



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

**LOKALİZE PROSTAT KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE
İNTRAPROSTATİK DOZ ARTIŞI UYGULANAN HASTALARIN
YAN ETKİLER AÇISINDAN DOZİMETRİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI VE RADYOLOJİK YANIT
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. BENNUR ZEYNAN DEVRAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

**LOKALİZE PROSTAT KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE
İNTRAPROSTATİK DOZ ARTIŞI UYGULANAN HASTALARIN
YAN ETKİLER AÇISINDAN DOZİMETRİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI VE RADYOLOJİK YANIT
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. BENNUR ZEYNAN DEVRAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. İLKNUR ALSAN ÇETİN

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Bu zorlu asistanlık sürecinde değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, sevgi dolu ve yapıcı fikirleri ile sadece mesleğimde değil, hayatın her alanında bana yol gösteren, özellikle tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında benden hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr İlknur Alsan Çetin'e

Engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı yakaladığım, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr Mustafa Adlı'ya, klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz Doç.Dr Zerrin Özgen'e, Prof.Dr. Beste Melek Atasoy'a, Öğr. Gör.Dr. Hilal Alkış'a ve Dr. Dilek Gül'e

Tez sürecimde görüntüleme değerlendirmelerinde yardımlarını esirgemeyen ve bana vakit ayıran Prof. Dr Tunç Öneş, Doç. Dr.Canan Cimşit, istatistik analizde yol gösteren Prof. Dr. Gülnaz Nural Bekiroğlu'na ve tezimin planlama aşamasında büyük emeği olan sağlık fizikçimiz Turgut Taşçı'ya

Asistanlık yıllarımın en güzel zamanlarını beraber paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışma fırsatını yakaladığım, hastaneyi daha güzel bir yer haline getiren tüm sağlık fizikçisi, hemşire, tekniker, hastane personeli ve kliniğimizin iki incisi sekreterlerimiz Erkan ve Gül'e

Hayatım boyunca destekleriyle hep yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan ve beni yetiştiren annem Zeynep Güleğen ve babam Kenan Güleğen'e, işin en zor kısmını sırtlanıp tüm dertlerimi dinleyen, varlığıyla bana huzur veren sevgili eşim Sergen Devran'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Bennur Zeynan Devran

Aralık 2023

ÖZET

Lokalize Prostat Kanseri Radyoterapisinde İntraprostatik Doz Artışı Uygulanan Hastaların Yan Etkiler Açısından Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması ve Radyolojik Yanıt Değerlendirmesi

Amaç: Dominant intraprostatik lezyon (DIL) alanına doz artırımı uygulanan unfavorable orta ve yüksek risk grubundaki prostat kanserli hastaların, küratif tedavisinde dozimetrik verileri ile akut yan etkiler arasındaki ilişkinin araştırılması ve tedavi sonrası radyolojik yanıt değerlendirmelerinin raporlanması amaçlanmaktadır.

Yöntem: 2021-2023 yılları arasında intraprostatik doz artırımı uygulanan, unfavorable orta ve yüksek risk grubunda, tedavi sonrasında en az 3 aylık takibi olan 30 prostat kanseri hastaları çalışmaya dahil edildi. Akut yan etkiler, RTOG ve CTCAE v5.0 skalalarına göre derecelendirildi. Hedef hacimler, rektum, mesane, bağırsak ve üretranın dozimetrik verileri değerlendirildi. Hastaların tedaviden 3 ay sonra çekilen mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT görüntülemelerindeki tedavi yanıtları incelendi. Hastaların dozimetrik verileri ve akut yan etkileri arasında ilişki olup olmadığı bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler arası ilişkinin saptanmasında ise ki-kare testinden faydalanıldı.

Bulgular: Hastalarda, RTOG $G \geq 2$ GÜS %23,4, $G \geq 2$ GİS %6,7 ve $G \geq 1$ GİS %56,7 oranının akut yan etki tespit edildi. Riskli organ ve hedef hacim dozimetrik verileri ile akut yan etkiler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Mesane Dmean değerlerinin $G \geq 2$ sistit şikâyeti olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,006$). İdrar sıklığında artış şikâyeti ile mesane V80 değerleri arasında ilişki tespit edildi ($p=0,05$). İnkontinans şikâyeti görülen hastalarda PTVboost hacmi ortalama $16,5 \text{ cm}^3$, iken görülmeyen hastalarda $7,15 \text{ cm}^3$ olarak saptandı ($p<0,001$). Diyare şikâyeti görülen hastalarda rektum v40 değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,04$). Radyolojik değerlendirmede tedavi sonrası üçüncü ayda ⁶⁸GaPSMA-PET/BT ile hastaların %53,3'ünde, mp-MR da ise %63,3'ünde tam yanıt görüldü. Tedavi sonrası altıncı ayda ise toplam ⁶⁸GaPSMA-PET/BT'de %90 ve mp-MR'da %90 tam yanıt tespit edildi.

Sonuç: DIL alanı, mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT görüntülemeleri birlikte kullanılarak belirlenen hastalarda fokal doz artımı, güvenli akut yan etkiler ile uygulanabilir bir yaklaşımdır. Hastalarda tedavi sonrası yüksek radyolojik yanıt oranları gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Prostat kanseri, radyoterapi, ⁶⁸GaPSMA-PET/BT, MRI, DIL

ABSTRACT

Dosimetric correlation of acute toxicity in intraprostatic dose escalation for localized prostate cancer radiotherapy and evaluation of radiological response

Objective: It is aimed to investigate the relationship between dosimetric data and acute side effects in the curative treatment of unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer patients who received dose escalation to the dominant intraprostatic lesion (DIL) area and to report post-treatment radiological response evaluations.

Method: The study enrolled 30 patients with unfavorable intermediate to high-risk prostate cancer who underwent intraprostatic dose escalation between 2021 and 2023. Patients with at least three months of follow-up after treatment were included. Acute side effects were graded according to the RTOG and CTCAE v5.0 scales. Target volumes, dosimetric data of the rectum, bladder, intestine and urethra were evaluated. The treatment responses of the patients on mp-MRI and ⁶⁸GaPSMA-PET/CT imaging were taken three months after the treatment was examined. Whether there was a relationship between the patients' dosimetric data and their acute side effects was evaluated by an independent sample t-test. The chi-square test was used to determine the relationship between categorical data.

Results: In the study, acute side effects were observed in patients with RTOG G_{≥2} GIS in 23.4% of cases, G_{≥2} GIS in 6.7%, and G_{≥1} GIS in 56.7%. No significant relationship was found between dosimetric data and acute side effects. However, the study found that patients with higher Bladder Dmean values had a higher incidence of G_{≥2} cystitis (p=0.006), and there was a relationship between the increased urinary frequency and bladder V80 values (p = 0.05). Furthermore, the study found that patients with incontinence had a significantly higher average PTVboost volume of 16.5 cm³ compared to 7.15 cm³ in patients without (p<0.001). It was found that patients who experienced diarrhea had higher Rectum v40 values (p = 0.04). The radiological evaluation showed a complete response in 53.3% of the patients with ⁶⁸GaPSMA-PET/CT and 63.3% with mp-MRI. In total ⁶⁸GaPSMA-PET/CT and mp-MRI, complete response of 90% was detected after 6 months of treatment.

Conclusion: Focal dose escalation in patients determined using DIL, mp-MR, and ⁶⁸GaPSMA-PET/CT is feasible with safe acute side effects. High radiological response rates were observed in patients after treatment.

Keywords: Prostate cancer, radiotherapy, ⁶⁸GaPSMA-PET/CT, MRI, DIL

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etyoloji	3
2.2.1 Hormonal faktörler	3
2.2.2. Yaş.....	3
2.2.3. Etnik köken.....	4
2.2.4. Aile öyküsü ve genetik faktörler	4
2.2.5. Diyet	5
2.2.6. Sigara ve Alkol	6
2.2.7. Obezite ve İnsulin.....	6
2.3. Histopatoloji	6
2.3.1. İntraduktal karsinom.....	7
2.3.2. İnvaziv adenokarsinom.....	7
2.3.3. Prostat Karsinomuna Özgü Patolojik Özellikler	9
2.4. Tarama	10
2.5. Tanı.....	10
2.5.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	10
2.5.2. Dijital rektal muayene (DRM).....	12

2.5.3. Biyopsi.....	12
2.5.4 Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.5.4.1.Ultrasonografi (USG)	13
2.5.4.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	13
2.5.4.3.Kemik taraması.....	15
2.5.4.4.Pozitron emisyon tomografisi (PET).....	15
2.6. Prostat Kanserinde Evreleme ve Risk Sınıflaması.....	16
2.7. Lokal/Lokal ileri Prostat Kanserinde Standart Tedavi Yaklaşımları	20
2.7.1.Aktif izlem ve Bekle-gör yaklaşımları	21
2.7.2.Cerrahi	22
2.7.3. Radyoterapi.....	23
2.7.3.1. Eksternal Işın Radyoterapi.....	23
2.7.3.1.1. 3 Boyutlu Eksternal Radyoterapi (3B-RT).....	23
2.7.3.1.2. Yoğunluk Ayarlıklı Radyoterapi ve Volumetrik ark tedavisi.....	25
2.7.3.1.3.Hipofraksiyone Radyoterapi	26
2.7.3.1.4.Stereotaktik Radyoterapi	27
2.7.3.2. Brakiterapi	28
2.7.3.3.Doç Artırımı	30
2.7.3.3.1.Tüm Prostat Bezine Doç Artırımı	30
2.7.3.3.2.Fokal Doç Artırımı	30
2.7.3.4. Prostat Kanserinde Radyoterapi Yan Etkileri.....	32
2.7.3.4.1. Gastrointestinal Yan Etkiler	32
2.7.3.4.2. Genitoüriner Yan Etkiler	33
2.7.3.4.3. Seksüel Disfonksiyon.....	33
2.7.4. Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT).....	34
2.8. Radyobioloji.....	37
2.8.1. Radyasyonun Tanımı, Direkt ve İndirekt Etkileri	37
2.8.2. Hücre Döngüsü.....	38
2.8.3. Radyasyon Hasarı.....	38
2.8.4. Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler.....	39
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. Simülasyon ve Hazırlık.....	40
3.2. Radyoterapi	41
3.2.1. Kontürlleme	41
3.2.1.1. Normal Organların Kontürlenmesi	41
3.2.1.2. Hedef Hacimlerin Kontürlenmesi.....	42
3.2.2. Radyoterapi Dozu.....	44
3.2.3. Planlama, Tedavi	44
3.3. Takip	46
3.3.4. Radyolojik değerlendirme	48

3.4. İstatistik.....	49
4. BULGULAR	50
4.1. Hasta Özellikleri.....	53
4.2. DİL Özellikleri.....	55
4.3. Yan Etkiler ve Planlama dozları.....	56
4.3.1. GÜS Yan Etkileri	58
4.3.2. GİS Yan Etkileri	61
4.4. Radyolojik Değerlendirme	65
5.TARTIŞMA	67
6. SONUÇ.....	72
7. KAYNAKLAR	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Grade (Derece) Grupları (ISUP)

Tablo 2: PI-RADS skörlama sistemi

Tablo 3: Klinik TNM Evrelemesi (AJCC 8th)

Tablo 4: TNM Prognostik Gruplar

Tablo 5: D'Amico risk sınıflaması

Tablo 6: NCCN risk sınıflaması

Tablo 7: RTOG Rektal Proktit Derecelendirmesi

Tablo 8: DELINEATE çalışması normal organ doz sınırlamaları

Tablo 9: RTOG Toksisite derecelendirme sistemi

Tablo 10: Hastaların risk grupları ve Gleason skorlarına göre dağılımı

Tablo 11: Hastaların tedavi öncesi hemogram özellikleri

Tablo 12: Hastaların dominant intraprostatik lezyon (DIL) özellikleri

Tablo 13: Hastaların yan etki dağılımı

Tablo 14: Hasta özellikleri ile RTOG yan etkileri arasındaki ilişki

Tablo 15: Hastaların hedef hacim ve normal organ dozlarının ortalamaları

Tablo 16: GÜS yan etkileri ile hedef hacim ve normal organ dozları arasındaki ilişki

Tablo 17: GİS yan etkileri ile hedef hacim ve normal organ dozları arasındaki ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gleason şematik diyagramı

Şekil 2: 3D-CRT ve IMRT'nin örnek karşılaştırılması

Şekil 3: Prostat Kanserinin hormonal aksı

Şekil 4: Prostat radyoterapisinde normal organ kontürlemesi örnek vaka

Şekil 5: Prostat radyoterapisinde hedef hacimlerin kontürlemesi örnek vaka

Şekil 6: Planma BT'si ve mp-MR füzyon örnek vaka

Şekil 7: Tedavi planlama örneği

Şekil 8: RTOG yan etkilerinin tedavi süresince (0), tedavi başlangıcından sonra 10.hafta ve 18.haftadaki zamanla değişimleri

Şekil 9: Hastaların dominant intraprostatik lezyon yerleşim yeri oranları

Şekil 10: Sistit yan etkisi olan/olmayan hastaların prostat içi doz artırımı yapılan alan hacimlerinin kıyaslanması

Şekil 11: $G \geq 2$ sistit yan etkisi olan ile $G0-1$ sistit şikâyeti olan hastaların, mesanelerinin aldığı ortalama dozların kıyaslanması

Şekil 12: İdrar sıklığında artış yan etkisi olan/olmayan hastaların mesanede 80 Gy doz alan hacimlerinin kıyaslanması

Şekil 13: İnkontinans yan etkisi olan/olmayan hastaların prostat içi doz artırımı yapılan alan hacimlerinin kıyaslanması

Şekil 14: Diyare yan etkisi olan/olmayan hastaların rektumda 40 Gy doz alan hacimlerinin kıyaslanması

Şekil 15: Diyare yan etkisi olan/olmayan hastaların mp-MR yardımıyla belirlenen dominant intraprostatik lezyon hacimlerinin kıyaslanması

Şekil 16: A: Diyare yan etkisi olmayan/olan hastaların $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ yardımıyla belirlenen dominant intraprostatik lezyon hacimlerinin kıyaslanması ($5,9\text{cm}^3$ vs $10,9\text{cm}^3$), B: prostat içi doz artırımı yapılan alan hacimlerinin kıyaslanması ($7,9\text{cm}^3$ vs $13,9\text{cm}^3$)

Şekil 17: Tedavi esnasında proktit yan etkisi olan/olmayan hastaların rektumda 80 Gy doz alan hacimlerinin kıyaslanması

SİMGELER VE KISALTMALAR

3B-RT: 3 Boyutlu Eksternal radyoterapi

ADC: Apparent diffusion coefficient (Görünüşteki difüzyon katsıyısı)

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

Aİ: Aktif izlem

bPFS: Biyokimyasal progresyonsuz sağ kalım

BPH: Benign prostat hiperplazi

CBCT: Cone Beam Bilgisayarlı Tomografi

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTV: Clinical Target Volume (Klinik Hedef Hacim)

DCE: Dynamic contrast enhanced (Dinamik kontrastlı görüntü)

DHT: Dihidrotestosteron

DIL: Dominant intraprostatik lezyon

DILmm: Dominant intraprostatik lezyon mp-MR da aksiyel en geniş uzunluğu

Dmax: En yüksek (maksimum) Doz

Dmean: Ortalama Doz

DRM: Dijital Rektal Muayene

DWI: Diffusion weighted imaging (Difüzyon ağırlıklı görüntüleme)

EAU: European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)

ECE: Ekstrakapsüler uzanım

ERT: Eksternal Radyoterapi

ESTRO: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği)

GİS: Gastrointestinal Sistem

GÜS: Genitoüriner Sistem

GTV: Gross Tumor Volume (Görülebilir Tümör Hacmi)

HDR: Yüksek Doz Hızı

IGRT: Görüntü Rehberlikli Radyoterapi

ISUP: International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patologlar Cemiyeti)

L/M: Lenfosit-monosit oranı

LDR: Düşük Doz Hızı

LENT- SOMA: Late Effects of Normal Tissues-Subjective, Objective, Management and Analytic system

LH: Lüteinizan hormon

LHRH: Lüteinizan hormon salıcı hormon

LVI: Lenfovasküler aralık invazyonu

MMR: Mismatch repair

Mp-MR: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG: Manyetik rezonans görüntülemenin

N/L: Nötrofil-lenfosit oranı

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)

P/L: Platelet-lenfosit oranı

PDE: Fosfodiesteraz

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System (Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi)

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PNI: Perinöral invazyon

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSADT: PSA değerinin iki katına çıktığı sürede

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

PTV: Planning Target Volume (Planlanan Hedef Hacim)

PTVboost: Fokal doz artırımı planlanan hedef hacim

RP: Radikal prostatektomi

RT: Radyoterapi

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SIB: Simultane İntegre Boost

SIB: Simültane integre boost

SV: Seminal vezikül

SVRT: Stereotaktik vucüt radyoterapisi

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TRUS: Transrektal USG

USG: Ultrasonografi

V40: İlgili organın 40 Gy alan hacmin yüzdesi

V80: İlgili organın 80 Gy alan hacmin yüzdesi

VMAT: Volumetrik Ark Tedavisi

YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tarama tekniklerinin artması ile giderek artan sıklıkta prostat kanseri görülmektedir. Lokalize prostat kanserinin tedavisinde radyoterapi, cerrahi veya kombine tedaviler kullanılabilir (1). Bu yaklaşımlar arasında onkolojik sonuçlar açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Lokal prostat kanseri radyoterapisi; yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), brakiterapi, proton tedavisi veya stereotaktik vücut radyoterapi (SVRT) gibi çeşitli teknikler ile uygulanabilmektedir. Standart eksternal radyoterapi uygulanmasında çoğunlukla 72-80 Gy arasında definitif dozlar uygulanmakta ve major komplikasyon olmaksızın başarılı tedavi sonuçları elde edilmektedir (2, 3). Son yıllarda lokal kontrolün ve biyokimyasal nüksüz sağ kalımın iyileştirilmesi amacı ile prostat bezinin tamamına doz artırımı uygulanmasının güvenilir ve başarılı sonuçları olduğu bildirilmiştir (4-6).

Prostat kanseri multifokal bir hastalık olmasına rağmen yapılan patoloji çalışmalarında prostat bezi içerisinde baskın bir kanser odağı var olduğu ve hastalığın agresifliğini bu odağın belirlediği tespit edildi. Definitif radyoterapi sonrası lokal nükslerin en sık bu baskın odakta olduğu görüldü (7, 8). Bu nedenle lokal kontrolü artırmak için tüm prostat bezi yerine baskın intraprostatik odağa yönelik doz artırımı güncel araştırma konularından biri haline geldi (9, 10).

Bir meta-analizde 988 hastada intraprostatik baskın lezyon alanına ≥ 90 Gy RT uygulanan 11 çalışma değerlendirildi ve intraprostatik doz artırımının güvenli ve etkili olduğu raporlandı (11). Son yapılan faz 3 randomize çalışmada intraprostatik doz artırımının toksisiteyi artırmadan biyokimyasal hastalıksız sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir (12). Aynı zamanda ülkemizden de VMAT tekniği ile intraprostatik doz artırımının çevre normal organ dozları açısından güvenilirliği ile ilgili çalışma mevcuttur (13). Bu çalışmalarda eksternal radyoterapi ile boost alanına verilen ortalama doz aralığı (Dmean) 80 Gy-105 Gy dir.

