, Miller M, Peller P, et al: An algorithm for predicting non organ confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996;156:1375-1380.
- 37) Borirakchanyavat S, Bhargava V, Shinohar K, et al: Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy. *Urology* 1997;50:373-378
- 38) D'Amico A, Coleman C: Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol* 1996;14:304-315.

- 39) Conrad S, Graefen M, Pichlmeier, et al: Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *J Urol* 1998;159:2023-2029.
- 40) Epstein J, Wals P, Carmihal M, et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271: 368-374.
- 41) D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, et al: The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome following radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1164-1172.
- 42) Grignon D, Sakr W: Histological effects of radiation therapy and total androgen blockade on prostate cancer. *Cancer* 1995;75:1837-1841.
- 43) Critz F, Williams W, Holladay C, et al: Post-treatment PSA 0.2 ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999;54:968-971.
- 44) Zincke H, Osterlig J, Blute M, et al: Long term (15 year) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-1857.
- 45) Crook J, Choan E, Perry G, et al: Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology* 1998;51:566-572.
- 46) Crook J, Malone S, Bahadur Y, et al: Post radiotherapy prostate biopsies: What do they really mean? 5 year results for 498 patients. *J Urol* 1999;161:387.
- 47) Lee W, Hanlon A, Hanks G: Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: The relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996; 156:450-453.
- 48) Kestin L, Vicini F, Ziaja E, et al: Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer* 1999;86:1557-1566.
- 49) Zagars G, Pollack A: the fall and rise of prostate-specific antigen. *Cancer* 1993;72:832-842.

- 50) Hancock S, Cox R, Bagshaw M: Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: A reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995;154:1412-1417.
- 51) Preston D, Bauer J, Connely R, et al: Prostate specific antigen to predict outcome of external beam radiation for prostate cancer: Walter Reed Army Medical Center experience 1998-1995. *Urology* 1999;53:131-138.
- 52) Pilepich M, Krall J, Talsarraj M, et al: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma-a randomized comparative trial of the RTOG. *Urology* 1995;45:616-623.
- 53) Bolla M, Collette L, Warde P, et al: Long term results of immediate adjuvant hormonal therapy with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy. A phase III EORTC study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:(3 suppl):147.
- 54) Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
- 55) Messing E, Manola J, Sarosdy M, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
- 56) Sands M, Pollack A, Zagars GK, et al: Influence of radiotherapy on node-positive prostate cancer treated with androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:13-19.
- 57) Huggins C, Hodges CV: The effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
- 58) Thalman GN, Sikes RA, Chang SM, et al: Suramin- induced decrease in prostate-specific antigen expression with no effect on tumor growth in the LNCaP model of human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:794-801.
- 59) Schröder FH, Kranse R, Barbet N, et al: Prostate-specific antigen: A surrogate endpoint for screening new agents against prostate cancer? *Prostate* 2000;42: 107-115.
- 60) Oesterling JE, Martin SK, Bergstrahl EJ, et al: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993;269:57-60.

- 61) Bangma CH, Hop WC, Schröder FH: Eliminating the need for per operative frozen section analysis of pelvic lymph nodes during radical prostatectomy. *Br J Urol* 1995 ;76:595-599.
- 62) Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al: Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
- 63) Albertsen PC, Hanley JA, Harlan LC, et al: The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer: A population based analysis. *J Urol* 2000;163:1138-1143.
- 64) Mulders PFA, Dijkman GA, Fernandez del Moral P, et al: Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. *Cancer* 1990;65:2758-2761.
- 65) Ernst DS, Hanson J, Venner PM: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 1991;146:372-376.
- 66) Reynard JM, Peters TJ, Gillat D: Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer- a multivariate analysis of prostate cancer mortality. *Br J Urol* 1995;75:507-515.
- 67) Collette L, Reijke TM, Schröder FH, et al: Prostate specific- antigen a surrogate marker of survival in metastatic prostate cancer? *J Urol* 2001.
- 68) Schröder FH, Norming U, Blumenstein BA, et al: Phase II studies on prostate cancer. *Urology* 1997;49:3-14.
- 69) Denis LJ, Carneiro de Moura JL, Bono A, et al: Goserelin asetat and flutamide versus bilateral orchiectomy: A Phase III EORTC trial (30893). EORTC GU group and EORTC Data center. *Urology* 1993;42:119-130.
- 70) Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-980.
- 71) Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Eng J Med* 1997;337:295-300.
- 72) Granfors T, Modig H, Damber JE, et al: Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: A prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:2030-2034.
- 73) Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive

radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013-1021.

74) Robinson MRG, Smith PH, Richards B, et al: The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Group phase III clinical trial (Protocol 30805) comparing orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilbesterol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1995;28:273-283.

75) Lamberts SWJ, van del Beld AW, van der Lely AJ: The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-424.

76) Helgason AR, Arver S, Adolfsson J, et al: Potency. The validation of information from a self administered questionnaire using objective measurements of night-time erections and test-retest reliability. *Br J Urol* 1998;81:135-141.

77) Schröder FH, Collette L, de Reijke TM, et al: Prostate cancer treated by anti-androgens: Is sexual function preserved? *Br J Cancer* 2000;82:283-290.

78) Wood RI: Estradiol, but not dihydrotestosterone, in the medial amygdala facilitates male hamster sex behavior. *Apophysiol Behav* 1996;59:833-841.

79) Clarke NW, McClure J, George NJ: The effects of orchidectomy on skeletal metabolism in metastatic prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:475-483.

80) Wei JT, Gross M, Jaffe JA, et al: Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology* 1999;54:607-611.

81) Daniel HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-186.

82) Daniel HW: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157:439-444.

83) Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al: Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 1995;57:97-99.

84) Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, et al: Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997;79:933-941.

85) Weber JP, Walsh PC, Peters CA, et al: Effect of reversible androgen deprivation on hemoglobin and serum immunoreactive erythropoietin in men. *Am J Hematol* 1991;36:190-194.

86) Radlmaier A, Bormacher K, Neumann F: Hot flushes: Mechanism and prevention. In Schröder FH (ed): *EORTC Genitourinary Group Monograph 8: Treatment of prostatic cancer – Facts and controversies*. New York, Wiley-Liss 1990, pp 131-140.

- 87) Lin BJT, Chen KK, Chen MT, et al: The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology* 1994;43:834-837.
- 88) Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: Results of the veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;7:165-170.
- 89) Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al: Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5925-5930.
- 90) Beck PH, McAnich JW, Goebel JL, et al: Plasma testosterone in patients receiving diethylstilbestrol. *Urology* 1978;11:157-160.
- 91) de Lignieres B: The case for a nonplasma lipoprotein etiology of reduced vascular risk in estrogen replacement therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:389-395.
- 92) Smith PH, Suci S, Robinson MRG, et al: A comparison of the effect of diethylstilbestrol with low dose estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer: Final analysis of a phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of cancer. *J Urol* 1986;136:619-623.
- 93) Garnick MB, Gittelman M, Steidle C, et al: Abarelix (PPI-149), a novel and potent GnRH agonist, induces as rapid and profound prostate gland volume reduction (PGVR) and androgen suppression before brachytherapy (BT) or radiation therapy (XRT). *J Urol* 1998;159:220.
- 94) Sharifi R, Soloway M, Leuprolide Study Group: Clinical study of Leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* 1990;143:68-71.
- 95) Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR: Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:1479-1480.
- 96) Schulze H, Senge T: Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:934-941.
- 97) Chertin B, Spitz IM, Lindenberg T, et al: An implant releasing the gonadotropin hormone-releasing hormone agonist histrelin maintains medical castration for up to 30 months in metastatic prostate cancer. *J Urol* 2000 ;163:838-844.
- 98) Knuth UA, Hano R, Nieschlag E: Effect of Flutamide or Cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J Clin Endocrin Metabol* 1984;59:963-969.

