

Radyoterapi

Prostat Kanseri Tedavi Şekilleri ve Son Radyoterapi Yaklaşımlar

Cengiz KURTMAN*
Nimet MERCAN*

Cilt kanserleri hariç tutulursa prostat kanserleri erkeklerde 3.sıklıkla görülen bir neoplazmdir (5). 50 yaş üstündeki erkeklerde en sık görülen neoplazm olup 60 yaş üstündeki erkeklerde yaklaşık %20 sıklıkla görülür ve 75 yaş üstündeki erkeklerin ölüm nedenlerinin başında gelir (12). A.B.D.'nde 1971 yılında 35.000 yeni prostat kanseri vakası saptanmış olup bu vakaların 17.200 ünün ölümüne neden olmuştur (5). Histolojik olarak en belirgin tip adeno karsinom olup transisyonel tip kanserleri ve sarkomları nadirdir (5).

Erken fazda belirti vermeyen PK genellikle dikkatli rektal muayene ile saptanır. En sık görülen semptomlar pollakiuri, ağrılı idrar, ağrı olup komplet idrar retansiyonu ve hematurisi nadirdir (2).

Yayılımı perikapsüler olarak vesikula seminalis, mesane ve rektuma, lenfatik yolla pelvis içinde sıklık sırasına göre hipogastrik, obturator ve external iliak lenf bezlerine, extra pelvik olarak da para aortik ve mediastinal lenf bezlerine, nadiren aksiller ve servikal bölgeye yapar (2). Hematojen yolla böbrek, adrenal bez, karaciğer, akciğer ve vakaların çoğunda vertebral ven pleksusunun dağılımına bağlı olarak pelvis, femur ve lomber vertebralara yayılım yapar (2) Şekil 1).

Mc Cullough araştırmasında prostat kanserlerinin evrelere göre oranlarını (11):

Evre A %5-10

Evre B %5-10

Evre C %45

Evre D %30-35 olarak saptanmıştır. Ancak daha önce evreleri belirtilen prostat kanserli has-

taların ameliyat sonucunda, evre A 1 vakalarında %0 LAP, A 2 de %25 LAP, B 1 de %15 LAP, C de %50 ve daha yüksek oranda LAP saptanmıştır (Tablo 1).

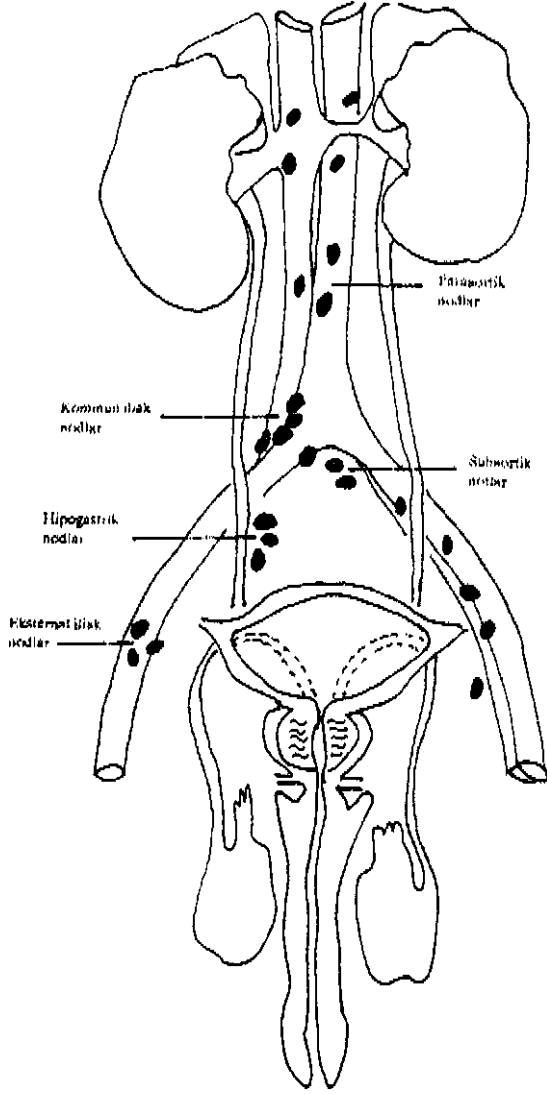
TEDAVİ

Genel hatları ile prostat kanserinin tedavisi, cerrahi, radyoterapi, hormonterapi ve kemoterapi olarak değerlendirilir. Tedavideki küratif etkenin vakanın erken evrelerde olması ve tedavinin multidisipliner anlayış içinde uygulanması ile arttığı bilinen bir gerçektir.