Radyoterapi planlamasında doz artırımı yapılan klinik çalışmalarda baskın odağın belirlenmesinde genellikle tek başına multiparametrik Manyetik rezonans görüntüleme (mp-MR) veya tek başına Pozitron emisyon tomografisi (PET/CT) görüntüleri kullanılmıştır (12, 14). İntraprostatik odak tanımı için $^{68}\text{GaPSMA}$ -PET/CT ve mp-MR kullanımının histopatolojik veriler ile karşılaştırmasında, bu iki görüntülemenin birlikte kullanımının teşhis doğruluğunu artırdığı görüldü (15, 16). Zamboglou ve ark.

yaptığı çalışmada normal organ komplikasyon riskini artırmadan ⁶⁸GaPSMA-PET/CT ve mp-MR birlikte kullanılarak oluşturulan intraprostatik alana doz artırımının uygulanabilirliğini dozimetrik veriler ile gösterdi (17). Fakat literatürde bu dozimetrik verilerin hasta takiplerindeki akut yan etkiler ile korelasyonunu gösteren çalışmaya rastlanmadı.

Bizim çalışmamızda volümetrik ark tedavi (VMAT) tekniği ile mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/CT görüntülemeleri birlikte kullanılarak intraprostatik doz artırımı yaptığımız hastalarda, dozimetrik olarak hesaplanan parametreler ile akut gastrointestinal (GİS), genitoüriner (GÜS) ve cinsel yan etkiler arasında korelasyon olup olmadığını saptanması amaçlandı.

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde lokal kontrolü artırmak için intraprostatik doz artırımı uygulanan prostat kanserli hastaların küratif tedavisinde dozimetrik verilerin hasta takiplerindeki akut yan etkiler ile olan korelasyonunun araştırılması ve tedavi sonrası radyolojik değerlendirmelerin raporlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen kanserdir, yeni tanıların %29'unu oluşturur. İnsidansı hem yaşla birlikte hem de 2014'den 2019'a kadar her yıl %3 artış göstermiştir (18). Tanı anındaki ortalama yaş 66'dır. Elli yaş altındaki 350 erkeğin 1'inde prostat kanseri görülmesi beklenirken insidans oranı 50-59 yaş aralığında her 52 erkekte 1'e kadar çıkmakta, 65 yaş üstündeki erkeklerde görülme sıklığı ise %60'a ulaşmaktadır (19).

Aynı zamanda dünya genelinde prostat kanseri insidansı coğrafik farklılıklar da göstermekte ve bunun nedeni prostat spesifik antijen (PSA) testi kullanım sıklığı olarak düşünülmektedir (20). Türkiye de ise yapılan bir çalışmada yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans hızı 100.000'de 35 vaka olduğu bildirilmiştir (21).

Prostat kanseri, kanser ilişkili ölümün erkeklerde en sık ikinci nedeni olmasıyla birlikte ölüm oranı son yıllarda eskiye kıyasla düşüş göstermiştir. Yıllık ölüm oranı 1990'da %38,56 iken, 2005-2009 yıllarında bu oran %18,8 olmuştur. 2012-2018

yılları arasında beş yıllık sağ kalım ise %97 olarak bildirilmiştir. Bu durumdaki en önemli rolünde PSA taramasının kullanımı olduğu düşünülmektedir.

2.2. Etiyoloji

Prostat kanserinin direkt olarak gerçek nedeni hala bilinmemekle birlikte prostat kanseri gelişimi riski ile ilişkilendirilen birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Uzun dönem androjen maruziyeti, ileri yaş, ırk/etnik köken, ailede prostat kanseri öyküsü bunlardan bazılarıdır.

2.2.1 Hormonal faktörler

Prostat bezi androjenler tarafından düzenlenir ve dolayısıyla gelişme, büyüme, boyut ve işlevin korunması için androjenlere bağımlıdır (22). Testosteron, erkeklerde ana androjendir ve testiste leydig hücreleri tarafından üretilir. Hipotalamus tarafından uyarılan testosteron üretimi, ön hipofizden lüteinizan hormon (LH) üretmek üzere aktive edilen lüteinizan hormon salıcı hormon (LHRH) aracılığıyla stimüle edilir. Testosteron, prostatta 5-alfa-redüktaz tarafından daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür (23). Androjenler cinsel işlevin gelişimi ve sürdürülmesinde önemlidir ve androjen uyarımı prostat kanserinin gelişiminde merkezi bir rol oynar (24). Bu bilgiler ışığında yapılan hayvan çalışmalarında kronik testesteron maruziyetinin prostat dokusunda karsinogenezi tetiklediği gösterilmiştir (25). İnsanlarda ise 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid kullanımı ile 7 yıllık prostat kanseri gelişim riskinin azaldığı bulunmuştur (26).

2.2.2. Yaş

İleri yaş prostat kanseri için en önemli risk faktörüdür (27). Daha yüksek seviye oksidatif stres, immün sistemin zayıflaması, karsinojenlere daha uzun süre maruziyet, DNA hasarlanmalarına yanıtın bozulması gibi birçok neden öngörülmektedir. Prostat kanseri dışındaki nedenlerle ölen 50 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık %30'unda otopsi anında prostat kanseri tespit edildiğini bildirmiştir (28). Yavaş seyri nedeniyle, yaşamları boyunca ciddi yandaş hastalığı olan yaşlı erkeklerin prostat kanserinden ziyade diğer ilgili sağlık durumlarından veya diğer hastalıklardan ölme olasılığı daha yüksektir (19).

2.2.3. Etnik köken

Prostat kanserinin etnik kökenler arasında farklı dağılımının olduğu bilinmektedir. Beyaz erkeklerle karşılaştırıldığında, prostat kanseri olan/olmayan siyah erkeklerde önemli ölçüde daha yüksek PSA seviyeleri görülmüştür. Afrikan-amerikan erkekler ile Asya kökenli erkeklerin arasında prostat kanser insidansı açısından 30-50 kat fark görülmektedir. Aynı zamanda Afrikan Amerikan erkeklerinde ilk tanıda daha ileri evre hastalık tespit edildiği ve daha kötü prognoza sahip oldukları raporlanmıştır (29, 30). Birkaç çalışmada genetik faktörlerin bu etnik farklılıkta rolü olabileceğini öne sürdü(31). Afrikan-amerikan erkeklerde, prostat kanser riski ile ilişkisi bilinen kromozom 8q24 varyantının daha yaygın olduğu görüldü (32, 33). Aynı zamanda tümör baskılayıcı EphB2 ve hücre apoptozunu düzenleyen Bcl2 gibi genlerinde de büyük oranda varyasyonlar tespit edildi (34, 35).

2.2.4. Aile öyküsü ve genetik faktörler

Ailesel Prostat kanseri ilk kez 1956 da tanımlandı (36). Bir meta analizde ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde prostat kanseri riskinin 2,5 kat arttığı ve en yüksek riskli erkeklerin erken yaşta tanı alan akrabası olanlar ve birden fazla prostat kanseri tanıli akrabası olanlar olduğu bildirildi (37). Ailesel prostat kanserinin genel popülasyondaki tüm vakalarının %5-10'undan sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir (38, 39).

Prostat kanseri riskini artırdığı gösterilen birden fazla genetik faktör tanımlanmıştır. Meme ve over kanseri ile yakın ilişkisi bilinen tümör baskılayıcı gen BRCA2'nin aynı zamanda artmış prostat kanseri riski ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Alman prostat kanseri tanıli hastaların incelendiği bir çalışmada ICAM1, ICAM4 ve ICAM5 genlerini içeren 19p13.2 kromozomu üzerindeki bir bölgenin prostat kanseri riskini etkilediği görülmüştür (41). İsveç Kanser Veri Tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada da meme kanseri, böbrek kanseri, over kanseri ve melanom öyküsü olan ailelerde prostat kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (42).

Kolon kanserine yüksek ailesel yatkınlığı olan Lynch sendromuna neden olan mismatch repair (MMR) gen mutasyonu taşıyıcısı 764 hasta üzerinde yapılan bir

araştırma, prostat kanseri insidansında iki kat artışla ilişkili olduğunu bulundu (43). Birden fazla kansere zemin hazırlayan mutasyonları barındıran 8q24 genomik bölgesi genç yaşta görülen ve agresif seyirli prostat kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (44, 45).

2.2.5. Diyet

Diğer potansiyel risk faktörleri ile kompleks ilişkisi nedeniyle prostat kanserine diyetin etkisi, üzerine çalışılması zor konulardan biridir ve bu etki net olarak bilinmemektedir. Giovannucci ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada likopen ve karotenoidler içeren domates ve domates ürünlerinin, diyetle alınmasının prostat kanseri riski ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Amerika’da yapılan bir prospektif kohort çalışmada işlenmiş kırmızı et tüketiminin prostat kanseri riskini artırdığı görülmüştür (47).

Hem takviye ürünler ile alınan hem de süt ve süt ürünleri ile alınan kalsiyum prostat kanseri riskini artırmaktadır. Günlük 2.000 mg'dan fazla kalsiyum alınması ise bu riski daha fazla artırmaktadır. 47 bin erkeğin 24 yıllık takibinin yapıldığı bir çalışmada prostat kanseri tanısı konulan 5861 erkek ile yüksek kalsiyum alımı arasında ilişki bulunmuştur (48, 49). Fakat şu anda, prostat kanseri gelişme riski taşıyan veya prostat kanseri öyküsü olan hastalar için süt ürünleri tüketimine ilişkin resmi bir klinik tavsiye bulunmamaktadır.

E vitamini ve selenyum antioksidan özellikleri nedeniyle araştırmalara konu olmuşlardır. Her ikisi içinde prostat kanseri riskini azalttıklarına dair çalışmalar (50, 51) olmasına rağmen 2011 de yapılan SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) çalışmasında plasebo, E vitamini, selenyum veya ikisini birlikte verilen erkekler üzerinde prostat kanser insidansı incelendiğinde selenyumun plasebodan istatistiksel anlamlı bir farkı görülmez iken ilginç bir şekilde tek başına E vitamini kullanan erkeklerde anlamlı olarak prostat kanseri daha fazla tespit edilmiştir (52).

2.2.6. Sigara ve Alkol

Sigaranın başta akciğer kanseri olmak üzere birçok kanser için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigaranın prostat kanseri üzerine etkisi içerisindeki karsinojen polisiklik aromatik hidrokarbonlar yanında, inflamatuvar ve hormonal etkiler ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Retrospektif bir çalışmada aktif sigara içen erkeklerin, hiç içmeyen veya sigarayı bırakmış olan erkeklere oranla daha sık akut prostatit oldukları gösterilmiştir (53). Sigara içen erkeklerde aynı zamanda kandaki seks hormonlarının seviyesi de daha yüksektir. Prospektif, 16.000'den fazla erkeğin dahil edildiği başka bir çalışmada da aktif sigara içen erkeklerin prostat kanserinden ölme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (54). Tanıdan 10 yıl öncesinden itibaren içilen yıllık sigara miktarı arttıkça mortalite riski de artmaktadır (55).

Çalışmaların değişkenliğine ve bildirilen farklı verilere rağmen, günde yaklaşık üç kadehe kadar ılımlı alkol tüketiminin prostat kanseri riskini etkilemediği, bununla birlikte, alkolikler veya yoğun alkol kullanıcıları ile yapılan bazı çalışmaların gösterdiği gibi, günde yaklaşık yedi veya daha fazla içeceğin yoğun tüketimi, bu hastalık için aşırı bir riskle ilişkilendirilmiştir (56, 57).

2.2.7. Obezite ve İnsulin

Fazla yağ dokusu sistemik inflamasyona neden olur ve steroid hormon metabolizması, insülin duyarlılığı ve sitokin salınımını etkiler (58). Allot ve ark.'nın yaptığı incelemede obezite ile agresif prostat kanserinin ilişkili olduğunu bildirmiştir (59). Başka çalışmalarda da yüksek bir beden kitle indeksinin prostat kanser mortalitesi (60, 61), tedaviden sonra biyokimyasal başarısızlık (62, 63) ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.

2.3. Histopatoloji

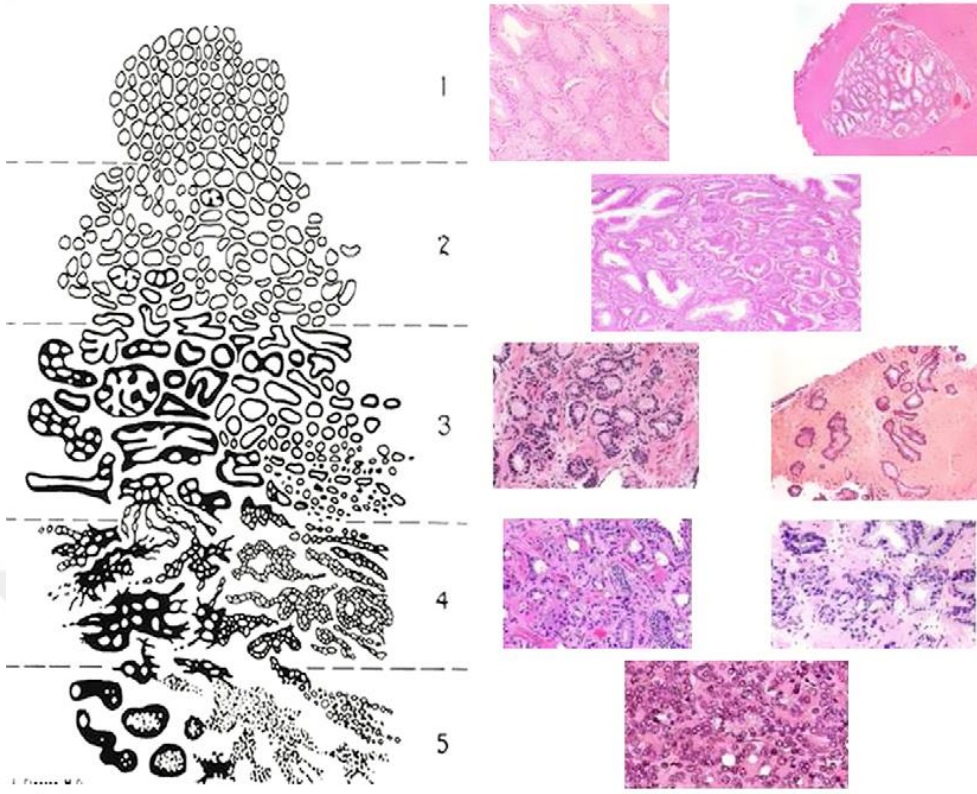
Prostat kanseri epitel kökenli veya epitel olmayan/stromal kökenli olarak ikiye ayrılabilir. Epitel kökenli tümörlerin %90'ı asiner morfolojidedir. Asiner olmayan grup ürotelyal karsinomun yanı sıra sarkomatoid, duktal ve küçük hücreli karsinom türlerini de içerir. Çok daha nadir görülen epitelyal olmayan, stromal tümörler arasında leiomyosarkom ve soliter fibröz tümörler bulunur.

2.3.1. İntraduktal karsinom

Prostatta görülen intraduktal karsinom bazal hücrelerin korunduğu; solid veya kribriform paternler, nükleer atipi, komedonekroz içeren mikropapiller patern oluşturan büyük asinüsleri ve prostatik kanalları dolduran intra-asiner ve/veya intraduktal neoplastik epitel proliferasyonu olarak tanımlanır. Çoğunlukla invaziv adenokarsinomla birlikte görülür. Prostat biyopsisinde tek başına intraduktal karsinom saptanan hastaların sadece %10'unda radikal prostatektomi sonrası izole intraduktal karsinom olduğu görülmüştür (64). Sitoplastik PTEN ekspresyon kaybı varlığı ile yüksek dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN) den ayrılır. Bazal hücrelerin hiç olmaması ise invaziv adenokarsinom ile intraduktal karsinomu birbirinden ayırır (65). Yüksek derece ve yüksek volümlü karsinom ile ilişkilidir. Medyan Gleason skoru 8 ve patolojik T3 evre, artmış ekstraprostatik uzanım, seminal vezikül uzanımı ve pelvik lenf nodu metastazı riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (64, 66). Hem patolojik hem klinik sonuçlarda agresif prostat kanserine işaret ettiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda radyoterapi sonrası erken biyokimyasal tekrarlama ve metastatik başarısızlık açısından bağımsız gösterge olduğu bildirilmiştir (67).

2.3.2. İnvaziv adenokarsinom

Prostat invaziv adenokarsinomunun histolojik tanısından 3 ana kriter bulunur; glandüler yapı, bazal hücrelerin kaybı, glandüler hücrelerin çekirdek özellikleridir. Prostatik adenokarsinomun derecelendirilmesi uzun yıllardır Gleason skora sistemi kullanılarak yapılmaktadır. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2015 Gleason şematik diyagramı (Şekil 1) beş farklılaşma paternini göstermektedir. Gleason 1-3'e kadar olan paternler en düşük birinci derece grubunu (grade grup 1) oluşturur. Bu malign bezler tek başına, ayrılmış ve iyi formdadırlar. Gleason patern 1 ve 2 karakteristik olarak transisyonel zonda tespit edilirler. Gleason patern 3 ise toplu veya gelişigüzel dağılmış bezler ve stroma içine invazyon şeklinde olabilir. Gleason patern 4 de ise bezler kribriform, kötü formda, kaynaşmış veya hipernefroid olarak görülebilir. Gleason patern 5 ise tümör tabakaları, tek tek hücreler, komedo nekroz gösteren kribriform bezlerden oluşur. Prostatik adenokarsinom morfolojik olarak heterojendir. Aynı tümörde birden fazla patern aynı anda görülür. En sık görülen birinci patern ve ikinci sıklıkta görülen patern toplanarak Gleason skoru belirlenir. Gleason paternlerine göre derece grupları tablo 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. Gleason şematik diyagramı

Tablo 1. Grade (Derece) Grupları (ISUP)

Grade Grup 1: Gleason skor ≤ 6

Yalnızca ayrı ayrı iyi biçimli bezler

Grade grup 2: Gleason skor $3 + 4 = 7$

Genellikle iyi biçimli bezler ile beraber kötü biçimli/kaynaşmış/kribriform bezler

Grade grup 3: Gleason skor $4 + 3 = 7$

Genellikle kötü biçimli/kaynaşmış/kribriform bezler ile beraber daha az ($<5\%$) iyi biçimli bezler

Grade grup 4: Gleason skor $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; veya $5 + 3 = 8$

Sadece kötü biçimli/kaynaşmış/kribriform bezler veya

İyi biçimli bezlerle birlikte abortif bezler

Grade grup 5: Gleason skor 9-10

Bez farklılaşmasının kaybolması (veya nekroz)

Kaynak: Epstein et al. (2016)

2.3.3. Prostat Karsinomuna Özgü Patolojik Özellikler

Prostat karsinomu tanısı için spesifik olarak kabul edilen histolojik özellikler arasında ekstraprostatik yayılımı ve prostat içinde perinöral invazyon bulguları, lenfovasküler invazyon, kollajen mikronodüller ve glomeruloid intraglandüler çıkıntılar sayılabilir (65).

Prostat dışında bez yapısının olması genellikle malignite göstergesi olmakla birlikte benign ektopik prostat dokusu bulunabileceği akılda bulunmalıdır (68).

Perinöral invazyon (PNI) ise prostat karsinomunun ayırt edici bir özelliğidir. Tüm prostatın incelendiği çalışmalarda %84-%94 aralığında PNI saptandığı görülmüştür (69, 70). İğne biyopsilerinin ise yaklaşık dörtte birinde PNI görülür hatta erken evre tümörlerde bu oranın %11 e kadar düştüğü bildirilmiştir (71). İyi huylu oluşumlarda sinir hücrelerine dayanabilir ve sarabilir kötü huylu perinöral epitelden ayırmak için epitel hücrelerinin sitolojisi incelenir.