- 99) Rabe T, Feldman K, Heinemen L, et al: Cyproterone acetate: Is it hepato- or genotoxic? *Drug Safety* 1996;14:25-38.
- 100) Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al: Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Protocol 30892. *J Urol* 2000.
- 101) Lund F, Rasmussen F: Flutamide versus Stilbestrol in the managements of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1988;61:140-142.
- 102) Sogani PC, Minoo R, Vagaiwala R, et al: Experience with Flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984;54:744-750.
- 103) Seindenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al: Single-therapy androgen suppression in men advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-577.
- 104) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;282:1591.
- 105) Sneller ZW, Hop WCJ, Carpentier PJ, et al: Prognosis and prostatic volume changes during endocrine management of prostate cancer: A longitudinal study. *J Urol* 1992;147:962-966.
- 106) Critz FA. A Standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: undetectable prostate specific antigen compared with the american society of therapeutic radiology and oncology consensus definition. *J Urol* 2002;167:1310-1313.
- 107) Alexandra L, Hanlon PH, Gerald E et al. Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. *Int J Radiat Biol Phys* 2000;46:559-566.
- 108) Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. *Urology* 1999;54:495-502.
- 109) Partin AW, Kattan MW, Subrong ENP et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleaso score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;227:1445-1451.
- 110) Moyad MA, Pienta KJ, Montie JE: Use of PC-SPES, a commercially available supplement for prostate cancer, in a patient with hormone naive disease. *Urology* 1999;54:319-323.
- 111) Gren N, Bodner H, Broth E et al. Improved contorl of bulky prostate carcinoma with sequential estrogen and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Phys* 1984;10:971-976.

- 112) Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior to and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.
- 113) Bolla M, Collette L, Blank L et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet* 2002; 360:103-108.
- 114) Hanks GE, Lu J, Machtay M et al. RTOG protocol 92-02: a phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy for locally advanced carcinoma of the prostate. *Proceedings of the 36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*; May 20-23, 2000;New Orleans, LA.*J Clin Oncol* 2000;19:327a.
- 115) Roach M, Lu JD, Lawton C et al. A phase III trial comparing whole pelvic (WP) to prostate only (PO) radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression (TAS) :preliminary analysis of RTOG 9413. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:3.
- 116) Oefelein MG. Time to normalization of serum testosterone after 3- month luteinizing hormone- releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J Urol* 1998;160:1685-1688.
- 117) Coleman R, Robboy S, Minna J: Disseminated intravascular coagulation:A reappraisal. *Ann Rev Med* 1979;30:359-374.
- 118) Parker cc, Norman AR, Huddart RA et al. Pre- treatment nomogram for biochemical control after neoadjuvant deprivation and radical radiotherapy for clinically localised prostate cancer. *British Journal of Cancer* 2002; 86:686-691.
- 119) Cella M, Engering A, Pinet V, et al: Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature* 1997;388:782-787.
- 120) Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: Experimental and clinical results. *Urology* 1997;49:74-83.
- 121) Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three- dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:755-761.
- 122) Chen CT, Valicenti RK, Lu J et al. Does hormonal therapy influence sexual function in men receiving 3D conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int. J.Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001;50:591-595.

- 123) Turner SL, Adams K, Bull CA et al. Sexual function after radical radiation therapy for prostate cancer: A prospective evaluation. *Urology* 1999;54:124-129.
- 124) Talcott JA, Rieker P, Clark JA et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998;16:275-283.
- 125) Schroder FH. Endocrine treatment of prostate cancer-recent developments and the future. Part I: maximal androgen blockage, early vs delayed endocrine treatment and side-effects. *Br J Urol* 1999;83:161-170.
- 126) Gilbert DA, Padula MD, Michael J et al. Normalization of serum testosterone levels in patients treated with neoadjuvant hormonal therapy and three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:439-443.