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi olarak sıklıkla uygulanan radikal prostatektomidir ve bu operasyona en uygun grup Evre B 1 olan gruptur (19). Ancak bu girişime uygun olan vakalar sınırlı olup, tüm prostat kanserlerinin yaklaşık %5'idir. The Johns Hopkins HospitaPa başvuran 3711 prostat kanserli hastanın 475'i ameliyat edilmiştir. Bu vakaların 292 si Evre B 1 dir ve oran %7,9 dur (19). Aynı hastahenede Evre B 1 olup radikal prostatektomi geçiren 57 vakanın 15 yıllık hayatta kalımlarında %51'i sağlıklı, %17'si nüks kanserden ex olmuş, %32'si ise kanser dışı nedenlerle ex olmuşlardır. Benign hipertrofi nedeniyle prostatektomi yapıp histolojisi karsinom gelen vakaların 5 yıllık hayatta kalımı %75, 10 yıllık hayatta kalımı %47 bulunmuştur (2). Vickery ve Kerr radikal perineal prostatektomi sonrası 5 yıllık hayatta kalımı %79, 10 yıllık hayatta kalımı %49 olarak bulmuşlardır. Veterans Administration Co-Operative Urological Research Group'un

*Ankara Üni. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.B.D.



Şekil 1. Prostat bezinin lenfyolları

Evre 1 ve Evre 2 vakalarının prostatektomi sonrası 5 yıllık hayatta kalımı %70, metastazı olmayan Evre 3 vakalarının prostatektomi sonrası 5 yıllık hayatta kalımı %50, uzak metastazlı evre 4 vakalarının 5 yıllık hayatta kalımı %25 dir (2).

RADYOTERAPİ

Eksternal RT

Internal RT

İnternal-Eksternal RT

İntraoperatif RT.

Eksternal RT primer küratif ve postoperatif olarak yapılır. Evre A l'in her zaman tedaviye alınması gerektiği hakkında tartışmalar olduğu için

Tablo -1

Catalona ve Scott

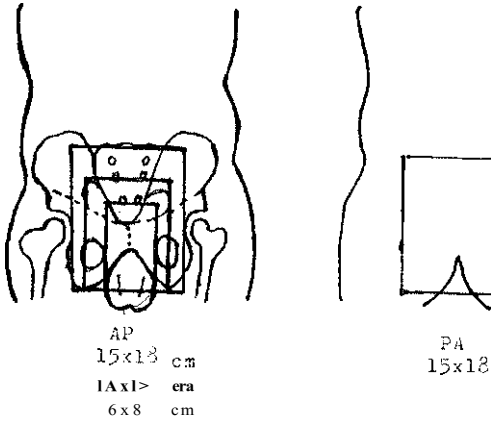
- Evre A 1: İyi diferansiye, üçten az mikroskopik adeno ca odağı
 Evre A 2: Az diferansiye veya multipl fokal odaklar.
 Evre B 1: Çevresini enfilte etmemiş, 2 cm ve daha ufak, asemptomatik palpabl nodul ve normal asit fosfataz seviyesi.
 Evre B 2: Prostatta sınırlı, kapsüle penetre olmayan 2 cm den büyük nodul veya prostat bezinin %35'den fazlasını tutan lezyon ve normal asit fosfataz seviyesi (11).
 Evre C 1: Orta derecede gelişmiş ve prostat kapsülünü aşmış seminal bezi mesane, urethrayı tutan veya kapsül içinde sınırlı ancak artmış asit fosfataz seviyesi (4).
 Evre C 2: Massiv tutulum, bir veya 2 pelvik duvara fiksye veya rektum, mesaneye direk yayılım. Şayet pelvik L A P veya düşük diferansiyeli tümör varsa D 1 olarak değerlendirilir. Evre C de kemik sintigrafisi metastaz göstermemesine rağmen asit fosfataz artmış olabilir.
 Evre D 1: Pelvik L A P veya artmamış asit fosfataz seviyesi.
 Evre D 2: Pelvis dışı L A P veya karaciğer, akciğer gibi organ metastazı.