Lenfovasküler aralık invazyonu (LVI) da malignite tanısı için spesifik görülebilir. Bu bulgunun iğne biyopsilerinde saptanması çok nadirdir. Radikal prostatektomi örneklerinde görülme sıklığı %5-53 dür. LVI daha ileri derece, volüm, evre ilişkili ve prostatektomi sonrası biyokimyasal başarısızlık, uzak metastaz ve kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (72, 73).

Müsinöz fibroplazi olarak da bilinen kollajenöz mikronodüller, hiyalinize stromanın mikroskobik kümeleridir ve prostat invaziv adenokarsinomasında beklenmedik tedavi yanıt ile ilişkilidir (74, 75). Radikal prostatektomi spesmenlerinin %13-22'sinde tespit edilir (76). Gleason patern 3 veya 4 ile ilişkilidir (77).

Glomeruloid yapılar veya glomerülasyonlar, prostatik adenokarsinomun asinüsleri içindeki renal glomerulus benzeri epitel kümeleridir (75). Bu intraluminal epitel büyüme modelinin karsinom için spesifik olduğu düşünülmektedir (78). Yüksek dereceli gleason patern 4 ile ilişkilidir (79).

Ek olarak prostat adenokarsinomu tanısında destek histokimyasal değerlendirilmede yapılmaktadır. En sık bazal hücre antikorları (34bE12 ve p63) ve a-metilasil-CoA rasemaz veya AMACR (P504S ve rasemaz olarak da bilinir) değerlendirilir (80, 81).

2.4. Tarama

Erkeklerde prostat kanseri taramasını inceleyen çalışmaların incelendiği bir derlemede taramanın, prostat kanserinin daha erken evrede saptanmasına katkı sağladığı bildirilmiştir. Fakat tarama ile ne genel sağ kalım ne de kansere özgü sağ kalım yararı gözlenmemiştir. Ayrıca, tarama, aşırı teşhis ve aşırı tedavi ile ilişkilendirilmiştir. Gereksiz taramadan kaçınmak için öncelikle yüksek riskli hastalarda tarama düşünülmelidir. Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneğinin (ESTRO) yüksek riskli tanımı; 50 yaşından büyük (Afrikalı Amerikalı erkeklerde 45 yaşından büyük) veya ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkekleri içerir. Ek olarak, PSA'sı 40 yaşında >1 ng/ml ve 60 yaşında >2 ng/ml olan erkekler de risk altındadır (82). Birçok çalışmada risk hesaplama nomogramları geliştirilmiştir. Hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzunda PSA değeri ve dijital rektal muayanesi (DRM) normal olarak değerlendirilen hastalarda tekrar değerlendirmeyi 2 veya 4 yıl sonrasına önerilmektedir. Taramada PSA değeri >3 ng/mL olan veya DRM şüpheli olan hastalarda daha ileri araştırma önerilmektedir (83).

Mevcut tanımlamalar dahilinde de tarama, aşırı teşhis ve tedaviye yol açabilmektedir. Bu noktada tarama yapılmadan önce hastaya detaylı olarak fayda ve zararların açıklanması önem taşımaktadır.

2.5. Tanı

Üçlü teşhis; PSA, dijital rektal muayene (DRM) ve biyopsi prostat kanseri tanısında önerilen yoldur.

2.5.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen, sağlıklı erkeklerde bulunan ve semenin kıvamını sağlayan bir proteazdır. Prostat bezinin epitel hücreleri tarafından salgılanır (84). Prostat sıvısındaki PSA seviyesi, serumda bulunandan yaklaşık bir milyon kat daha yüksektir. Altı epitel tabakası, bazal hücre tabakası ve bazal membran, intraduktal PSA'yı prostatın kılcal ve lenfatik drenajından ayırır. Prostatta malignite veya inflamasyon olması bu doğal bariyerin bozulması ve PSA'nın seruma sızması sonucu PSA'nın yükselmesine neden olduğu düşünülmektedir (85). PSA, serum analizinde prostat

kanseri için en iyi tümör belirteci olarak kabul edilir, buna rağmen serum PSA'nın özgüllüğü düşüktür. Fakat prostat dokusu için oldukça spesifiktir (86). PSA yaş ile birlikte yükselme eğilimindedir, transisyonel zonda iyi huylu prostat büyümesi (BPH) varlığı veya yaşlı prostatta glandüler yapının bozulması nedeniyle daha fazla PSA dolaşıma sızabilir (87). Kansere özgü değildir benign durumlarda da artabilir (88).

PSA eşik değeri duyarlılık/özgüllük oranına göre değişebilmektedir. Bununla birlikte, >4 ng/ml PSA için, hastanın yaşı ne olursa olsun kanser olma şansı üçte birdir (89). Tedavi öncesi PSA seviyesi tedavi sonuçları, özellikle biyokimyasal tekararlama, açısından önemli bir prediktördür (90-92). Zagars ve ark. yaptığı bir çalışmada tedavi öncesi PSA'nın 4.0 veya daha az, 4.1 ila 10.0, 10.1 ila 20.0 ve 20 ng/mL'den fazla olanlar için 6 yıllık takipte tekrarlama riskinin sırasıyla %16, %34, %51, ve %89 olduğunu bildirmiştir (91).

PSA'nın zaman içerisindeki değişimi de hem tanı hem de prognostik açıdan anlamlıdır. Bir çalışmada prostat kanserine özgü sağ kalım, PSA hızı yılda 0,35 ng/mL veya daha az olan erkeklerde %92 iken, PSA hızı yılda 0,35 ng/mL'den fazla olan erkeklerde %54 bulunmuştur(93). Lokalize prostat kanseri için radikal prostatektomi veya Eksternal radyoterapi (ERT) uygulanan erkeklerde prostat kanseri ölüm riskinin, PSA hızı yılda 2.0 ng/mL'den fazla olanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (94, 95).

PSA hızı gibi, PSA değerinin iki katına çıktığı sürede (PSADT) prognozu tahmin etmek ve tedavi kararlarında faydalanılan ölçülerden biridir. Üç yıl veya daha kısa bir PSADT, daha uzun PSADT'ye göre tedaviden sonra 8,5 kat daha fazla biyokimyasal başarısızlık riski ile ilişkilidir (96, 97).

Radyoterapi alan hastalarda tedavi sonrası rezidüel prostatik epitelinden PSA üretimi olabilir ve prostat kanseri olmasa bile kanda PSA saptanabilir (98). Radyoterapi sonrası en düşük PSA seviyesi “nadir PSA” olarak da adlandırılır. Tedavi öncesi PSA ile benzer şekilde prediktif/prognostik bir değişken olarak kabul edilir (99, 100). Alcantara ve ark 12 aylık nadir PSA'sı 2 ng/mL veya daha az olan erkekler ve 2 ng/mL'nin üzerinde olan erkeklerde 10 yıllık uzak metastaz oranını sırasıyla %4'e karşı %19 olarak bildirmiştir (101, 102).

2.5.2. Dijital rektal muayene (DRM)

Dijital rektal muayene (DRM), prostat bezinin dokusunu, şeklini, boyutunu ve hassasiyetini tanımlamanın standart yoludur. Muayene eden doktora bağlıdır bu nedenle sübjektiftir (103). Bezin sadece arka yüzeyinin palpe edilebilir olması bu muayenenin kısıtlılıklarından bir diğeridir. Normalde prostat kanserini saptamada PSA'ya oranla daha az efektiftir fakat bazen PSA'sı yükselmemiş olan erkeklerde kanser saptanmasını sağlayabilir. Bu nedenle normal olmayan DRM varlığında PSA dan bağımsız olarak biyopsi önerilmektedir (104).

2.5.3. Biyopsi

Ultrasonografinin (USG) keşfinden sonra 1989 da transrektal USG (TRUS) kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılmaya başlandı (105). TRUS eşliğinde biyopsi, USG de şüpheli alan kolayca görülemediği için; her bir prostat lobunun apeksinden, ortasından ve tabanından alınan 6 odaklı olacak şekilde yapılmaktaydı. Sonrasında odak sayısının 10-12 ye artırılmasının kanser tanı miktarın artırdığı gösterilmiştir (106, 107). TRUS eşliğinde biyopsi lokal anestezi altında rutin olarak uygulanabilen pratik bir yöntemdir. Anterior, orta hat ve apikal tümörler iğne açısı nedeniyle sistematik olarak gözden kaçabilir (108).

Bu sorunlardan bazılarını hafifletmek için geliştirilen alternatif teşhis yaklaşımlarından biri de transperineal prostat biyopsisidir. Bu tekniğin her ne kadar daha düşük sepsis oranlarına sahip olduğu gösterilse de daha yüksek üriner retansiyon ve daha fazla erektile disfonksiyona neden olduğu tespit edildiği için günümüzde çok tercih edilmemektedir.

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) prostat kanseri tanısında kullanımının artması ile kanser teşhis oranlarında artış olduğu görüldü. PROMİS çalışmasında biyopsi öncesi MRG'nin faydaları aydınlatılmıştır. Çalışmadan sonra MRG bilgilerinin biyopside kullanılabilir olduğu görüldü ve MRG hedefli biyopsiler yapılmaya başlandı. Bu prosedürde, biyopsi odakları MRG'de şüpheli olan bölgelerde yoğunlaştırılıp ve böylece TRUS biyopsisine bağlı hataların azaltılabileceği varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalarda MRG hedefli biyopsi ile sistematik biyopsiye

kıyasla daha yüksek oranda klinik anlamlı prostat kanseri tespit edildiği bildirilmiştir (109).

2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri

European Association of Urology (EAU)'ya göre; düşük riskli hastaların klinik evrelemesi yapılırken herhangi bir görüntüleme modalitesinin kullanılması önerilmemektedir.

2.5.4.1. Ultrasonografi (USG)

Transrektal ultrasonografi (TRUS) prostat kanseri tanısında önemli bir araçtır. Prostatın anatomik yapısının değerlendirilmesinde, hacminin ölçümünde ve en önemlisi biyopsi alınmasında yol gösterici olarak kullanılır.

2.5.4.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, 1980'lerde tanıtılmasından bu yana prostat bezinin görüntülenmesinde temel görüntülemelerden biri olmuştur. T1 ağırlıklı sekanslardan daha çok periprostatik yağ ve venleri, nörovasküler demeti, perivezikal doku ve lenf nodlarınını incelemek için faydalanılır. Aynı zamanda biyopsi sonrası kanamaların ayırımında da yararlıdır. Tümörün tespit edilebildiği ve prostatın iç yapısının incelenebildiği sekans T2 ağırlıklı görüntülerdir. Prostat bezinin periferik bölgesi genellikle yüksek su içeriğine sahipken, geçiş bölgesi stroma açısından daha zengin bir dokudan oluşur. Bu nedenle periferik bölgedeki sinyal yoğunluğu, T2A-görüntülerinde genellikle yüksek ve homojen iken geçiş bölgesinde daha heterojendir (110). Periferik zonda, tümörler düşük yoğunluklu alanlar olarak görülürler böylece boyutunu ve çevre dokulara potansiyel yayılımını belirlemek mümkün olur.

T2 ağırlıklı bir MRG, tümör boyutları hakkında bilgi verse bile, tümörün fizyolojik özelliklerini değerlendirmede yeterli değildir. Bu tür tümör biyolojisinin görüntülenmesi fonksiyonel görüntüleme ile gerçekleştirilir. Prostat kanserinde fonksiyonel görüntülemelere öncelikle difüzyon ve perfüzyon ile odaklanılır (111). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), biyolojik dokudaki su moleküllerinin sınırlı hareketini ölçer ve mikroskobik doku bileşiminin ayrıntılarını incelemeye olanak tanır. Prostat tümörleri, sağlıklı prostat dokusuna göre daha yüksek hücre yoğunluğuna sahip olduğundan, tümörde su difüzyonu azalır ve difüzyon ağırlıklı görüntüde hiperintens

bir bölge oluşur (112). Bu difüzyon görüntülemelerinden otomatik bir ADC (apparent diffusion coefficient) haritası oluşturulur. Dinamik kontrastlı (DCE) MRG ise, ilgilenilen bir bölgedeki kontrast madde dağılımının T1 ağırlıklı görüntülerinin bir zaman serisinin kaydını içerir.

Anatomik ve fonksiyonel MRG'nin kombinasyonu, multiparametrik MRG (mp-MRG) olarak adlandırılır. Mp-MRG, tümör tespitinin hassasiyetini önemli ölçüde artırır. T2 ağırlıklı görüntülerde klinik olarak saptanabilen tümörlerin duyarlılığı 0,73 iken DWI ve DCE görüntüleme ile birleştirildiğinde bu değer 0,85 – 0,89'a çıkmaktadır (113, 114).

Prostat kanseri tespiti ve hastalığın evrelemesinde PI-RADS V2 kılavuzları, T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) kombinasyonunu ve opsiyonel olarak DCE-MRG'yi önermektedir (115). Evreleme de özellikle T evresinin son kararında, ektrakapsüler uzanım (ECE) ve seminal vezikül tutulumu (T3-T3b) bilgilerinin sağlanmasında MRG'nin yeri çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada radikal prostatektomi öncesi MRG kullanımının pozitif cerrahi sınır oranını azalttığı görülmüştür. Bu çalışmada pT3 olan hastalarda tedavi öncesi MRG insidansı %17,6 dan %64,6 ya yükselirken aynı zamanda cerrahi sınır pozitifliğinin %70,6 dan %32,3 e gerilediği bildirilmiştir (116).

Prostat MR incelemelerinin yorumlanması ve raporlanmasında, Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) yaygın olarak kullanılmaktadır. PI-RADS skorları ve bunlara karşılık gelen değerlendirme kategorileri Tablo 2 de gösterilmektedir.

Tablo 2. PI-RADS skarlama sistemi

PI-RADS Skoru	Değerlendirme kategorisi
1	Çok düşük; Klinik olarak kanserin var olması yüksek oranda muhtemel değil
2	Düşük; Klinik olarak kanserin var olması muhtemel değil
3	Orta; Klinik olarak kanserin varlığı şüpheli
4	Yüksek; Klinik olarak kanser varlığı muhtemel
5	Çok yüksek; Klinik olarak kanser varlığı yüksek ihtimal

Prostat MRG'si kanser teşhisi ve evrelemesi dışında aynı zamanda aktif izlemde de kullanılmaktadır. Aktif izlem, düşük riskli prostat kanseri hastalarının radikal tedavi yerine yakından takip edilmesidir. Aktif izlemde MRG tümör progresyonunun erken tespitinde ve tümör yeniden evrelemesinde kullanılarak gereksiz biyopsilerin önüne geçmeyi sağlar (117).

2.5.4.3.Kemik taraması

Kemik taraması görüntüleme için ana klinik endikasyon, metastatik hastalığın değerlendirilmesidir. Prostat kanseri metastaz açısından lenf bezlerine ve iskelete yayılma eğilimindedir (118). Chybowski ve Briganti yaptıkları retrospektif çalışmalarda hastaların Gleason skorları ve PSA değerlerine göre kemik metastaz oranlarının farklı olduğunu ve metastaz riski yüksek olan hastalara kemik taraması yapılması gerektiğini önermiştir. Özellikle Gleason skoru 7'nin üzerinde ve PSA değeri 10 ng/mL den fazla ve palpe edilebilen hastalığı olan hastalara kemik taraması yapılmalıdır (119, 120).

2.5.4.4.Pozitron emisyon tomografisi (PET)

Prostat kanserinde kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemi de pozitron emisyon tomografisidir (PET). Vücuttaki biyokimyasal ve fonksiyonel süreçleri değerlendiren bir görüntüleme yöntemidir.

PET enjekte edilen metabolik radyoaktif ajanların vücudun içinde pozitron emisyonu ile bozunması sonucu elde edilen pozitronun, ortamdaki bir elektronla birleşerek yok olması ve ortaya çıkan iki adet 511 KeV'lik yok olma fotonunun eşzamanlı deteksiyonu prensibine dayanır (121).

Prostat kanserinde sıklıkla prostata özgü membran antijeni (PSMA) hedef alan radyoaktif maddeler kullanılmaktadır (122). PSMA, genelde prostat kanseri hücreleri tarafından salgılanan bir transmembran proteindir. Bununla birlikte örneğin böbrek, ince bağırsak gibi farklı yerlerde de bulunabilir. Kötü diferansiye, metastatik ve hormona dirençli prostat kanserinde salgılanması artar (123). PSMA, folat hidrolaz 1 geni tarafından kodlanır ve agresif prostat kanseri için prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir (124).

PET prostat kanserinde genellikle lokorejyonel hastalık, nüks evrelemesi ve metastatik hastalıkta kullanılmaktadır. Orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarının primer evrelemesinde lenf nodu tutulumunun belirlenmesinde ⁶⁸GaPSMA-PET/BT in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %40 ve %95 dir (125). FALCON ve LOCATE çalışmalarında prostat kanserinde PET kullanımının tedavi yaklaşımını önemli oranda değiştirdiği görülmüştür (126, 127). Benzer bir şekilde ⁶⁸GaPSMA-PET/BT kullanımının, yüksek riskli prostat kanseri hastalarının %53'ünde radyoterapi planlamasını değiştirebildiği, biyokimyasal nüksü olan hastaların ise yarısında tedavi kararını etkilediği bildirilmiştir (128, 129).

2.6. Prostat Kanserinde Evreleme ve Risk Sınıflaması

Prostat kanserinin klinik/patolojik evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) nin 2017 de yayımlanan sekizinci düzenlemesinde yer alan TNM (tümör, nod, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (130). Klinik TNM evrelemesinde DRM ve radyolojik görüntülemelerden faydalanılır. Patolojik TNM evrelemesinde ise operasyon materyalinin histopatolojik özellikleri dikkate alınır. AJCC, TNM evresi, PSA ve Gleason skoru ile prognostik gruplar belirlemiştir (Tablo 3-4).

Tablo 3. Klinik TNM Evrelemesi (AJCC 8th)

kT- Klinik Primer Tümör

- Tx** Primer tümör değerlendirilemedi
T0 Primer tümör kanıtı yok
T1 Klinik olarak belirlenemeyen, palpe edilemeyen tümör
T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal tümör
T1b Rezeke edilen dokunun %5 den fazlasında rastlantısal tümör
T1c Palpe edilemeyen fakat iğne biyopsisinde bir veya iki lobda saptanan tümör
T2 Palpe edilebilen ve prostat içinde sınırlı tümör
T2a Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b Bir lobun yarısından fazlasını tutan ama iki tarafı tutmayan tümör
T2c İki lobda tutan tümör
T3 Fikse olmayan ve komşu yapıları invaze etmeyen ekstraprostatik tümör
T3a Tek taraflı veya iki taraflı ekstraprostatik uzanım
T3b Seminal vezikül invazyonu olan tümör
T4 Fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (örn: eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar, pelvik duvar) invaze tümör

pT- Patolojik Primer Tümör

- T2** Prostata sınırlı tümör
T3 Ekstraprostatik uzanım
T3a Ekstraprostatik uzanım (tek taraflı veya iki taraflı) veya mesane boynunun mikroskopik invazyonu
T3b Seminal vezikül invazyonu olan tümör
T4 Fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (örn: eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar, pelvik duvar) invaze tümör

N- Bölgesel Lenf Nodları

- Nx** Bölgesel lenf nodaları değerlendirilemedi
N0 Bölgesel lenf nodu yok
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

M-Uzak Metastaz

- M0** Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
M1a Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b Kemik metastazı
M1c Diğer bölgelerde metastaz (birlikte kemik metastazı olabilir)

Kaynak: AJCC Cancer Staging

Tablo4. TNM Prognostik Gruplar

Grup	T	N	M	PSA	Grade Grup
Evre I	kT1a-c	N0	M0	PSA <10	1
	kT2a	N0	M0	PSA <10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
Evre IIA	kT1a-c	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	kT2a	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	kT2b	N0	M0	PSA <20	1
	kT2c	N0	M0	PSA <20	1
Evre IIB	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
Evre IIC	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
Evre IIIA	T1-2	N0	M0	PSA $\geq$ 20	1-4
Evre IIIB	T3-4	N0	M0	Herhangi PSA	1-4
Evre IIIC	Herhangi T	N0	M0	Herhangi PSA	5
Evre IVA	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi T	M1	Herhangi PSA	Herhangi

PSA veya Grade grubu mevcut olmadığında, T kategorisine ve/veya varsa PSA veya grade Grubuna göre belirlenmelidir.

TNM evrelemesi dışında D'Amico ve ark. tedavi öncesi PSA, Gleason skoru ve klinik evreye dayalı bir risk gruplaması tanımlamıştır (Tablo 5) (131). Bu risk sınıflaması lokal tedaviden sonra benzer biyokimyasal nüks riski olan hastaların gruplandırılmasına dayanmaktadır.

Tablo 5. D’Amico risk sınıflaması

Risk	PSA (kan değeri)	Gleason(biyopsi)	Klinik evre	
Düşük	<10 ng/mL	≤6	T1-2a	Lokalize hastalık
Orta	10-20 ng/mL	7	T2b-2c	Lokalize hastalık
Yüksek	>20 ng/mL	8-10	T3-4	Lokalize/lokal ileri hastalık

Ortaya çıkan klinik veriler, orta risk grubunun iki alt gruba ayrılmasını desteklemektedir (132, 133). Yeni gelişmelerin ardından risk sınıflamasında orta risk grubu “favorable” orta risk ve “unfavorable” orta risk olarak iki gruba ayrılmış ve buna ek olarak çok düşük ve çok yüksek risk grupları eklenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. NCCN risk sınıflaması

Risk Grup	Klinik/Patolojik Özellikler
Çok düşük	Aşağıdakilerin hepsine sahip: • kT1c • Grade grup 1 • PSA<10 ng/ml • 3’den daha az biyopsi kadranı pozitif ve tutulu kadranlarda ≤ %50 tutulum • PSA dansitesi<0.15 ng/ml/g
Düşük	Aşağıdakilerin hepsine sahip ancak çok düşük risk grubunda değil: • PSA<10 ng/ml • Grade grup 1 • kT1-2a
Orta	Aşağıdakilerin hepsine sahip: • Yüksek/çok yüksek risk grubunda olmayan • Bir veya daha fazla orta risk faktörlerine sahip olan: FAVORABLE Aşağıdakilerin hepsine sahip: • Grade grup 1,2 • Bx kadranlarının %50’den azı pozitif

	➤ PSA 10-20 ng/ml ➤ Grade grup 2 veya 3 ➤ kT2b, kT2c	UNFAVORABLE Aşağıdakilerden en az biri; • Grade grup 3 • Bx kadranlarının $\geq$ %50'si pozitif
Yüksek	Çok yüksek grubunda olmayan ve 1 tane yüksek risk kriterine sahip: • PSA>20 ng/ml veya • GS>7(ISUP Grade 4-5) veya • kT3a ve yukarısı	
Çok yüksek	Şunlardan en az biri; • kT3b, kT4 • Primer Gleason paterni 5 • 2 veya 3 yüksek risk kriteri, • Grade grup 4,5 olan >4 korda	

2.7. Lokal/Lokal ileri Prostat Kanserinde Standart Tedavi Yaklaşımları

Lokal prostat kanserinde birincil olarak iki tedavi seçeneği vardır; cerrahi ve radyoterapi. Eski çalışmalarda bu iki yaklaşım karşılaştırılmasında metodolojik kusurlar ve hasta seçiminde eşit olmayan dağılımlar vardı.

Akakura ve ark. yapmış olduğu faz 3 çalışmada 102 aylık medyan takip sonucu her iki yaklaşım için genel sağ kalım ve prostat kanserine özgü sağ kalım arasında fark görülmedi (134). Fakat bu çalışmaların hiçbirinde PSA, modern evreleme ve tedavi teknikleri kullanılmadı. 2016 yılında yayınlanan ProtecT çalışmasında ağırlıklı olarak düşük veya orta riskli prostat kanseri hastaları; aktif izlem, radikal prostatektomi (RP) veya 3 ila 6 aylık androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) ile eksternal radyoterapi uygulanacak şekilde randomize edildi. Üç kol arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p = 0,87$). Prostat kanserine özgü sağkalım açısından da 10 yıllık oranlar izlem, cerrahi ve radyoterapi için sırasıyla; %98,8 ,%99,0 ve %99,6 olarak bildirildi. Aynı zamanda tedavi uygulanması izleme kıyasla hastalık progresyonu ve metastaz açısından anlamlı olarak daha üstün bulundu.

Radikal prostatektomi ile RT arasında asıl fark yan etki profilleridir. Erektile bozukluk ve idrar inkontinansı, RP olan hastalarda daha fazla iken, gastrointestinal yan etkiler eksternal radyoterapide daha sık görülmektedir; yaşam kalitesi sonuçları arasında ise fark bulunmamıştır (135, 136).

Elde edilen bu bilgiler ışığında, prostat kanseri için tedavi kararı, tüm seçenekler multidisipliner (ürolog, radyasyon onkologu, medikal onkolog, patolog ve radyolog) konseyde fayda ve zararları göz önünde bulundurularak verilmelidir. Hastanın performansı, yaşam beklentisi ve evrelerine göre farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

2.7.1. Aktif izlem ve Bekle-gör yaklaşımları

Aktif izlem (AS) veya bekle-gör (watchful waiting) yaşam beklentisi ve eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı olarak prostat kanserinin farklı risk gruplarında kullanılan yaklaşım seçenekleridir. Aktif izlem düşük riskli prostat kanseri hastalarında tedavi faydalarından ödün vermeden aşırı tedaviyi azaltmayı amaçlarken, bekle ve gör yaklaşımı kırılğan hastalarda semptomatik tedaviye ihtiyaç doğuracak klinik progresyon olası gelişimine kadar olan konservatif bir yaklaşımdır.

Aktif izlem, daha uzun yaşam beklentisi olan erkeklere düzenli aralıklarla PSA, DRE ve kor biyopsi ile takip programı sürdürmeleri için önerilebilir., düşük riskli prostat kanseri teşhisi konan erkeklerde prostat kanserine özgü sağkalımda çok ılımlı bir düşüş yaratması muhtemeldir, ancak yaşam kalitesi açısından önemli faydalar sağlayabilir (137). Taramada saptanan ve tedavi uygulanmayan grade grup 1-3 hastalarda 15 yıllık takipte mortalite oranı %7 olarak bulunmuştur (138). Wilt ve ark yaptığı randomize çalışmada 731 lokalize hastalığı olan prostat kanseri hastasının 12 yıllık takibinde PSA değeri 10ng/mL'nin altında olan hastalarda radikal prostatektomi ve izlem arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (139).

Aktif izlem için hasta seçimi, takip politikaları ve izlemten tedaviye geçiş kriterleri konusunda çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur (140, 141). Bruinsma ve ark yayınladığı ortak görüşte bu kriterler; grade grup (ISUP) 1, kT1c veya kT2a, PSA <10ng/mL, önceden mp-MR olmayan ve PSA dansitesi <0,15 ng/mL/cc olarak kabul

edilmiştir (142). NCCN de önerilen takip protokolü; her 6 ayda bir PSA kontrolü, her 12 ayda bir DRM, her 12 ayda bir prostat biyopsisinin tekrarlanması, opsiyonel olarak her 12 ayda bir mp-MR yapılabilir (143).

Prostat biyopsisinde grade 4 patern varlığının ISUP derece 1 e kıyasla üç kat artmış metastaz riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (144). Bu nedenle hastalara bu yaklaşım önerilirken çok dikkatli olmakta fayda vardır. ISUP derece 3, duktal veya cribriform adenokarsinom, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli olanlarda, prostat dışı uzanım, biyopside lenfovasküler veya perinöral invazyon varlığında aktif izlem düşünülmemelidir (140, 145).

Toplumsal bir çalışmada 65 yaş ve üzeri, komorbite skoru 2 olan erkeklerde, prostat kanseri agresifliğinin 10 yılda sağkalım üzerinde çok az etkisi olduğunu bulmuştur. Bu veriler, bireysel yaşam beklentisi <10 yıl olan bazı hastalarda bekle-gör yaklaşımının rolünü vurgulamaktadır.

2.7.2.Cerrahi

Performansı iyi olan prostat kanseri hastalarında radikal prostatektomi (RP), ana-küratif tedavi seçeneklerinden biridir. Bu cerrahi prosedürde tüm prostat bezi ve her iki seminal vezikül ve negatif bir cerrahi sınır elde etmek için yeterli çevre bez dokusu ile çıkarılır. Sıklıkla ek bilateral lenf nodu diseksiyonu ile gerçekleştirilir (146, 147). RP'nin temel amacı hastalığın eradikasyonudur. Bu yaklaşım için tercih edilen hastalar, genellikle yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan erkeklerdir.

Bill-Axelson ve ark yaptığı çalışmada RP, konservatif tedaviye kıyasla, lokalize prostat kanseri için genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım üzerinde yararlı bir etkiye sahiptir. Sağ kalım ilgili yararının en çok 65 yaş altı hastalarda ve orta riskli prostat kanseri hastalarında olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, RP, yaşlı erkekler arasında da daha düşük bir metastaz riski ile ilişkilendirilmiştir (148).

En iyi cerrahi sonucu elde etmek için minimal invaziv laparoskopik ve robot yardımlı RP, açık retro-pubik ve açık perineal RP insizyon yöntemlerinin yerini giderek daha fazla almaktadır (146). Ancak cerrahi tedavinin yan etkileri RP uygulanan hastalar için önemli bir konudur. Bu erkekler idrar kaçırma ve erektile disfonksiyondan muzdarip olabilir (149, 150).

2.7.3. Radyoterapi

Radyoterapi, kanser hücrelerini öldürmek için yüksek enerjili iyonizan X ışınlarını veya parçacıklar kullanır. Prostat kanserinin evresine ve diğer faktörlere bağlı olarak, ana standart tedavi seçeneklerinden biridir. 1900'lerin başlarından beri hem X ışınları hem de radyoaktif kaynaklar birincil prostat kanseri tedavisinde ve prostat kanseri metastazlarına yönelik palyatif tedavilerde kullanılmaktadır. Radyoterapi, uygulanma şekli ve radyasyonun kaynağına göre eksternal ışın radyoterapi (ERT) ve brakiterapi olarak uygulanabilmektedir. Radyoterapi ile radikal prostatektomiye benzer lokal kontrol oranları sağlanmaktadır.

Kupelian ve ark yaptığı çalışmada erken evre prostat kanserinde yüksek doz eksternal radyoterapi, brakiterapi ve radikal prostatektomi arasında biyokimyasal kontrol açısından bir fark görülmediği bildirilmiştir (151). Zelefsky ve ark. retrospektif olarak inceledikleri hastalarda YART ve radikal prostatektomi arasında metastazsız sağ kalım sonuçlarını benzer olarak raporlamışlardır. Bu çalışmanın ayrıca çok değişkenli analizinde, orta ve yüksek riskli hastalarda cerrahi kolunda artmış prostat kanseri ilişkili ölüm bildirilmiştir (152). Yedi merkezin hasta havuzunun incelendiği başka bir çalışmada da benzer şekilde 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağ kalım sonuçları arasında YART ve RP arasında fark görülmemiştir (153). Son olarak ProtecT çalışması da bu çalışmalar ile paralel bir şekilde radyoterapinin cerrahi ile benzer onkolojik sonuçları olduğunu bildirmiştir (154).

2.7.3.1. Eksternal Işın Radyoterapi

1920'lerde daha derin doku penetrasyonu ve önemli bir cilt koruyucu etki sunan mega voltajlı X-ışınları üretebilen linner hızlandırıcıların keşfi ile eksternal radyoterapisi (ERT) geliştirilmiş oldu.

2.7.3.1.1. 3 Boyutlu Eksternal Radyoterapi (3B-RT)

1990'ların başına kadar, prostat kanseri için ERT tipik olarak iki boyutlu bir teknik kullanılarak planlanmış ve uygulanmıştır. 1980'lerde BT görüntülemenin keşfi ve radyoterapi planlamasına entegrasyonu sayesinde üç boyutlu konformal radyoterapinin (3D-CRT) kullanılmaya başlandı. 3 boyutlu görüntülerin kullanımı normal organ hareketinin çok daha doğru tespit edilmesini ve daha fazla korunmasına

olanak sağladı. MLC olarak tanımlanan çok yapraklı kolimatörler sayesinde 3 boyutlu düzensiz kenarlı tümör hacimleri tanımlanabilmesi bu tekniğin önemli avantajlarından biridir. Bu tekniği standart 64 Gy doz kullanan geleneksel radyoterapi ile karşılaştıran bir faz III randomize kontrollü çalışma, 3D-CRT kullanıldığında hastalık kontrolü üzerinde herhangi bir etki olmaksızın proktitin doz sınırlayıcı geç yan etkisinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir.

Tedavinin ilk basamağında hasta uygun pozisyonunda stabilize edilerek planlama BT görüntülemesi alınır. Genellikle sırtüstü pozisyon kullanılır. Prostatın konumu, rektum ve mesanenin durumundan büyük ölçüde etkilenir. Bu yüzden rektuma ve mesaneye yönelik radyasyon dozlarını azaltmak için, BT simülasyonu ve her tedavi sırasında mesane ve rektumun durumu tutarlı tutulmalıdır. BT simülasyonu ve her tedaviden 1 saat önce mesane ve rektumun boşaltılması ve hastanın 1000 ml su içmesi, mesanenin rahat bir şekilde dolması için beklemesi önerilir. Özellikle lenf nodu ışınlanması planlanan hastalarda intravenöz kontrast enjeksiyonu önerilir (155). Taramadan sonra görüntüler, hedef hacimlerin ve risk altındaki organların tanımlanması için planlama sistemine iletilir.

Planlanması BT'si üzerinde, gerektiğinde prostat MR görüntülemeleri yardımıyla tümör hacmi (GTV), klinik hedef hacim (CTV) ve organ hareketi, hasta hareketi ve tekniker hataları gibi durumlar için gerekli genişletmelerin yapıldığı planlama hedef hacmi (PTV) tanımlanır. Prostat kanserinde riskli organlar rektum, mesane, ince bağırsak, kolon, femur başları, pelvik kemik vb. içerir.

Prostat kanseri için hedef hacim tanımlamaları;

GTV; Klinik muayene, BT görüntüsü veya diğer görüntüleme tetkikleri ile tanımlanan tümör volümünü ifade eder. Prostat kanseri genellikle çok odaklı olarak ortaya çıkar, bu nedenle hedef hacmin tüm prostatı ve kapsülünü içermesi gerekir. Baskın intraprostatik lezyon açıkça görülüyorsa ve lezyona boost planlanıyorsa, GTV-DIL tanımlaması düşünülmelidir. Ek olarak, pelvik lenf nodu metastazı olan hastalarda, pozitif lenf nodunda doz artışı için GTV-Ln tanımlanabilir.

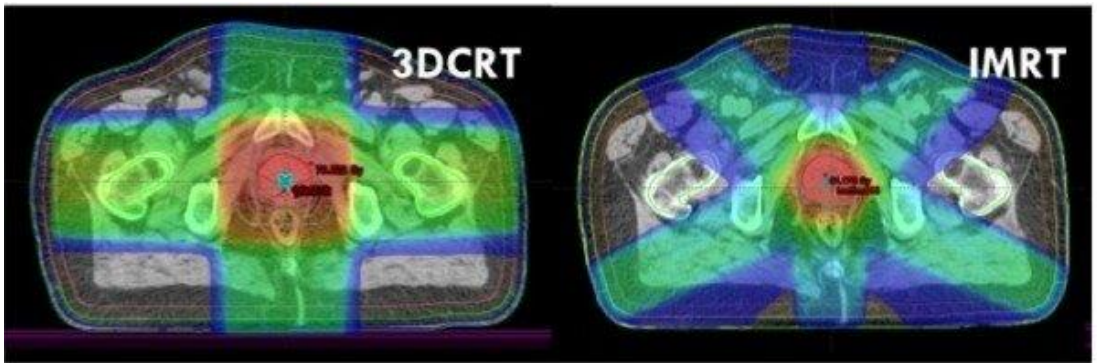
CTV; GTV ve subklinik hastalıklar alanı olarak tanımlanır. Orta ve yüksek riskli prostat kanseri için seminal vezikül invazyon olasılığı önemli ölçüde artar ve seminal

veziküllerin bir kısmının CTV'ye dahil edilmesi gerekir. Pelvik lenf nodları alanı, düşük ve orta riskli prostat kanserinin CTV'sine dahil edilmez, ancak yüksek riskli hastalarda lenf nodu metastazı önemli ölçüde artar. Pelvik lenf düğümlerinin profilaktik ışınlaması hastalıksız sağkalımı iyileştirebilir. Klinik uygulamada, pelvik lenf düğümlerinin profilaktik ışınlamasının ilkesi, prostat kanserinin tekrarlama riskine, hastaların yaşam beklentisine ve değerlendirilen pelvik lenf düğümü metastazı olasılığına bağlıdır. Pelvik lenfatik drenaj alanı esas olarak eksternal iliak lenf nodlarını, internal iliak lenf nodlarını, obturator lenf nodlarını ve S1-S3 presakral lenf nodlarını içerir. Profilaktik lenf nodu ışınlaması planlanan hastalarda bu lenf nodu alanları CTV-Ln olarak tanımlanabilir.

PTV; Prostat ve seminal veziküllerin pozisyon değişimi, rektum ve mesanenin doluluk durumu, solunum, tedavi pozisyonu ve hasta ve kurulum hatalarından etkilenir. Bu nedenle, tedavi doğruluğunu artırmak için CTV'nin belirli marjlarla genişletilmesi önerilmektedir. Genellikle CTV'nin 7-10 mm genişlemesi önerilir. Rektuma ışınlamayı azaltmak için posterior yönde CTV'den PTV'ye 5 mm genişletilebilir. Pelvik lenf nodu profilaktik ışınlama planlanıyorsa, PTV-Ln'a 7-10 mm'lik genişleme uygulanabilir.

2.7.3.1.2. Yoğunluk Ayarlıklı Radyoterapi ve Volumetrik ark tedavisi

3 boyutlu planlama ve dozimetrideki gelişmeler, “yoğunluk ayarlı radyoterapi” (YART) olarak adlandırılan daha gelişmiş bir 3D-CRT tekniğinin kullanıma olanak sağladı. YART ile fizikçiler, çoklu X-ışını alanları kullanarak daha karmaşık tedaviler planlayabilirler, bu teknikte 3B-RT den farklı olarak çok yapraklı kolimatörler statik değildir (Şekil 2).



Şekil 2. 3D-CRT ve IMRT'nin örnek karşılaştırılması

YART’de hedeflenen normal organ doz sınırlarının planlamadan önce tanımlanması ve planın bu tanımlamalar doğrultusunda şekillenmesi ileri planlama tekniği olarak tanımlanmaktadır. Tedavi cihazının başlığı (gantri) hastayı izomerkez olarak 360 derece dönebilmektedir. Bu dönüş arkı boyunca dinamik MLC hareketleri ve duraksama olmadan ışınlama tekniğine volumetrik ark tedavisi (VMAT) denir. Güncel olarak, VMAT, prostat kanserinin radyoterapisinde yaygın olarak benimsenmiştir. Tedavi esnasında hedef tümörün ve normal dokuların görüntülenmesi, elde edilen görüntülerin değerlendirilmesi ve tedavinin doğruluğu için gerekli girişimde bulunulması görüntü rehberlikli radyoterapi (IGRT) olarak tanımlanır. Prostat kanseri için rektum ve mesanenin tutarlılığında önemli fayda sağlamaktadır.