radikal prostatektomiye uygun olan Evre A2 ve B 1 vakalarıdır (10). Evre B 2 vakalarının 2/3'ünün paraprostatik dokulara yayılım yapması ve 15 yıllık hayatta kalımlarının %13 olması nedeniyle radikal prostatektomi adayı olmaları yanlıştır. Aristizabal (3) Evre A'nın eksternal radyoterapisinin 5 yıllık hayatta kalımını %100, Evre B de %80, Hanks (9) Evre A da 10 yıllık hayatta kalımı %63 olarak bulmuştur (3). Bunun yanında Gibson ve arkadaşları (7) 1984 tarihinde Evre A, B, C vakalarında radikal prostatektominin 5 yıllık hayatta kalımını %94 10 yıllık hayatta kalımını ise %78 olarak bulmuşlardır.

Radyoterapi Tekniği

Kapsül içinde sınırlı prostat kanserleri:

Düşük gradeli ve erken evreli (A - B) prostat kanserlerinde lenf tutulum olasılığı %5-10'un altında olduğu için tedavi prostat ve periprostatik bölgeyi içine alacak şekilde yapılır. Stanford'un serilerinde örneklendiği gibi tedavi 4-10 mevlük orta enerjide linear akseleratör ile 360 dereceli veya bilateral 120 derecelik ark tedavisi ile homojen doz dağılımı elde edilir. Burada 7000-7600 radlık tedavi dozu ile 5 yıllık hayatta kalım %72 dir.



Şekil 2. A) On ve arka tedavi sahaları.



Şekil 2. B)

5 alan Co-60 tedavisi Mc Gaven tarafından tarif edilmiştir ve evrelerine göre 5 yıllık hayatta kalım %66-90 arasındadır. Benzer sonuçlar Perez ve Neglia tarafından 22 mev.lik betatron ile AP-PA 15x18 cm'lik alana 5000 rad verildikten sonra, 14x14 cm lik alana (Şekil 2) 180 ner raddan ilave 1000 rad ve daha sonra 6x8 cm'lik alana küçültülerek 1000 rad daha verilerek elde edilmiştir (11). Neglia AP-PA 10x10 cm'lik sahaya ve lateral 10x8 cm'lik alana 200 raddan 5000 rad, daha sonra sadece AP-PA 8x8 cm'lik sahaya 1000 veya 2000 rad ilave ederek uygulanmıştır (13) (Şekil 2 A-B).

Kapsül dışına taşmış ve yüksek gradeli prostat kanserleri: Tümör kapsülü geçince LAP olasılığı %59 dur. Evre B'de orta derece diferansiyeli tümörde %19 ve az diferansiyeli tümörde LAP

olasılığı %40'a çıkar. Evre C'de az diferansiyeli tümörde bu oran %80'in üstüne çıkar (15). Bütün bu vakalarda tedavi alanının lenf bezlerinde içine alacak şekilde genişletilmesi gereklidir. Stanford sisteminde orta enerjili linear akseleratör ile 4 alan tedavisi içine (4) obturatur, internal ve eksternal iliak ve komin iliak lenf nodları da M1 edilmiş olunur. (AP-PA alan iskiyal tubrositastan L-5 vertebranın üstüne kadar ve yanlara minör pelvisin 1,5 cm dışından geçen bölgedir, lateral sahaların alt sınırı rektumun uzunlama hattının ortasından, üst sınır pubisin anterior kesimine kadar olan kesimdir, tüm köşeler uygun olarak korunur). Tüm alanlar günde 200 raddan 2600 rada ulaşıktan sonra 7x7 veya 8x8 cm lik sağlı sollu 120 derecelik ark ile 2000 rad verilip sonra tekrar önceki 4 alana dönülerek 2400 rad daha verilir, bu sayede bölgesel lenf bezleri 5000 rad ve prostat 7000 rad almış olur, bu teknikte LAP leri diseke edilmiş olanlar hariç, gelişen geç komplikasyonlar ancak %1 oranında cerrahi onarım ister. Böyle tedavide evre C de nük olmaksızın 5 yıllık hayatta kalım %55,3'tür (15). Paraaortik lenf bezlerinin tutulumu olduğunda tedavi sahası pelvik alanın üstünden T-12 seviyesine çıkar ve 2 alan arasında uygun bir boşluk bırakılır. Paraaortik bölgeye AP-PA 4000 rad verildikten sonra yandan 1000 rad daha ilave yapılır, yalnız bu yan sahada renal parankiminin ön kısmında tedavi alanının içine girmiş olur.