Tüm bu gelişmeler sayesinde RT'nin birincil amacı olan normal komşu dokulara dozu en aza indirirken hedef hacime terapötik bir doz vermek, böylece yüksek tümör kontrol olasılığı elde etmek ve normal doku komplikasyon olasılığını en aza indirmek daha olası bir hale gelmiştir (156, 157). Genitoüriner (GÜS) ve gastrointestinal (GİS) toksisiteler, prostat radyoterapisinde asıl doz sınırlayıcı toksisitelerdir ve komplikasyonları yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilir (157, 158). Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (YART), volümetrik ark tedavisi (VMAT) ve görüntü kılavuzlu RT (IGRT) gibi gelişmeler prostat kanserinde yan etki sonuçlarını da etkilemiştir (159). Bu gelişmeler toksisitenin azaltılması yanında tümör kontrolünü artırmak içinde güvenli şekilde tüm prostat bezine veya fokal doz artırımına imkân sağlamıştır. Hipofraksiyone yaklaşımlar, Stereotaktik radyoterapi teknikleri ile tedavi, fokal doz artırımları güncel konular haline getirmiştir.

2.7.3.1.3.Hipofraksiyone Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinin küratif radyoterapisi standart olarak konvansiyonel fraksiyonlarla (1,8-2 Gy/gün), haftada 5 gün, 7-9 hafta ve toplam 74-81 Gy arası dozlarda uygulanır. Hipofraksiyone yaklaşımda, bu tedavi şemasına alternatif olarak günlük fraksiyon başına düşen doz artırılıp toplam tedavi süresinin kısaltılması hedeflenmektedir. Çoğunlukla hipofraksiyone yaklaşım görüntü kılavuzlu IMRT yöntemi ile 4-6 hafta boyunca fraksiyon başına 2,4-4 Gy şeklinde uygulanmaktadır. Özellikle düşük ve orta risk grubundaki prostat kanseri hastalarında bu konuda önemli faz 3 randomize çalışmalar yapılmıştır. CHHIP (Conventional versus

Hypofractionated High dose intensity modulated radiotherapy in Prostate cancer) çalışmasında 3216 prostat kanseri hastasına 74 Gy/37 fraksiyon, 60 Gy/20 fraksiyon ve 57 Gy/19 fraksiyon tedavi şemaları uygulanmış ve 60 Gy hipofraksiyone yaklaşımın standart 74 Gy konvansiyonel yaklaşımdan aşağı olmadığı bildirilmiştir (160). Bir başka önemli çalışma PROFIT (Prostate Fractionated Irradiation Trial-NCT00304759)'de ise 60 Gy/ 20 fraksiyon ile 78 Gy/ 39 fraksiyon tedavi şemaları karşılaştırılmış ve orta riskli hastalarda hipofraksiyone yaklaşımın onkolojik sonuçlar ve yan etki profili açısından konvansiyonel yaklaşımdan aşağı olmadığı bildirilmiştir (161). Bu iki çalışmaya benzer şekilde RTOG 0415 çalışmasında da düşük riskli prostat kanseri 1092 hasta da da hipofraksiyone rejimin onkolojik sonuçları aşağı çıkmamış, akut yan etkiler benzer bulunurken derece 2-3 geç GİS ve GÜS toksisite anlamlı olarak hipofraksiyone kolda daha yüksek bulunmuştur (162). Pollack ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise başlangıç üriner fonksiyonları kötü olan ve hipofraksiyone tedavi alan hastalarda üriner fonksiyonların daha da kötüleştiği ve bu grup hastaların hipofraksiyone yaklaşıma uygun olmadığı bildirilmiştir (163). Hipofraksiyone yaklaşım daha kısa tedavi süresinde benzer onkolojik sonuçlar gösterdiği yönünde birçok çalışma (164) bulunmakta ve uygulanma sıklığı günümüzde gittikçe artmaktadır.

2.7.3.1.4.Stereotaktik Radyoterapi

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SVRT) özel bir eksternal radyoterapi tekniği olup çok yüksek radyoterapi dozları çok büyük bir doğrulukla, 3 boyutlu olarak odaklanılan tümöre uygulanırken tümör çevresindeki normal dokularda maksimum koruma yapılabilmektedir. SVRT'nin prostat kanserinde kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. 2007 yılında yayınlanan SHARP çalışmasında düşük riskli prostat kanseri hastalarına 5 fraksiyonda 33,5 Gy uygulanmış, hiç derece 3 yan etki gözlenmemiş ve 48 aylık biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranı %70 olarak bildirilmiştir (165). Cyberknife kullanılarak yapılan bir başka çalışmada düşük riskli prostat kanseri tanılı hastalara 5 fraksiyonda 36,25 Gy uygulanmış ve 4 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %94 olarak bildirilmiştir. Bu konuda iki büyük randomize çalışma HYPO-RT-PC ve PACE çalışmalarıdır. HYPO-RT-PC çalışmasında orta-yüksek riskli 1165 hasta incelendi, 39 fraksiyonda 78 Gy konvansiyonel RT ve 7 fraksiyonda 42,7Gy ultra hipofraksiyone rejimleri

karşılaştırıldı. Akut toksisite ultra hipofraksiyone kolda daha fazla olmasına lazım uzun dönem hasta yaşam kalitesinde iki kol arasında fark olmadığı bildirildi (166). PACE-B çalışmasında ise 874 hastada, 39 fraksiyonda 78 Gy konvansiyonel rejim, 20 fraksiyonda 62 Gy hipofraksiyone rejim ve 5 fraksiyonda 36,25 Gy SVRT karşılaştırıldı. HYPO-RT-PC çalışmasından farklı olarak akut toksisitelerde bir farklılık olmadığı bildirildi (167). 2020’de yayınlanan 7 randomize çalışma, 6000’den fazla hastanın değerlendirildiği metaanalizde tedavi konvansiyonel, hipofraksiyone, ultra hipofraksiyone rejimleri arasında benzer hastalıksız sağkalım sonuçları olduğu ve geç GİS toksisitenin tüm rejimlerde %12, GÜS toksisitenin ise %20 olduğu bildirildi. Bu metaanalizde ultra hipofraksiyone yaklaşımların en az diğer yaklaşımlar kadar güvenli olduğu görüldü (168).

2.7.3.2. Brakiterapi

Brakiterapi radyoterapi yöntemlerinden biridir. Braki kısa mesafe anlamına gelmektedir. Dışarıdan uygulanan radyoterapiye ilave olarak veya yalnız başına, radyasyon kaynağının tümör içine veya yakınına (braki) yerleştirilerek uygulanır. Prostat brakiterapisi ilk kez 1914 de Pasteau ve ark tarafından prostatik üretra içinden Radium-226 kapsülleri yerleştirilerek gerçekleştirildi (169). Daha sonrasında ‘seed’ (tohum) ler kullanılmaya başladı. Güncel prostat brakiterapisi için iki yöntem vardır: düşük doz hızlı (LDR) ve yüksek doz hızlı (HDR). LDR brakiterapi küçük radyoaktif kaynakların/seedlerin prostat bezine trans-perineal olarak TRUS rehberliğinde implante edilmesi ile yapılmaktadır. Bu düşük enerji kaynaklarından yayılan radyasyonun kısa menzili, mesane ve rektumun aşırı ışınlanmasından kaçınılarak, prostat içindeki kansere yeterli doz seviyelerinin verilmesine izin verir. Bir radyasyon kaynağının geçici olarak yerleştirilmesini içeren HDR brakiterapi daha yeni bir yaklaşımdır.

Prostat brakiterapisinin; kısa sürede tamamlanması, organ hareketinden etkilenilmemesi, hızlı doz düşüşü sağlanması ile normal organların daha rahat korunmasını sağlaması gibi eksternal radyoterapiye kıyasla bazı avantajları bulunmaktadır. Fakat her hastada uygulanabilir bir yöntem değildir. Hasta seçiminde dikkatli olunması gerekmektedir. Anestezi alabilen, yaşam beklentisi 5 yılın üzerinde olan hastalarda uygulanabilir. Özellikle seminal vezikül tutulumu olan hastalarda bu

bölgeye tedavi edici doz sağlanamayacağı için tek başına brakiterapi uygun değildir (170).

Tek başına brakiterapi çok düşük, düşük ve favorable orta risk grubundaki hastalara, hasta özellikleri ve yaşam beklentisine göre uygulanabilmektedir. Bu gruplarda yapılan retrospektif tek başına brakiterapi çalışmalarında bu yaklaşımın etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (171, 172). Yaklaşımlar arası karşılaştırmalı randomize sayısı oldukça azdır. 2017 de yayınlanan tek merkezli bir çalışmada, 165 düşük risk prostat kanseri tanılı hasta LDR brakiterapi ve robotik cerrahi kollarına randomize edilmiştir. İki yıllık biyokimyasal başarısızlıksız sağkalım sonuçları brakiterapi kolunda %96,1 ve cerrahi kolunda %97,4 (p:0,35) olarak bildirilmiştir. Altı aylık takiplerde inkontinans brakiterapi kolunda daha az görülürken, cinsel yan etkiler cerrahi kolunda daha az görülmüştür (173).

Brakiterapi unfavorable orta riskli, yüksek riskli ve çok yüksek riskli hasta gruplarında eksternal (ERT) radyoterapiye ek doz (boost) olarak eklenebilmektedir. Bu kombine tedavi yaklaşımı lokal kontrolü artırırken aynı zamanda toksisiteyi de artırabilmektedir (174-176). Yaklaşık 12 bin yüksek riskli hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada brakiterapi eklemenin hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir (177). ASCENDE-RT çalışmasında ise 398 orta veya yüksek riskli hastada, ERT boostu (78 Gy) ve LDR brakiterapi boostu karşılaştırıldı (178). Yedi yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları brakiterapi boostu alan kol için %83 iken, ERT boostu alan kolda %62 olarak bildirildi. Onkolojik sonuçların daha iyi olmasının yanısıra toksisite de brakiterapi kolunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Brakiterapinin ADT ile birlikte kullanımı için; ERT, brakiterapi ve ADT nin birlikte kullanımını değerlendiren 1809 Gleason skoru 9-10 olan hastaların incelendiği çok merkezli, retrospektif bir çalışmada da bu üç tedavinin birlikte kullanımının, radikal prostatektomi veya ERT ve ADT ye kıyasla daha düşük prostat kanser spesifik mortalite oranlarına sahip olduğu bildirildi (179).

Prostat brakiterapisi seçilmiş prostat kanserli hastalarda tek başına veya eksternal radyoterapi ile birlikte önerilebilecek alternatif bir tedavi yöntemidir. Ayrıca eksternal

tedavisi sonrası gelişen hastalık yinelemelerinde kurtarıcı tedavi olarak da kullanılabilir (180).

2.7.3.3.Doç Artırımı

Prostat kanserinde teknolojinin gelişmesi ile lokal kontrolü artırmaya yönelik gelişmeler sadece fraksiyon sayısını azaltma yönünde olmayıp doz artırımı da güncel araştırılan konulardan biri haline geldi.

2.7.3.3.1.Tüm Prostat Bezine Doç Artırımı

Prostat bezinin tamamına yüksek radyasyon dozunun (80 Gy) verildiği tüm bez dozu artışının, düşük ile orta riskli hastalarda biyokimyasal nüksüz sağkalım oranlarını iyileştirdiği tespit edildi (4, 181, 182). Doz artırımının onkolojik sonuçları iyileştirdiği görülmesine rağmen riskli organlarda kabul edilemez hasara neden olabileceği yönünde endişeler mevcuttu.

Ondan fazla randomize çalışmada doz artırımı incelendi. Bu araştırmalar genellikle neoadjuvan/adjuvan androjen ADT kullanan karışık risk gruplarından hastaları içermektedir (183). Toksisite derecelendirme sistemleri heterojendi. Biri hariç tümünde (184), doz artırımı kolunda biyokimyasal progresyonsuz sağ kalımda (bPFS) bir artış gösterildi fakat genel sağkalımda hiçbir fayda görülmedi. Hem Royal Marsden hem de MD Anderson çalışmalarında doz artırımı ile geç şiddetli gastrointestinal (GİS) toksisitelerinde artış görüldü. Altı randomize eksternal ışın RT (ERT) doz artırımı çalışmasını içeren meta-analizde de, geç derece ≥ 2 GİS ve GÜS yan etkilerinde önemli bir artış bulunmuştur (%28'e karşı %19 ve %23'e karşı %19; $P < 0,01$ ve $P = 0,04$) (181, 185-187).

2.7.3.3.2.Fokal Doç Artırımı

Chen ve ark. prostat kanserinin heterojen bir şekilde dağıldığı bildirmiş olmasına rağmen (188), prostat genellikle homojene yakın bir doz dağılımı ile ışınlanmaktaydı. Doz artırımının etkileri tespit edilmesi ile eş zamanlı olarak, prostat tümörlerinin ağırlıklı olarak birincil tümör bölgesinde (intraprostatik baskın nodül alanı) nüks ettiği de bildirilmiştir. Bu bilgi esasen bu bölgeye yetersiz radyasyon dozu uygulandığının düşünülmesine sebep oldu (8, 189). Bu nedenle, tümör dokusunun varlığına dayalı

fokal doz artışı, dozun riskli organlara hasar vermesini sınırlandırırken lokal kontrolü artırmak için makul bir yaklaşım gibi görülmeye başlandı.

Fokal doz artırımının güvenilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla, 2018 de yirmi iki tek kollu prostat içi doz artırımı çalışmasının incelendiği bir derleme yayınlandı ve bu çalışmaların ortanca biyokimyasal hastalıksız sağ kalım oranının %85 olduğu bildirildi (10). 2021 de faz 3 randomize FLAME çalışması yayınlandı. Bu çalışmada 571 orta-yüksek riskli prostat kanseri tanılı hasta standart kol olarak tüm prostat alanına günlük 2,2 Gy, toplam 77 Gy ve deneysel kol olarak 77Gy tüm prostat radyoterapisi ile eşzamanlı integral artış (SİB) yöntemi ile multiparametrik prostat MRG den belirlenen baskın intraprostatik lezyon alanına 95 Gy uygulandıkları kollara randomize edildi. Prostat içi baskın nodül alanına fokal doz artırımının yan etki ve hayat kalitesini etkilemeden, 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağ kalımı artırdığı bildirildi (12). Konvansiyonel yöntemlerle prostat içi doz artırımının güvenli bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar birden fazla çalışma bildirildi (12, 190, 191). Sonrasında hipofraksiyone prostat içi doz artırımını inceleyen hypo-FLAME çalışmasının erken dönem sonuçları yayınlandı. Bu çalışmada Derece 3 yan etki görülmedi, derece iki GÜS toksisite oranı %34, GİS toksisite oranı %5 olarak bildirildi (192). Standart ve hipofraksiyone prostat içi doz artırımını karşılaştıran DELİNİATE çalışmasının 5 yıllık sonuçlarında her iki kol arasında yan etki profilinde farklılık gözlenmedi (193). Hem konvansiyonel fraksiyone yöntemle hemde hipofraksiyone yöntemle fokal doz artırımının hastalarda yan etkileri artırmadan uygulanabilirliği bildirilmiş oldu.

Bu yaklaşımın güvenilirliği değerlendirilirken bir yandan da uygulanabilirliği üzerine çalışmalar devam etmektedir. Dozun fokal olarak artırılacağı baskın prostat içi lezyon alanının doğru belirlenmesi üzerinde durulan konulardan biridir. Bu bölgenin tanımlanmasında MRG, PET, USG gibi birçok görüntüleme yöntemi kullanılabilmektedir. Genellikle çalışmalarda multiparametrik prostat MRG tercih edilmiştir. Zamboglou ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada operasyon öncesi hem mp-MRG hemde ⁶⁸GaPSMA-PET/BT görüntülemeleri yapılan hastaların operasyon materyalleri kesit kesit incelendi. Prostat içi baskın nodül tanımlamasında mpMR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT'nin her ikisinin de patoloji verileri ile yüksek korele olduğu, en sağlıklı hedef hacim tanımlamasının her iki görüntünün beraber kullanımı ile elde edileceğini bildirdi (17).

Radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerin ardından prostat kanserinde toksisite oranlarını artırmadan lokal kontrol, biyokimyasal hastalıksız sağ kalım sonuçlarının iyileştirilmesi alanında birçok ilerleme kat edilmiştir. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

2.7.3.4. Prostat Kanserinde Radyoterapi Yan Etkileri

Lokale prostat kanserinde radyoterapi tekniklerinin değişimiyle paralel olarak yan etkilerde de farklılıklar izlenmiştir. İki boyutlu tedavilerden üç boyutlu tekniklere geçiş ile beraber alanların küçülmesi özellikle gastrointestinal yan etkilerde önemli azalma sağlamıştır (194, 195). RTOG 0126 çalışmasında YART ve 3BRT karşılaştırıldığında YART'nin hem Gİ hemde GÜ yan etkilerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (196). Ardından Zelefsky ve ark. IGRT ile YART arasındaki yan etki profili ve biyokimyasal tümör kontrolünü karşılaştırmıştır. IGRT ile tedavi edilen hastalarda geç üriner yan etkinin anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir (197). Günümüzde de lokalize prostat kanseri tedavisinde IGRT önerilen radyoterapi tekniklerinden biridir.

2.7.3.4.1. Gastrointestinal Yan Etkiler

Akut radyasyon proktiti ishal, tenesmus, ağrı, rektal kanama vb. şeklinde kendini gösterir (198). Endoskopide mukozal ülserler, ödem, eritem ve kanama gibi bulgular saptanabilir. Kronik radyasyon proktitinde ise hassas mukoza, solgunluk, telanjiektaziler, stenoz, fistül ve ülserler görülebilir (199). Toksisiteleri değerlendirmede en sık RTOG (198) (Tablo 7) ve CTCAE v5(200) kriterleri kullanılır.

Prostat kanseri tedavisinde yüksek dozların kullanılması nedeniyle özellikle tedavi planlamalarında rektum doz ve volüm verileri yan etkiler açısından önem arz etmektedir. Aynı zamanda rektumun; rektum doluluğu, gaz ve mesane doluluğu gibi etmenler sebebiyle pozisyonunun ideal olarak sabitlenememektedir. Bu durumda göz önünde bulundurularak rektumun önerilen doz-volüm sınırlamaları; V50 <%50-55, V60 <%35-40, V65 <%20-25, V70 <%15- 25, V75 <%5-15'dir (196, 198).

Tablo 7. RTOG Rektal Proktit Derecelendirmesi

Derece	Semptomlar	Yaklaşım
--------	------------	----------

0	Semptom yok	Yok
1	Ara sıra aciliyet ve ara sıra ağrı; yüzeysel ülserasyon <1 cm ² , gizli kanama ve hafif darlık	Ayakta tedavi yönetimi; yaşam tarzı düzenlemesi yok
2	Aralıklı aciliyet ve aralıklı ağrı; yüzeysel >1 cm ² ülserasyon, ara sıra kanama ve ılımlı darlık	Ayakta tedavi yönetimi; yaşam tarzı düzenlemesi var
3	Sürekli aciliyet ve sürekli ağrı; derin ülserasyon, kalıcı kanama, şiddetli darlık	Muhtemel kısa süreli hastaneye yatış veya küçük cerrahi müdahale; ciddi yaşam tarzı düzenlemeleri
4	Dirençli aciliyet ve kontrol edilemeyen ağrı; gross hemoraji, perforasyon, fistül, tam tıkanıklık	Uzun süreli hastaneye yatış veya büyük cerrahi müdahale
5	Sepsis, çoklu organ yetmezliği ve ölüm	Ölümcül komplikasyonlar

2.7.3.4.2. Genitoüriner Yan Etkiler

Başlıca akut genitoüriner semptomlar, dizüri ve sıklıkta artış, noktüri, urgency, obstrüksiyon, hematüri ve daha seyrek olarak idrar inkontinansını içerir. Bu semptomlar genellikle tedavinin ikinci yarısında veya son üçte birinde ortaya çıkabilir ve çoğunlukla tedaviden sonraki 3 ay içinde kendiliğinden düzelir. Fistül veya obstrüksiyon gibi ciddi yan etkiler nadiren rapor edilir ve normalde radyoterapi etkilerinden çok tümör infiltrasyonu ile ilişkilidir. Geç mesane hasarının gelişimi, büyük olasılıkla, mesane duvarı kompliansı ve kontraksiyonunun kaybıyla sonuçlanan bir mesane duvarı fibrozunda kendini gösterir. Mesane toksisitesinin derecelendirilmesinde Late Effects of Normal Tissues-Subjective, Objective, Management and Analytic system (LENT- SOMA) ve CTCAE kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda GÜ yan etkiler ve doz-volüm ilişkisi açısından çelişkili sonuçlar olmakla birlikte RTOG 0415 çalışmasında konvansiyonel fraksiyonasyon mesane doz limitleri V65 ≤%50, V70 ≤%35, V75 ≤%25, V80 ≤%15 olarak kabul edilmiştir (201).

2.7.3.4.3. Seksüel Disfonksiyon

Diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında, radyoterapinin neden olduğu erektil disfonksiyon dahil olmak üzere cinsel işlev bozukluğu insidansı düşüktür (155).

Erektil disfonksiyon, radyoterapi sonrası, penis yapısına ve damar sinir demetlerine verilen radyasyon dozuyla ilgili olabilir. Seçici fosfodiesteraz (PDE)-V inhibitörleri, sildenafil ve tadalafil'in radyoterapiden sonra hastaların yaklaşık %50'sinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, önlenmesi konusunda güvenilir veriler yoktur. Ayrıca, sosyal-psikolojik danışmanlık da çok önemli tedavi yöntemleridir.

2.7.4. Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)

Prostat kanseri hormon bağımlı bir hastalıktır (202). Sağlıklı erkeklerde androjenler, testosteron (T) ve onun türevi olan dihidrotestosteron (DHT), prostatın hayatta kalması ve fonksiyonu için gerekli olan temel hormonlardır (203). DHT, testesterondan çok daha potenttir ve prostat için ana androjenik hormon olarak kabul edilir. Androjen reseptör afinitesi testosterondan 10 kat daha yüksektir. İntraselüler androjen reseptörlerini uyararak; hedef gen ekspresyonu, hücre bölünmesini stimüle etme, apoptozu inhibe etme, hücrel diferansiasyon da rol alır (204).

Androjenler (özellikle DHT) hem normal hem de kanser hücrelerinin büyümesinde etkilidirler (Şekil 3). Prostat kanseri hücrelerinde, tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına neden olan androjen sinyal yolunun aşırı aktivasyonu görülür (205). Hormonların prostat bezi büyüklüğünü ve işlevini modüle ettiğine dair ilk keşif, prostat kanseri oluşumunun androjen üretiminden etkilendiği gözlemiyle birleştiğinde, androjen yoksunluğu tedavisinin (ADT) temeli oluşturuldu. ADT aynı zamanda radyoduyarlılaştırıcı olarak da kullanılmaktadır (206), tüm bunlara ek olarak prostat hacmini azaltılmasını da sağlar (207, 208).

Birincil amacı dolaşımdaki androjen düzeylerini azaltmak olan ADT, ileri evre prostat kanserinin yardımcı tedavisi olmaya devam etmektedir (209). ADT'nin dünya çapında iki yol ile yapılabilir; birincisi cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) ikincisi ise tıbbi kastrasyondur. Tıbbi ADT seçenekleri; LHRH agonistleri, LHRH antagonistleri, antiandrojenler, östrojenler, ketokonazol, yeni nesil antiandrojenlerdir. Bilateral orşiektominin tıbbi kastrasyona kıyasla maliyet tasarrufu gibi faydaları

vardır; fakat, hastaya psikolojik travma ve prosedürün geri döndürülemezliği endişesi ağır basabilmektedir.

Kastrasyon sonrası testesteron seviyesi 1960’larda 50ng/dL altı olarak kabul edilmiştir (209). Fakat sonrasında uzmanlar sınır değerin 20ng/dL olarak belirlenmesinde fikir birliği sağlamıştır (210). Testesteron seviyesi 20ng/dL’nin altında tutulan hastalarda PSA progresyonunun daha geç olduğu görülmüştür (211).

ADT, düşük risk grubundaki prostat kanseri hastalarında onkolojik sonuçlara katkı sağlamaması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir.

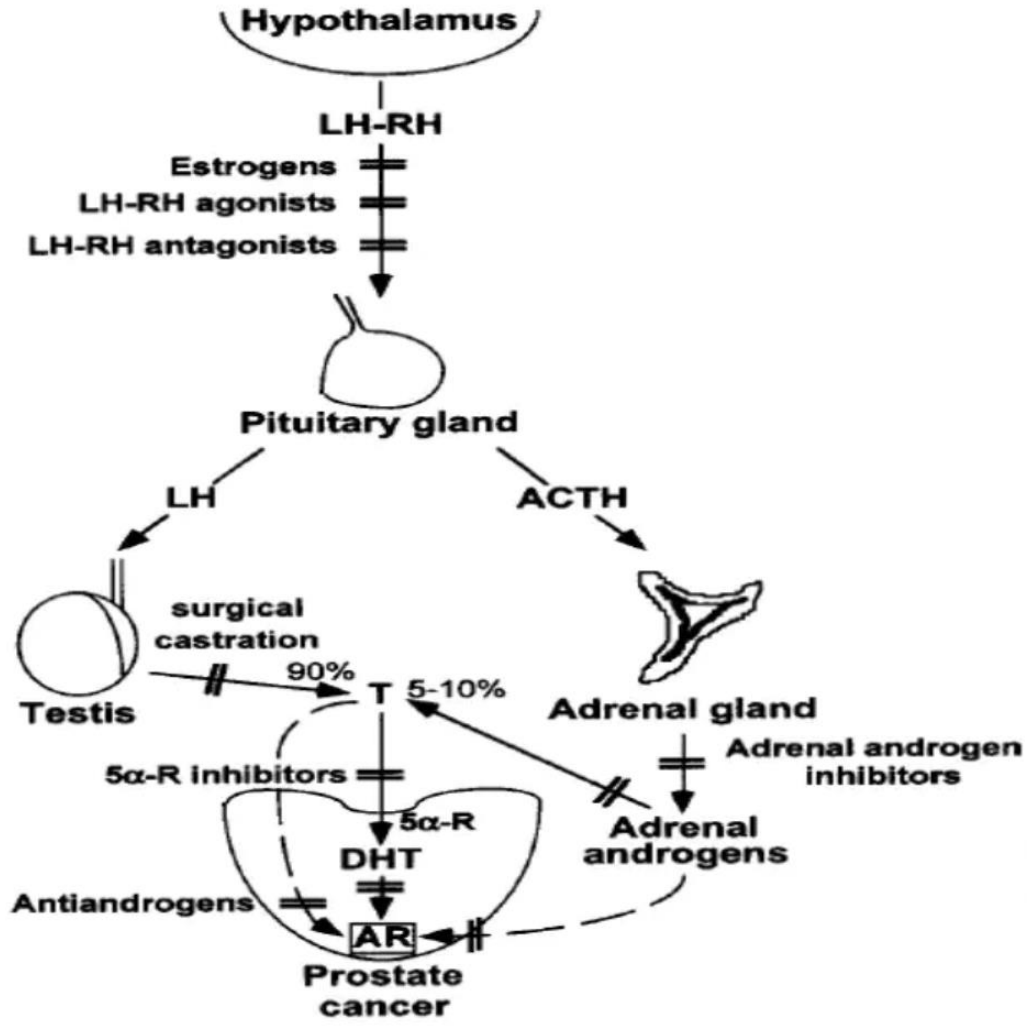
Orta risk grubunda ise; radyoterapiye kısa süreli (4-6 ay) ADT eklenmesinin, %20 - %60 oranında orta riskli prostat kanserli hasta içeren üç randomize çalışmada sağkalımı ve kansere özgü sağkalımı iyileştirdiği görüldüğünden bu grupta radyoterapi ile birlikte ADT kullanımı önerildi (212-214). Daha sonrasında orta risk grubunun favorable ve unfavorable olarak iki alt olarak ayrı ayrı değerlendirilmesinden sonra 2020’de RTOG 9408 çalışmasının ikinci analizinde hem bu alt gruplar arasında onkolojik sonuç farklılıkları görüldü hem de kısa süreli ADT eklenmesinden fayda sağlayan grubun unfavorable alt grubu ile sınırlı olduğu bildirildi (215). Tüm bu gelişmelerden sonra Ulusal Kapsamlı Kanser Ağında (NCCN) güncel standart tedavi “unfavorable orta riskli hastaların ilk tedavisi olarak ERT uygulandığında ek olarak 4 ila 6 aylık ADT önermektedir. ERT’ye brakiterapi eklenirse, 4 ila 6 aylık ADT isteğe bağlıdır” şeklinde önerilmektedir.

Yüksek risk grubunu inceleyen RTOG 9202 (216) çalışmasında Gleason skoru 8-10 olan hastalarda RT’ye ADT eklenmesinin 10 yıllık sağ kalım sonuçlarını artırdığı bildirildi. Yüksek riskli hastalarda ADT’nin uygulanma süresi için 36 aylık ADT ve 18 aylık ADT karşılan bir çalışmada iki yaklaşım arasında sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım açısından bir fark bildirilmezken 18 ay ve 6 aylık ADT yi karşılaştıran TROG 03.04 RADAR (217) çalışmasında 6 aylık ADT’nin bu grup hastalar için yetersiz olduğu tespit edildi. 2019’da yayınlanan altı randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde gleason grup 4 ve 5 olan hastalar için kısa dönem ADT (4-6 ay), uzun dönem ADT (28-36 ay) ve ömür boyu ADT karşılaştırıldı. Meta-analizin sonucunda tek başına RT’ye kıyasla hem uzun dönem hem kısa dönem ADT sağ kalım avantajı sağlarken ömür boyu ADT sağ kalım avantajı göstermedi (218).

Kısa dönem ADT alanlarda gleason grup 5 hastalar grup 4'e kıyasla daha kötü sağ kalıma sahipken uzun dönem ADT alanlar da sağ kalım farkı tespit edilmediği bildirildi. Tüm bu çalışmalar doğrultusunda yüksek riskli prostat kanseri hastalarına ERT uygulandığında ek olarak 18 veya 36 ay uzun dönem ADT önerilmektedir.

Pelvik lenf nodu pozitifliği saptanan hastalarda öncelikle önerilen tedavi ERT ve 2-3yıl ADT'dir bunlarla birlikte abirateronda eklenebilir. Radikal prostatektomi uygulanmış ve patolojik pelvik lenf nodu tespit edilmiş hastalarda ADT eklenmesi tartışmalı bir konudur. Messing ve ark. yaptığı 98 hastanın değerlendirildiği çalışmada radikal prostatektomi sonrası pelvik lenf nodu hastalara erken ADT başlanması sağkalım katkısı sağladığı bildirdi (219). Fakat bu katkı sonradan yapılan 731 hastanın değerlendirildiği SEER çalışmasında hiçbir fayda görülmedi (220). Güncel rehberde, radikal prostatektomide lenf nodu metastazı bulunan hastaların ERT'li veya ERT olmadan erken ADT için düşünülmesini önermektedir.

Hastalarda gerekli androjen blokajı uygulanmasına rağmen tedaviye yanıtızsız hastalar olabilmektir bu hasta grubu kastrasyon dirençli prostat kanseri olarak tanımlanmaktadır. Araştırmalarda, ADT alan hastaların tümör mikroçevresinde otokrin ve/veya parakrin androjen sentezinin artabileceği gösterilmiştir.



Şekil 3. Prostat Kanserinin hormonal aksı

2.8. Radyobiyoloji

2.8.1. Radyasyonun Tanımı, Direkt ve İndirekt Etkileri

Radyasyon bir kaynaktan elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar biçimindeki enerji salınımı veya aktarımıdır. Burada sözü edilen elektromanyetik dalgalar foton olarak adlandırılan ışık hızında hareket eden enerji paketçikleridir. Parçacıklar ise atomun temel yapısını oluşturan temel parçacıklardır. Radyasyon atomla etkileştiğinde uyarılma veya iyonizasyona neden olur. Radyasyonun, direkt nükleik asit atomlarını uyarması veya iyonize etmesi ile biyolojik bir değişime yol açan olaylar zincirini başlatmasına radyasyonun direk etkisi adı verilir. Radyasyon vücuda girdiğinde su molekülleri ile etkileşir ve ortaya serbest radikaller çıkar. Bu serbest radikaller oldukça

reaktiftir ve nükleik asitleri ile etkileşime devam ederler bu duruma da radyasyonun indirekt etkileri denir (221).

X ışını ile yapılan tedavilerde radyasyona bağlı görülen etkilerin 2/3'ü indirekt, 1/3'ü ise direkt etki ile oluşmaktadır. Yüksek lineer enerji transferine sahip parçacıklarla yapılan tedavilerde (proton, nötron) etkinin daha büyük kısmı direkt yolla meydana gelmektedir.

Direkt ve indirekt etkilerin sonucunda nükleik asitlerde, baz hasarı, tek zincir kırığı, çift zincir kırığı ve cross link hasarları gözlenir (222).

2.8.2. Hücre Döngüsü

Memeli hücreleri mitoz bölünme ile çoğalır ve bu bölünme sonucunda koromozom yapısı birbiriyle aynı olan 2 hücre meydana gelir. Ökaryotik hücre döngüsü; G1, S, G2 ve M (mitoz) evrelerinden oluşmaktadır. Hücre G1 fazında büyür, normal fonksiyonlarına devam eder ve DNA sentezi için hazırlanır. G1'den sonra gelen S fazı, DNA sentezinin gerçekleştiği ve en fazla protein sentezinin gerçekleştiği evredir. G2 fazında hücre büyümeye devam eder, bölünme için hazırlanır; son olarak M fazında kromozomlar ayrılır ve hücre bölünmesini tamamlar. Bölünme sürecinde G1, G2 ve M kontrol noktaları mevcuttur. Hücrelerin radyasyona en duyarlı olduğu fazlar geç G2 ve M fazlarıyken, en dirençli oldukları faz geç S fazıdır (221).

2.8.3. Radyasyon Hasarı

Radyasyonun, memeli hücrelerinde neden olabileceği üç hasar türü bulunmaktadır. Letal hasar; geri dönüşümsüz ve hücre ölümü ile sonlanan hasar türüdür. Genelde RT'nin direkt etkisi ile oluşur. Potansiyel letal hasar; genelde in vitro ortamında görülür, belli koşullarda onarılabılırken, belli koşullarda onarılamaz ve hücrenin ölümüne neden olur. Subletal hasar; radyasyonun hücrede nükleik asitleri etkilediği ancak bu etkilerin hücre ölümü için yeterli olmadığı tamir edilebilir hasar türüdür, genelde RT'nin indirekt etkisi ile oluşur. Radyasyonun biyolojik sistemde etkilerini tahmini olarak hesaplamak için lineer quadratik model kullanılmaktadır. Bu modele göre eğrinin linear komponenti (alfa) hücrelerin radyasyona cevap şeklidir. Doz ile orantılı olup normal dokuların erken cevabı ile tümör cevabını ifade eder. Quadratik komponent ise (beta) tipi cevap şekli olup dozun karesi ile doğru orantılıdır.

Radyasyona geç cevap veren normal dokularda ve radyasyona hassas olmayan tümörlerde baskındır. Lineer ve kuadratik hücre ölümlerinin eşit olduğu doza alfa/beta oranı adı verilir. Dokunun fraksiyon büyüklüğüne hassasiyetini gösterir. Normal dokular için d    k. Tümörler ve hızlı çoğalan dokular için yüksektir (221).

2.8.4. Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler

Radyoterapi uygulanırken amaç; tümörün kontrolünü sağlarken, normal doku veya organa mümkün olan en d    k dozu vermektir. Radyoterapiye bağlı yan etkiler, zamana göre akut, subakut ve kronik yan etkiler olarak sınıflandırılmaktadır.

Akut etkiler, tedavi sürecinin ba ından tedavi bitiminden sonraki 90 güne kadar görülebilen etkilerdir. Subakut etkiler, tedavi bitiminden 3-6 ay arasında görülen etkilerdir. Geç etkiler, radyoterapi bitiminden 6 ay sonrasında görülebilen etkilerdir. Geç etkiler, uzun yıllar sonra dahi görülebilmektedir (223).

1970'li yıllarda Late Morbidity Scoring Criteria ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) yan etki skalaları yayınlanmış, ardından avrupadan EORTC ve common toxicity criteria derecelendirme sistemleri eklenmiştir. 1995'de ise bu derecelendirme sistemlerine LENT ve SOMA kriterleri eklenmiştir (224).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, 03.12.2021 tarihli, 09.2021.1434 protokol numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Yüksek ve unfavorable orta risk grubunda lokalize prostat kanseri nedeniyle, Marmara Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2021-2023 yılları arasında küratif radyoterapi ve intraprostatik boost tekniği uygulanan, tedavi sonrasında en az 3 aylık takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Uzak metastazı olan, daha önce RT uygulanmış veya prostat kanseri nedeniyle operasyon öyküsü olan, intraprostatik fokal doz artırımı uygulanamamış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1. Simülasyon ve Hazırlık

İntraprostatik fokal doz artırımı uygulanan ve herhangi bir kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara radyoterapi öncesi mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT çekilmişti. Hastalar, kliniğimiz protokollerine uygun olarak; hem RT planlamasında kullanılan BT çekiminde, hem de ⁶⁸GaPSMA-PET/BT ve mp-MR görüntülemelerinde supin pozisyonda, aynı referans noktalar rehber alınarak, 3 mm kesit aralıkları ile aynı pozisyonda çekime alındı. Tüm hastalara; işlem öncesinde, mesane boşaltıldıktan sonra 1 saat içinde 1 litre su içirilerek mesane dolu ve rektum boş olarak simüle edildi. Rektumda yeterli boşluk sağlanmadığı takdirde, laksatif önerildi. BT, tüm pelvisi içerecek şekilde tarandı. Tüm hastaların radyoterapi öncesi mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT görüntülemeleri sisteme yüklenip planlama BT'si ile füzyon yapıldı.

Hastalardan tedavi öncesi tam kan istenildi ve PSA, total testesteron, kan değerleri not edildi. Akut Yan etkiler ile hastaların tedavi öncesi hemogram bilgileri arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

3.2. Radyoterapi

Hastalar tedavi süreci ve sonrası dikkate edilmesi gerekenler, oluşabilecek erken ve geç yan etkiler hakkında bilgilendirildi.

2020-2021 yılları arasında Eclipse v11 planlama sistemini kullanan Varian-Trilogy cihazı ile tedavi uygulandı. 2021-2023 yılları arasında ise Monaco v5.11 planlama sistemini kullanan Elekta-Synergy cihazı ile tedavi uygulandı. Tüm hastalara VMAT tekniği ile ERT uygulandı.

3.2.1. Kontürleme

3.2.1.1. Normal Organların Kontürlenmesi

Kliniğimiz protokollerince prostat kanseri radyoterapisinde çizilen normal organlar; mesane, rektum, penil bulb, bağırsaklar, üretra ve femur başlarıdır (Şekil 4).