Literatür göz önüne alındığında prostat kanseri vakalarının bölgesel lenfatiklere metastaz oranının erken evrelerde dahi yüksek oranda olduğu dikkati çekmektedir (A2 de %25, B1 de %15, C de %50 oranında). Bu nedenle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalında prostat kanserindeki tedavi yaklaşımımız şu şekildedir; tümör erken evrede olsa bile eğer yüksek gradeli ve en az diferansiyeli (%40 lenfatik metastaz) ise postoperatif pelvis ışınlanması yapmaktayız. Tedavi planı olarak, Co-60 Gamatron ile pelvik bölge 15x15 veya 15x18 cm. boyutlarda ön ve arkadan günde 200 cGy den 5000 cGy tümör dozu uygulandıktan sonra tedavi sahası küçültülerek sadece primer tümör sahasını içine alacak şekilde 6x6 veya 8x8 cm'lik alana önden 1000 veya 2000 cGy ilave radyoterapi uygulamaktır. Ayrıca son sıralarda pelvik bölge ışlandıktan sonra lokal tümör bölgesinin intrakaviter olarak

yüksek doz oranlı Co-60 Selectron kaynağı ile haftada bir yaklaşık 500 cGy, toplam 2000 cGy ile intrakaviter radyoterapi uygulanmasında başlanılmıştır.

Ötede beri süre gelen bu yaklaşımımızda ileri evre prostat kanseri olgularında primer küratif radyoterapi ile radikal prostatektomiden daha iyi sonuçlar elde ettik (Halen devam etmekte olan çalışmamızda 35 hasta göz önüne alınarak 5 yıllık sağ kalım %83.3 olarak tesbit edildi). Sonuç olarak primer küratif radyoterapinin ileri evre tümörlerde radikal prostatektomiden daha yararlı olduğu kanısındayız.

Ötörler arasında genelde tam bir anlaşma olmamasına rağmen çoğu prostat bölgesine günde 180-200 raddan haftada 5 gün şeklinde en az 6000 rad uygulanmasını kabul ederler, pelvik bölge ise aynı şemada en az 5000 rad almalıdır. Neglia (13)6,5 haftada 6500 ve 7 haftada 7000 radlık tedaviler ile erken orta gelişmiş prostat kanserlerinde lokal kontrol bakımından bir fark görmemiştir. Masif tümörlerde 7 haftada 7000 rad üzerine çıkılması lokal kontrol oranını artırır ancak bu istatistiksel olarak çok anlamlı olmayıp aksine ciddi komplikasyonların %10'a çıkmasına neden olur.

Radyoterapi postoperatif dönemde lokal nüksden önce yapılırsa 5 yıllık hayatta kalım Pilepich (14) ve arkadaşlarının serisinde %45, Rosen ve arkadaşlarınınkinden %94 (17), Gibbons ve arkadaşlarının (6) serisinde %73'tür. Oysa lokal nüksten sonra yapılan radyoterapide hastalık olmadan geçen 5 yıllık hayatta kalım %40'tır (16). Ameliyat sonrası dönemde klinik nüks çıkmadan ne kadar önce radyoterapi yapılırsa 6000 rad gibi daha düşük dozlar uygulanabilir ve daha hafif komplikasyonlar görülür.

İnternai Radyoterapi

Bu tedavide Au 198 veya I 125 in prostat bezi içine implantasyonu amaçlanmaktadır ve internai tedavinin eksternal tedavi ile kombine edildiği takdirde başarı oran artmaktadır. William (8) ve arkadaşları erken evreli prostat kanserli vakalara Au 198 ile 2500 rad ve ameliyattan iki hafta sonra toplam 6500-7000 rada ulaşacak şekilde eksternal radyoterapinin yapılmasını önerirler. William'in serisinde operasyonla evresi kesin olarak saptanan

295 vakamın toplam hayatta kalımları: A 2 %98, B %85, C 1 %86, D 1 %79'dur.

Brakiterapi (İntrakaviter Radyoterapi)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim dalında uygulanan diğer yeni bir radyoterapi şekli intrakaviter tedavidir. Bu tedavi şeklinde yaklaşımız şu şekildedir:

Prostat kanserleri Co-60 ile ön ve arkadan 4600 rad pelvik saha ışınlandıktan sonra Selectron High Dose Rate-60 ile intra urethral olarak haftada bir 581 rad ile 4 seansta 2324 rad verilmektedir. Bu sayede prostat bölgesine 7500 rad civarında ışın verilmiş olunur.

Teknik: Urethradan mesane içine yerleştirilen idrar sondasının balonu kontras madde ile şişirilip mesane boynuna oturtulduktan sonra ön arka pelvis grafisi ile prostat üst ucu saptanır. Prostat uzunluğu ve hacmi önceden ultrasonografi veya bilgisayarlı batın tomografisi ile hesaplandığından prostat aplikatörü ile girilerek aplikatörün üst ucu sonda ile aynı seviyeye gelecek şekilde prostat alt ve üst ucu arasına aplikatör intra uretral olarak yerleştirilip lokalizasyon grafileri ile kontrol edilir. Aplikatörde prostat hacmine göre prostatın en uzak noktasında 500 rad elde edilecek şekilde kaynak seçimi ve amamlama yapılır. Tedavi başlamadan önce reetuma konan ICD-5 dozimetresi ile tedavi sırasında ayrı ayrı 5 noktadan rektum ön duvarının aldığı doz saptanır. İstenen dozun verilmesi 200-300 saniyesi kapsayıp, hastanın hazırlanıp tedavinin sonlanması yaklaşık 30 dakika içerisinde gerçekleşir.

İntraoperatif Radyoterapi

Eksternal radyoterapi sırasında birçok tedavi sahasının içine hastalıkla ilgisi olmayan organ ve dokuların girmesi nedeniyle, ameliyatla tümöral dokunun eksizilmesinden hemen sonra çevre organ ve dokular kenarlara ekarte edilerek bölgesel ve tümöral artıkların olabileceği alan Betatron ile bir seansta 2000-3000 rad uygulandığı takdirde istenmeyen yan etkilerin çıkması önlenilebilir (1). Bagshaw evre B ve C prostat kanserinde, lokal olarak 3 ve 4 cm çaplık alana sırasıyla 10 mev.lik elektronla 3000 ve 2800 rad uygulamış ve 6 ve 2 yıl sonra hala vakaları hayatta

olarak saptamıştır. Bu şekilde bir çok unrezektabl tümörde intraoperatif teknikle 5 yıldan fazla yaşam sağlanabilir(1).

Radyoterapi Komplikasyonları

Komplikasyon tedavi sonrası 3 ay içinde gelişmiş ise akut olarak değerlendirilir. En sık görülen akut semptom bağırsak alışkanlığındaki değişme olup hastaların %60'da görülür, bunlar tedavinin 4., 5. haftasında görülen kansız diare veya mukuslu veya kanlı dışkılamadır. Proktitis genellikle posa bırakmayan diet, hidrokortizon desteği ve gaita yumuşatıcıları ile düzelir. Akut genitoüriner semptom olan dizüri ve sık idrara çıkma hastaların %25 inde görülür, hastaların %10'unda görülen derin perineal ağrı ise uygun analjezikler ile düzeltilebilir. En sık görülen kronik rektal sekel %4 vakada saptanan dışkıının kan ile geçici çizgilenmesidir, bazı vakalarda ise inatçı tenesmus kalabilir. Kronik genitoüriner lezyon ürethral sitriktür şeklinde ve daha önemlisi RT öncesi potent olan hastaların %30'unda potens kaybı görülmüştür (5).