Rektum: Anal sınırdan rektosigmoid bileşkeye kadar olan kısım tüm duvarı çepeçevre kapsayacak şekilde kontürlendi.

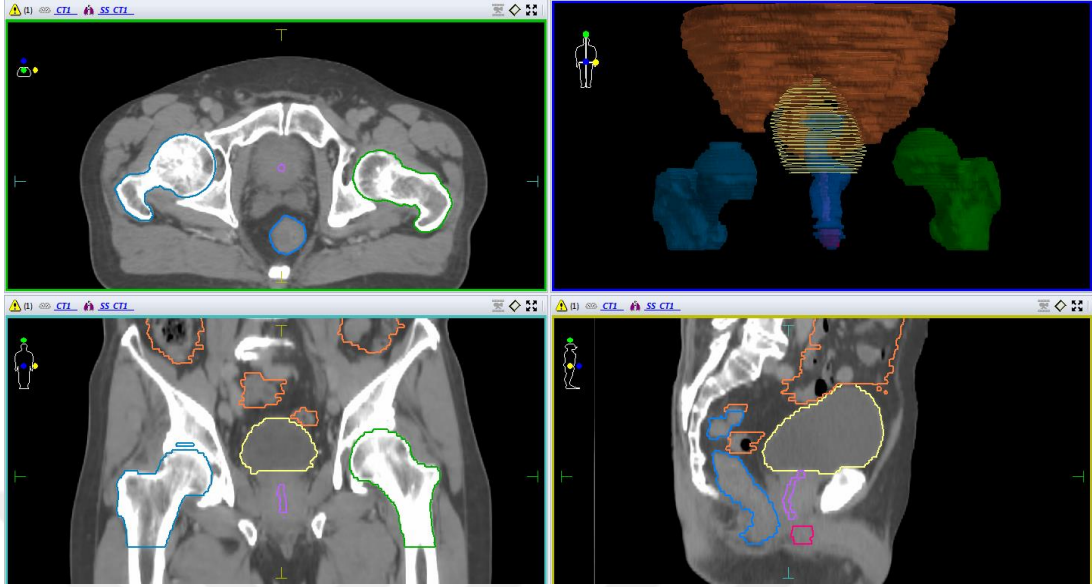
Mesane: Mesane duvarının dış hattından tüm mesane dahil ederek kontürlendi.

Üretra: Mesane boynundan penil üretranın başlangıcına kadar olan prostatik üretra, mp-MR'dan elde edilen bilgiler yardımıyla kontürlendi. Aldığı dozlar not edildi fakat planlama esnasında riskli organ olarak korunmaya çalışılmadı.

Femur başları: Femur başından başlayarak küçük trochanterlere kadar kontürlendi.

Penil bulb: Penil bulb lateralde crura, önde corpora spongiosum ve posteriorda levator ani ile sınırlıdır. Penis kökü seviyesindeki penil bulb BT de tespit edildiği aralıklarda kontürlendi.

Bağırsak: Rektosigmoid bileşkeden itibaren planlama BT si içerisindeki tüm sigmoid, ince bağırsaklar ve kalın bağırsaklar çanta şeklinde birlikte 'bağırsak' olarak kontürlendi.

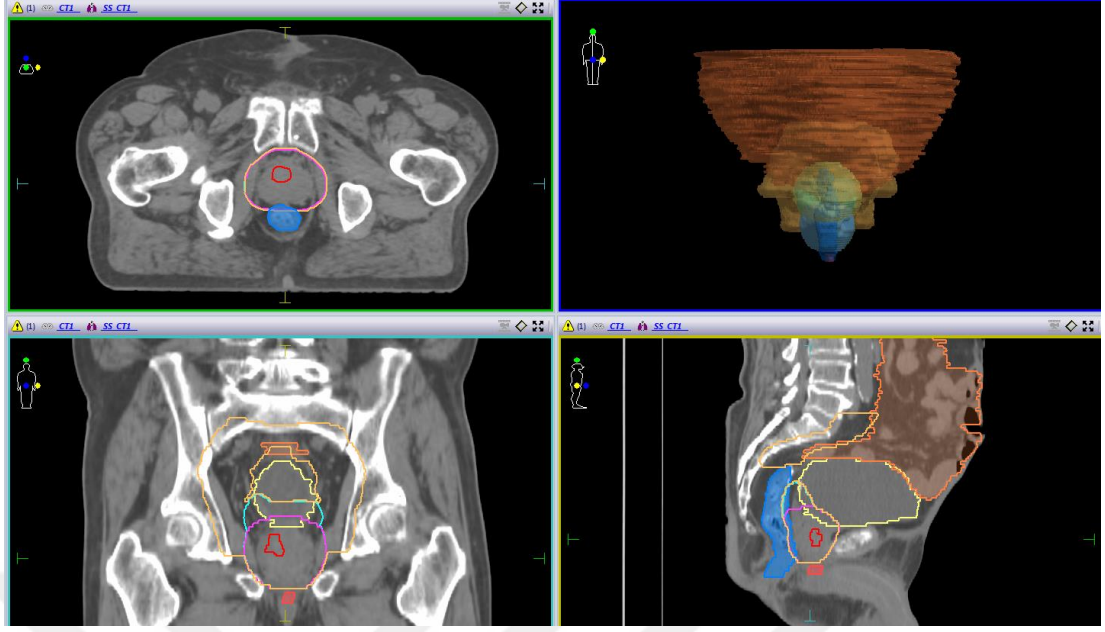


Şekil 4. Prostat radyoterapisinde normal organ kontürlemesi örnek vaka

3.2.1.2. Hedef Hacimlerin Kontürlenmesi

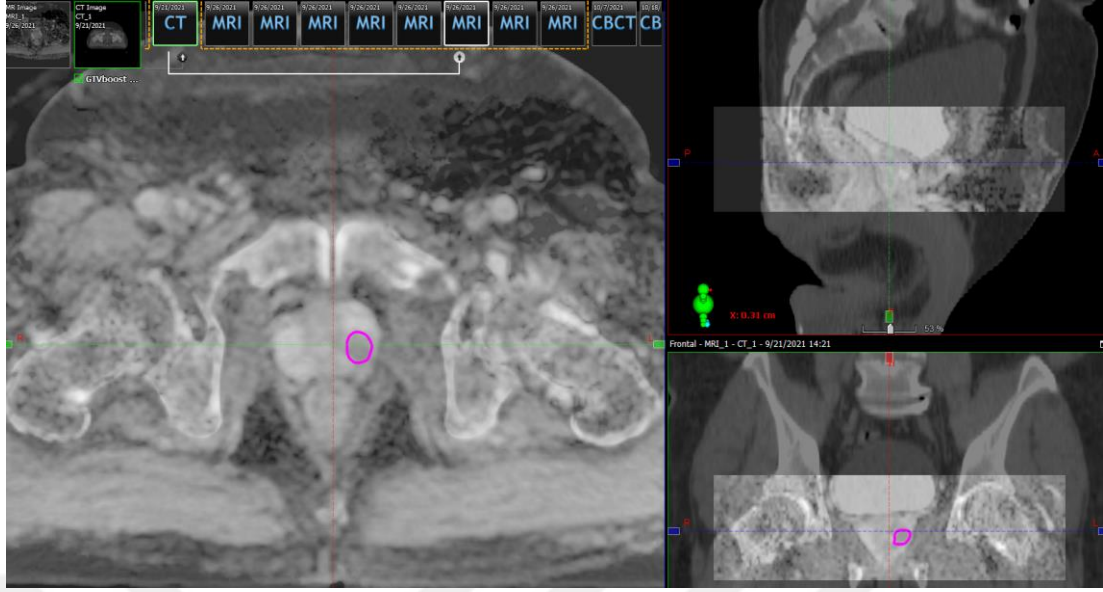
Kliniğimiz protokollerine göre; tüm prostat glandı “Prostat” olarak, seminal veziküllerin tamamı “Seminal vezikül” olarak kontürlendi. Prostat ve seminal vezikül alanlarının toplamı “Prostat + Seminal vezikül” olarak tanımlandı. Prostat alanı anterior, superior ve inferior yönlerinde 1 cm, posterior 0,5 cm olacak şekilde genişletilerek **PTV78** tanımlandı. Prostat + Seminal vezikül alanı da aynı şekilde genişletilerek **PTV54** tanımlandı.

Roach formülünde lenf nodu tutulum riski > %15 olan hastaların lenf nodu bölgeleri de tedavi alanına dahil edildi. Elektif lenf nodu alanına; obturator, eksternal iliak, internal iliak, presakral ve distal ana iliak lenf nodları dahil edildi ve CTV46 olarak tanımlandı. Tutulu veya şüpheli lenf nodu olması halinde bu lenf nodu GTV-Ln olarak tanımlandı. CTV46 alanı 0,7 cm genişletilerek **PTV46** tanımlandı (Şekil 5).



Şekil 5. Prostat radyoterapisinde hedef hacimlerin kontürlemesi örnek vaka

Radyoterapi öncesi çekilen mp-MR görüntülemeleri ve planlama BT görüntülemelerinin füzyonu üzerinden genitoüriner sistem görüntülemeleri alanında deneyim sahibi uzman radyolog tarafından düzenlenen haritalandırma yardımı ile prostat içi baskın nodül alanı, GTV-MR olarak kontürlendi (Şekil 6). Aynı şekilde radyoterapi öncesi çekilen $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ görüntülemeleri ile planlama BT sinin füzyonu üzerinden nükleer tıp uzmanı tarafından düzenlenen haritalandırma yardımı ile prostat içi baskın nodül GTV-PET olarak kontürlendi. Bu iki kontür herhangi bir marj verilmeden toplanılarak PTVboost hedef hacmi tanımlandı.



Şekil 6. Planlama BT'si ve mp-MR füzyon örnek vaka

3.2.2. Radyoterapi Dozu

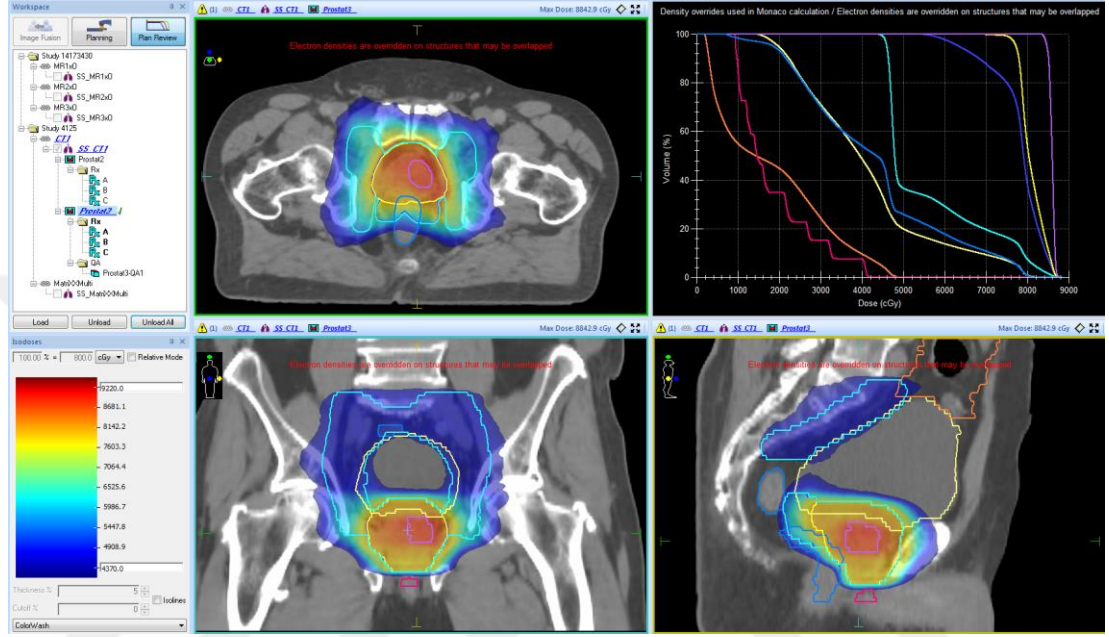
Prostat alanı olan PTV78 hedef hacmine günlük 200 cGy'den haftada 5 gün toplam 39 fraksiyon, 7800 cGy radyoterapi uygulandı. Prostat ve seminal vezikül alanı olan PTV54 alanına SIB tekniği ile günlük 216 cGy'den 25 fraksiyonda toplam 5400 cGy uygulandı. Elektif lenf nodu ışınlanması yapılan hastalarda PTV46 alanına günlük 184 cGy'den haftada 5 gün toplam 25 fraksiyonda toplam 4600cGy uygulandı. Tutulu veya şüpheli lenf nodu olan hastalarda tutulu lenf nodu alanına günlük 224 cGy'den haftada 5 gün toplam 25 fraksiyonda Simültane integre boost tekniği ile toplam 5600 cGy uygulandı.

⁶⁸GaPSMA-PET/BT ve mp-MR görüntülemelerinin ikisinin toplamı ile belirlenen PTVboost alanına normal organ doz sınırlamalarına göre, günlük 200 cGy'den toplam 8200-9000 cGy radyoterapi uygulandı.

3.2.3. Planlama, Tedavi

Tüm hastalar, VMAT tekniği ile planlanmıştır. PTV46 ve PTV54 alanlarına Simültane integre boost (SIB) tekniği uygulandı. PTV78 ve PTVboost alanlarına ise concomitant boost tekniği uygulandı (Şekil 7).

Tüm hastalar, IGRT eşliğinde tedaviye alındı. IGRT için, günlük cone beam BT (CBCT) kullanıldı. CBCT görüntülemeye rektum veya mesanede istenen boşluk ve doluluk durumu saptanmadı ise hastalar uygun tedavi sonrası (laksatif, spazmolitik vs) radyoterapiye alındı. Bu şekilde, organ hareketlerine bağlı hataları en aza indirmek hedeflendi.



Şekil 7. Tedavi planlama örneği

İntraprostatik fokal doz artırımı yapılan hastalarda prostat içi dozun 86 Gy e yükseltilmesi nedeniyle normal organ doz sınırlamalarında, intraprostatik doz artırımını değerlendiren DELINEATE çalışması refere alındı. Doz sınırlamaları tablo 8’de belirtilmiştir. Elekta cihazında Monte Carlo algoritma sistemi kullanıldı. Foton enerjisi 6MV’idi. Doz/rate 500 MU/dk. Kolimatör açısı 0-90 derece olarak tercih edildi. Masa açısı verilmedi. Çoğunlukla cihaz 3 veya 4 tur dönecek şekilde planlama yapıldı. Tedavi süreleri ortalama 5-6 dk sürdü.

Tablo 8. DELİNEATE çalışması normal organ doz sınırlamaları

Riskli Organ	Doz-Hacim Sınırlamaları		
		Optimal	Zorunlu
Rektum	V30	80%	-
	V40	65%	-
	V50	50%	60%
	V60	35%	50%
	V65	30%	30%
	V70	15%	15%
	V75	3%	5%
	D02	-	76 Gy
Mesane	V50	50%	-
	V60	25%	-
	V65	-	50%
	V70	5%	35%
	V75	3%	25%
	V80	0.2%	15%
Penil bulb	D50	27 Gy	
Bağırsak	V45	78cc	158cc
	V50	17cc	110cc
	V55	14cc	28cc
	V60	0.5cc	6cc
	V65	0cc	0cc
Femur Başları	V50	10%	-
	V50	-	50%

3.3. Takip

Tüm hastalar radyoterapi süreci boyunca haftalık olarak poliklinikte değerlendirildi, yan etkiler not edildi ve gerekli tedavileri düzenlendi. Radyoterapi bitiminde tüm hastaların total PSA ve total testosteron değerleri incelendi. Tedavi bitişinden 3 ay sonraya kadar görülen yan etkiler akut yan etki olarak isimlendirildi. Akut yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5 ve RTOG derecelendirme sistemlerine göre ayrı ayrı olarak derecelendirildi (Tablo 9) (225, 226). RTOG akut yan etkileri tedavinin ilk gününden itibaren haftalık olarak tüm tedavi sürecinde, 10.hafta ve 18.hafta olarak üç ayrı şekilde kategori edildi. Bu akut yan etki derecelendirme değerleri ile hastaların tedavi aldıkları planlamalardaki normal organ

doz verileri ve hasta özellikleri arasındaki korelasyon incelendi. Tüm hastaların kontrollerde total PSA ve total testesteron değerleri takip edildi.

Tablo 9. RTOG Toksisite derecelendirme sistemi

	0	1	2	3	4
Diyare	Yok	Tedavi öncesinin üzerine günde 2-3 kez dışkılama da artma	Günde 4-6 kez dışkılamada artma veya orta seviye kramp girmesi	Günde 7-9 kez dışkılamada artma veya sık kramp girmesi	Günde ≥ 10 kez dışkılamada artma veya kanlı ishal veya parantral destek ihtiyacı
Proktit	Yok	İlaç gerektirmeyen; dışkı sıklığında artış, ara sıra kanlı dışkı veya rektal rahatsızlık (hemoroid dahil)	Dışkı sıklığında artış, kanama, mukus akıntısı veya ilaç gerektiren rektal rahatsızlık; anal fissür	Parenteral destek gerektiren, dışkılama sıklığında/ishalde artış; transfüzyon gerektiren rektal kanama veya ped gerektiren kalıcı mukus akıntısı	Perforasyon, kanama, nekroz veya cerrahi müdahale (örn. kolostomi) gerektiren yaşamı tehdit eden diğer komplikasyonlar
Sistit (açıklaması aşağıdadır)	Yok	Hafif	Orta	Sık	Yaşamı tehdit eden
Hematüri	Yok	Sadece mikroskopik	Makroskopik/ Pıhtı yok	Makroskopik/ Pıhtı var	Tranfüzyon gerektiren
Üretral darlık	Yok			Üretral striktür(darlık)	

Mesane değişiklikleri-Sistit/ İdrar sıklığında artış

Derece 0: Semptom yok

Derece 1: İdrar sıklığı/noktüri, tedavi öncesi alışkanlığın iki katı veya ilaç gerektirmeyen dizüri, aciliyet (urgency).

Derece 2: Saatte birden daha az sıklıkta idrara çıkma veya noktüri sıklığı. Lokal anestetik gerektiren dizüri, aciliyet, mesane spazmı.

Derece 3: Aciliyet ve saatte bir veya daha sık noktüri/dizüri, pelvik ağrı veya sık narkotik gerektiren, mesane spazmı, makroskopik hematüri pıhtı geçişı ile birlikte olarak veya olmadan.

Derece 4: Transfüzyon gerektiren hematüri, pıhtı tıkanmasına bağlı olmayan akut mesane obstrüksiyonu veya nekroz.

Derece 5: Radyoterapi mortalitesine bağlı ölüm.

3.3.4. Radyolojik değerlendirme

İntraprostatik baskın nodülün belirlenmesinde mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT füzyonları ve uzman yardımlarıyla ayrı olarak kontürlen GTV-MR ve GTV-PET volümleri ve her iki görüntülemenin beraber kullanımı ile oluşturulan PTVboost volümleri kendi aralarında tutarlılık, korelasyon açısından ve bu hacimlerin akut yan etkiler ile olan ilişkisi incelendi.

Radyoterapi öncesi mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT çekilen hastaların tedavi bitiminden 3 ay sonra, radyoterapinin akut bulgularının düzelmesinin ardından, radyolojik olarak intraprostatik nodülde tedavi yanıt değerlendirilmesi amacıyla kontrol mp-MR ve ⁶⁸GaPSMA-PET/BT çekildi. Hastalar tedavi yanıtı açısından radyolojik olarak da incelendi. ⁶⁸GaPSMA-PET/BT’de tutulum gözlenmemesi veya fizyolojik tutulum olarak değerlendirilen hastalar tam yanıt olarak kabul edildi. Mp-MR için ise tedavi öncesi tarif edilen lezyon alanında artık difüzyon kısıtlanmasına neden olan rezidü lezyon görülmemesi tam yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası üçüncü ayda çekilen PET veya MR da tam yanıt saptanmaz ise tedavi sonrası altıncı ayda görüntüleme yöntemleri tekrarlandı.