Hormon Tedavisi

Amaç testiküler androjeni orşiektomi ile azaltma ve östrojen vererek androjen etkisini nötralize etmektir (2). Bu saede ağrılar, kilo kaybı, iştahsızlık azalır, primer tümörün ve metastazlarının küçülmesi ve yumuşaması görülür. Tedavide plasebo, orşiektomi+plasebo, orşiektomi + östrojen kombinasyonları seçüebilir. Ancak yapılan incelemeler metastazların ve semptomların gecikmesi kilo kaybı performans ve 5 yıllık hayatta kalımda istatistik farklılıkların olmadığını göstermiş, androjen kontrolü tedavisinin tüm diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda uygulanmasını önermektedir (2).

Kemoterapi

Kemoterapinin prostat kanserlerindeki yeri evre D 1 vakaları olup erken evreli prostat kanserlerinin tedavisinde adjuvant olarak kullanılmasıdır (18).

- Mitsuyuku Abe, MD: Clinical Experiences with Intraoperative Radiotherapy of Locally Advanced Cancers, Cancer 45:40-48,1980.
- Lauren V. Ackerman, MD . Juan A, del Regato MD . Cancer of the Male Genital Organs, 12:647-667,1970.
- Aristizabal SA, Steinbronn DV, Heusinkveld RF: External beam radiotherapy in cancer of the prostate: The University of Arizona experience. Radiother. Oncol. 1984,1:309-315.
- Malcolm A, Bagshaw MD: External Radiation Therapy of the Prostate Cancer 45:1906-1921, 1980.
- Malcom A, Magshaw, MD, Fletcher GH, MD: Textbook of Radiotherapy, Definitive Megavoltage Radiation Therapy in Carcinoma of the Prostate, 752:767.1973.
- Gibbons RP, Cole BS, Richardson RG et al: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy, result and complications. J Urol. 1988, 135:65-68.
- Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brennen E, Mason JT: Total J Urol. 1984,131:73-76.
- William G.Guerriero, MD: Combined Interstitial and External Radiotherapy in the Definitive management of carcinoma of the prostate Cancer 45:1922-1928,1980.
- Hanks GE, Optemezeng the radiation treatment and outcome of prostate cancer. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984,11:1235-1245.
- Gerald E, Hank MD: Radical Prostatectomy or Radiation Therapy for Early Prostate Cancer. Cancer 61, 2153-2160, 1988.
- David L, Mc Cullough MD: Surgical Staging of Carcinoma of the Prostate Cancer 45:1902-1905,1980.
- Walter T, Murohy MD: Radiation Therapy, Cancer of the Prostate 39:799, 1967.
- Neglia WJ, Hussey DH and Johnson DE: Megavoltage radiation therapy for carcinoma of the prostate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2:873-882,1977.
- Pilepich MV, Walz BJ, Baglan RJ: Postoperative irradiation in carcinoma of the prostate, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984,10:1869-1873.
- Pistenma DA. Bagshaw MA, and Freiha FS: Extend field radiation therapy for prostatic adenocarcinoma, satatus report of a limited prospective trial. In cancer of the genitourinary tract, DE. Johnson and M L. eds. New York Raven Pres 1979, pp 229-247.
- Ray. GR, Bagshaw MA, Freiha F: External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy J. Urol. 1984,132:926-930.
- Rosen EM, Cassidy JR, Conolly J, Chaffey JT, Radiotherapy for localized prostate carcinoma, Int J. Radiat. oncol. Biol. Phys. 1984,10:2201-2210.
- Joseph D. Schmidt, MD. Chemotherapy Programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP), Cancer 45:1937-1946,1980.
- Patrick C. Walsh MD and Hufh JJewelt MD: Radical Surgery for Prostatic Cancer, Cancer 45:1906-1911,1980.