3.4. İstatistik

Çalışmadaki sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ile sunuldu. Kategorik değerlerin sunumunda frekans ve yüzde dağılımları gösterildi. Kolmogrov-Smirnov testi ile sürekli rassal değişkenlerin normal dağılım testi yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak, hedef hacimler ve normal organ doz-volüm bilgileri ile akut GİS ve GÜS yan etkiler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için ve kategorik olmayan hasta özelliklerinin yan etkiler ile ilişkisinin incelenmesinde bağımsız t-testinden yararlanıldı. Kategorik hasta özellikleri için ise yan etkiler ve hasta özellikleri arası ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi.

Sayısal veriler arası ilişkiler parametrik dağılım varsayımlarının karşılanıp karşılanmaması durumlarına göre sırasıyla Pearson ya da Spearman korelasyon analizleri ile belirlendi. Korelasyon katsayısı (r) 0.05-0.30 arası ilişkiler düşük veya anlamsız korelasyon, 0.30-0.40 arası düşük-orta derecede korelasyon, 0.40-0.60 arası orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arası iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arası çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arası ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Radyolojik değerlendirme de görüntülemeler arasındaki hacim farklılıklarının önemliliğinin değerlendirilmesinde Wilcoxon testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Tüm analizler SPSS 26.0 kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Kliniğimizde tedavi uygulanan toplam 30 hasta incelendi. Hastaların risk grupları ve gleason skorlarına göre dağılımı tablo 10’da özetlenmiştir. Ortalama yaş 69.5 (57-81) olarak bulundu. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 27.97 (16.7-49.5) olarak bulundu. Hastaların %40’ında sigara öyküsü mevcuttu. Sigara içen hastalar ortalama paket/yılı 35 (10-60 p/y) olduğu görüldü. Beş hastanın (%16.7) tedavi öncesi idrar inkontinansı şikâyeti mevcuttu. Dört hastanın sekonder, kontrol altında erken evre mide ve rektum ve mesane malignitesi bulunmaktadır. Hastaların önceden pelvik alan RT öyküsü yoktu.

Tablo 10. Hastaların risk grupları ve Gleason skorlarına göre dağılımı

NCCN Risk Grubu	Unfavorable Orta Risk	6	%20			
	Yüksek Risk	24	%80			
Gleason Skorlaması	6	2	%6.7	3+3	2	%6.7
	7	17	%56.7	3+4	9	%30
				4+3	8	%26.7
	8	5	%16.6	4+4	4	%13.3
				5+3	1	%3.3
	9	6	%20	4+5	4	%13.3
				5+4	2	%6.7

Hastaların tedavi öncesi bazal hemogram bilgileri tablo 11’de özetlenmiştir. On hastanın nötrofil/lenfosit oranı 3 ve üzeri olduğu, on bir hastanında platelet/lenfosit oranı 150 ve üzeri olduğu görüldü.

Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi hemogram özellikleri

Hemogram	En düşük	En yüksek	Ortalama
MVC	62	101.1	86.5±8
HG	7	16.5	13.7±1.8
HCT	20.3	48.5	41.1±5.28
Nötrofil	1.4	7.4	4.2±1.33
Lenfosit	0.7	3.4	1.9±0.67
Trombosit	41	403	223±66.84
Nötrofil/Lenfosit Oranı	1.1	4.7	2.55±1
Platelet/Lenfosit Oranı	12.8	315	128±53.04

Hastaların prostat içi baskın lezyonları incelendiğinde mp-MR bilgilerine göre aksiyel uzunluğu (mm), laterilasyonu ve bulunduğu zon, kapsül dışı yayılımı (ECE), seminal vezikül (SV) invazyonunun varlığı, biyopsiden elde edilen bilgilere göre perinöral invazyon varlığı ve $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ 'den elde edilen SUV değerleri tablo 12'de özetlenmiştir.

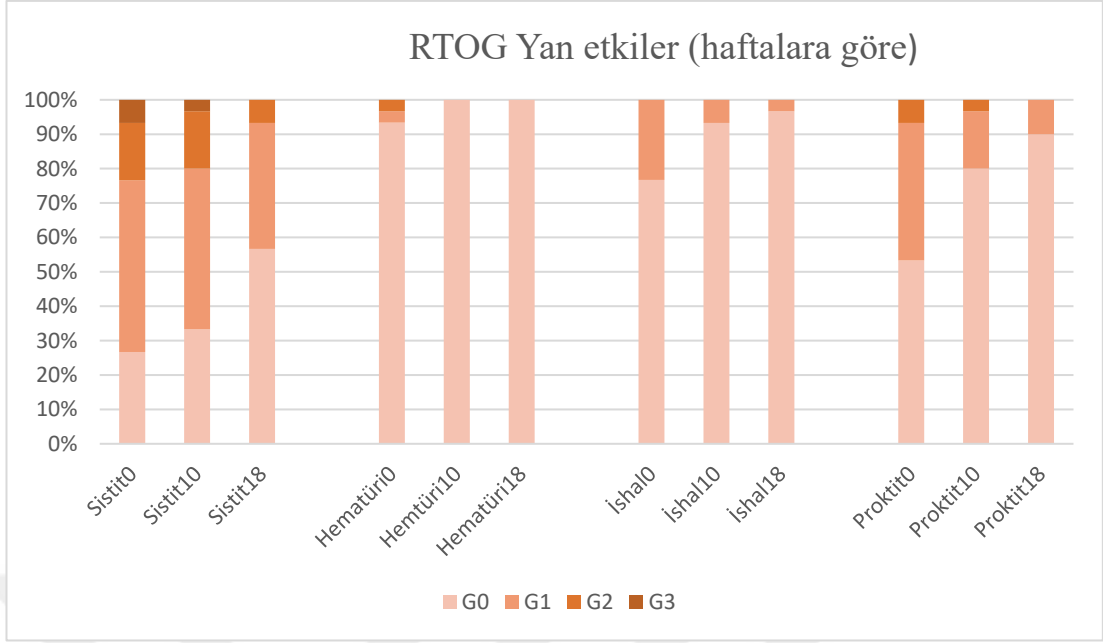
Tablo12. Hastaların dominant intraprostatik lezyon (DIL) özellikleri

DIL Özellikleri		n	%
ECE	Pozitif	8	%26.7
	Negatif	22	%73.3
SV invazyonu	Pozitif	7	%23.3
	Negatif	23	%76.7
PNI	Pozitif	10	%33,3
	Negatif	20	%66,7
DIL Laterizasyon	Sağ	17	%56.7
	Sol	13	%43.3
DIL zon	Periferal zon	22	%73.3
	Transziyonel zon	8	%26.7
DIL mm	Ortalama	19.38±9.5	
SUVm	Ortalama	10.69±8.5	

Otuz hastanın 7(%23)'sinde RTOG $G \geq 2$ GÜS yan etkisi görüldü. On yedi (%56) hastada RTOG $G \geq 1$ ve iki (%6) hastada RTOG $G \geq 2$ GİS yan etkisi görüldü. Derecelerine göre yan etki görülen hasta sayıları Tablo 13'de özetlenmiştir. RTOG yan etkilerinin zamana göre dağılımı Şekil 8'de grafiksel olarak gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların yan etki dağılımı

Skorlama Sistemi			G1	G2	G3
RTOG	Diyare	Tedavi esnasında	7	0	0
		10.hafta	2	0	0
		18.hafta	1	0	0
	Proktit	Tedavi esnasında	12	2	0
		10.hafta	5	1	0
		18.hafta	3	0	0
	Sistit	Tedavi esnasında	15	5	2
		10.hafta	14	5	1
		18.hafta	11	2	0
	Hematüri	Tedavi esnasında	1	1	0
		10.hafta	0	0	0
		18.hafta	0	0	0
	Üriner darlık	Tedavi esnasında	-	-	2
		10.hafta	-	-	1
		18.hafta	-	-	0
CTCAE v5	GÜS		14	4	3
	GİS		16	2	0
	Diyare		3	0	0
	Rektal ağrı		9	1	0
	Rektal mukozit		10	2	0
	Sistit (noninfektif)		12	7	0
	Dizüri		20	0	0
	Hematüri		2	0	0
	Üriner sıklık		14	1	0
	Üriner obstrüksiyon		1	2	0
	İdrar inkontinansı		4	0	0
	GÜS		15	6	2
	GİS		13	2	0



Şekil 8. RTOG yan etkilerinin tedavi süresince (0), tedavi başlangıcından sonra 10.hafta ve 18.haftadaki zamanla değişimleri

4.1. Hasta Özellikleri

Hasta özellikleri ve yan etkiler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hastaların yaşları ile GÜS yan etkileri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken ($p=0,718$), RTOG $G \geq 1$ GİS yan etkisi görülen 17 hastanın yaş ortalaması 67, yan etki görülmeyen 13 hastanın ise yaş ortalaması 72 olarak bulundu. Daha genç hastalarda anlamlı olarak daha fazla GİS yan etkisi olduğu tespit edildi ($p=0,019$). Hastaların vücut kitle indeksleri ve sigara içme durumları ile yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Hastaların tedavi öncesi hemogram değerleri incelendiğinde N/L oranının ortalaması 2.55 literatürde sınır değer olarak 3 alınmasının daha anlamlı bulunması nedeni ile 3 üzeri olan hastalar ($n:10$) ile altı olan hastalar kıyaslandığında yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık görülmedi (227).

RTOG $G \geq 2$ GÜS yan etkisi olan hastaların P/L oranlarının ortalaması 81.47 iken $G < 2$ yan etki görülen hastalarda 142,53 olarak görüldü, istatistiksel anlamlı olarak GÜS yan etkisi olan hastaların, tedavi öncesi P/L oranlarının daha düşük olduğu görüldü ($p=0,005$). Platelet/lenfosit oranı için sınır değeri (cut-off) 150 alındığında, 150 üzeri

olan 11 hastanın hiçbirinde GÜS RTOG $G \geq 2$ yan etki görülmezken, 150 altı olan 19 hastanın 7'sinde $G \geq 2$ GÜS yan etkisi tespit edildi ($p=0,02$).

Başlangıç PSA değerleri ve Gleason skorları ile yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,97$, $p=0,22$). PSA değerleri ve SUVm değerleri anlamlı olarak pozitif korele bulundu ($p=0,005$). Aynı zamanda yüksek PSA değeri olan hastaların MR ve $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ birlikte dikkate alınarak belirlenen vPTVboost ile pozitif korele olduğu görüldü ($p=0,02$). Fakat tek başına MR ile belirlenen prostat için tümör hacmi ile ilişki görülemedi. Hastaların SUVm değerleri ile prostat içi tümör hacimleri arasında güçlü pozitif korelasyon görüldü ($p<0.001$).

Hastaların prostat volümü hem mp-MR yardımıyla hem de planlama BT'si yardımıyla ayrı ayrı hesaplandı. Her iki görüntüleme için hesaplanan prostat volümü ile hastaların yan etkileri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p=0,65$). MR üzerinden belirlenen prostat volümlerinin ortalaması $50.82 \pm 28,97$ iken planlama BT'si üzerinden hesaplanan prostat hacimlerinin ortalaması 59.49 ± 22 olarak hesaplandı. Bu volümler karşılaştırıldığında anlamlı olarak BT yardımıyla çizilen prostat hacimlerinin daha büyük olduğu görüldü ($p=0,007$). Hasta özelliklerinin yan etki durumlarına göre ortalamalarının karşılaştırıldığı veriler tablo 14'de özetlemiştir.

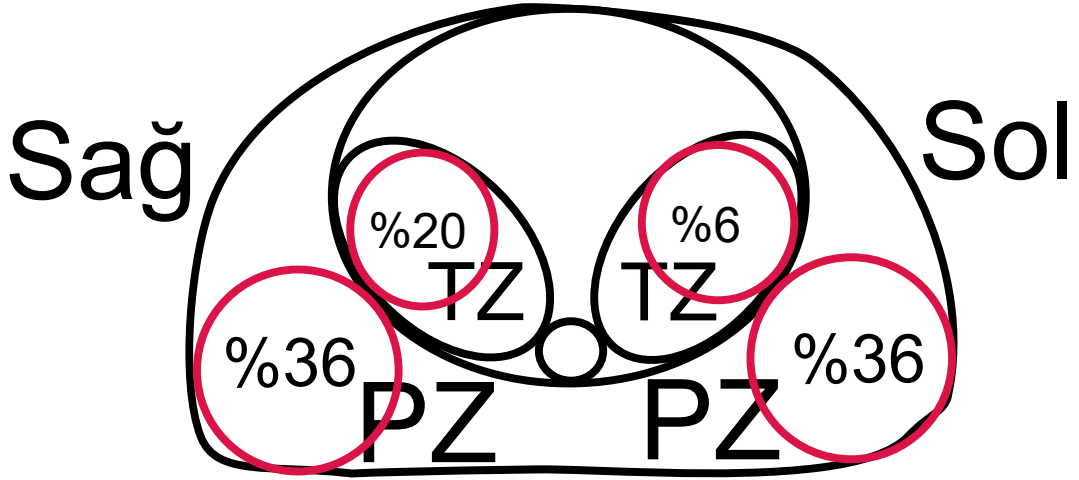
Tablo14. Hasta özellikleri ile RTOG yan etkileri arasındaki ilişki

Hasta Özellikleri	RTOG GÜS			RTOG GİS		
	G <2	G ≥ 2	P değeri	G 0	G ≥ 1	P değeri
Yaş	68.71 $\pm$ 7.2	69.73 $\pm$ 6.2	0.71	72.38 $\pm$ 3.7	67.29 $\pm$ 7.1	0.01
BMI	28.93 $\pm$ 5.9	24.81 $\pm$ 4.8	0.1	27.71 $\pm$ 2.9	28.16 $\pm$ 7.5	0,84
PSA	28.83 $\pm$ 35	29.29 $\pm$ 23.8	0.97	36.93 $\pm$ 43	22.81 $\pm$ 18.9	0.24
Prostat Vol-MR (cc)	53.64 $\pm$ 32	41.54 $\pm$ 12	0.34	48.07 $\pm$ 31	52.92 $\pm$ 28	0.65
N/L	2.61 $\pm$ 0.9	2.12 $\pm$ 0.9	0.26	2.33 $\pm$ 1.1	2.63 $\pm$ 0.8	0.41
P/L	142.53 $\pm$ 49.5	81.47 $\pm$ 35.6	0.05	127.22 $\pm$ 69	129.1 $\pm$ 37	0.92

4.2. DIL Özellikleri

Baskın prostat içi lezyonların mp-MR da en geniş görüldüğü aksiyel kesitteki uzunlukları (DILmm) incelendiğinde ortalama $19.38 \text{ mm} \pm 9.5$, en küçük lezyon 7mm ve en büyük lezyonun 40 mm olarak ölçüldü. Yan etkiler ile DILmm arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,67$). Bu uzunluğun planlama dozları ile ilişkisi incelendiğinde DILmm ile Mesane Dmax değerleri arasında anlamlı olarak korelasyon olduğu, DILmm arttıkça hastalarda Mesane Dmax değerinde yükseldiği tespit edildi ($p=0,003$). DIL hacmi incelendiğinde sadece mp-MR ile belirlenen DIL alanının tüm prostat hacmine oranı ortalama %7, tek başına $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ ile belirlenen alan için bu oran %10,5, her iki görüntülemenin birlikte kullanımı ile belirlenen alan için ise bu oran %14 olarak bulundu. DIL tanımlaması için mp-MR ve $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ karşılaştırıldığında anlamlı olarak mp-MR ile tanımlanan DIL hacimlerinin $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ ile tanımlanan DIL hacimlerinden daha küçük olduğu görüldü ($p=0,001$). Tek başına mp-MR verileri ile belirlenen DIL hacmine $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ verilerinin eklenmesinin hedef hacmi anlamlı olarak arttırdığı saptandı ($p<0,001$).

Tümörün prostat içi yerleşimi incelendiğinde, hastaların 17'sinde tümör sağ yerleşimli iken 13'ünde sol yerleşimli idi. Hastaların 8'inde lezyon transisyonel zonda iken 22'sinde periferal zonda idi. Lezyonların yerleşim sıklıkları şekil 9'da gösterilmiştir. Lokalizasyon ve yan etkiler arasındaki ilişki incelendiğinde, periferal zonda lezyonu bulunan hastaların %15,7'sinde RTOG GÜS $G \geq 2$ yan etki görülürken transisyonel zonda lezyonu bulunan hastalarda bu oran %50 olup anlamlı olarak transisyonel zonda lezyonu olan hastalarda daha sık GÜS yan etkisi görüldü ($p=0,03$). Tümörü transisyonel zon yerleşimli olan hastaların Rektum Dmax değerleri ortalaması 81,43Gy, periferal zon yerleşimli hastaların 84,71Gy olarak bulundu. Periferal zonda tümörü bulunan hastaların anlamlı olarak Rektum Dmax değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Mesane dozları karşılaştırıldığında Mesane Dmean dozlarının ortalamaları sırasıyla, tümörü transisyonel zon ve periferal zon yerleşimli hastalar için 36,54 ve 32,96 olarak hesaplandı. GÜS yan etkilerinin daha sık görüldüğü transisyonel zonda tümörü bulunan hasta grubunda Mesane Dmean daha yüksek olma eğiliminde fakat istatistiksel olarak anlamlı değil ($p=0,07$).



Şekil 9. Hastaların dominant intraprostatik lezyon yerleşim yeri oranları

Sekiz hasta da mp-MR da kapsül dışına uzanım (ECE) mevcuttu. ECE olan hastalarda Rektum Dmax değerleri daha yüksek olma eğilimde fakat istatistiksel olarak anlamlı değil ($p=0,07$). Yedi hasta da seminal vezikül invazyonu mevcuttu. Yan etkilerle arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,41$). On hastanın biyopsisinde perinöral invazyon (PNI) gözlemlendi. PNI pozitif olan hastaların PSA ortalamaları 48.1 ng/ ml iken PNI negatif olan hastaların PSA ortalaması 19,36 ng/ ml dir. PNI pozitifliği yüksek PSA değerleri ile ilişkili olma eğiliminde fakat istatistiksel olarak anlamlı değil ($p=0,1$)

$^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ üzerinden ölçülen SUVm değerleri ile yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Unfavorable risk grubundaki hastaların SUVm değerleri ortalaması 5,25 iken, yüksek riskli hastaların SUVm değerleri ortalaması 12,58 olarak bulundu ($p=0,003$). PSA ve SUVm arasındaki pozitif korelasyondan daha önceden bahsedilmişti.

4.3. Yan Etkiler ve Planlama dozları

Hedef hacim ve normal organ dozları incelenen otuz hastanın planlama dozları ve hacimler tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15. Hastaların hedef hacim ve normal organ dozlarının ortalamaları

		En düşük	En yüksek	Ortalama
Rektum	Hacim (cm ³)	29.98	130.51	71.22± 22
	V40 (%)	19.6	63	36.4 ± 10.31
	V60 (%)	4.2	27.7	13.79± 4.66
	V70 (%)	1.6	18.4	8.51 ± 3.48
	V75 (%)	0	14	5.4±3.09
	V80 (%)	0	8.8	1.53±1.9
	D2cc (Gy)	68.7	81.03	77.1±2.71
	Dmax (Gy)	73.1	87.46	83.84±2.52
	Dmean (Gy)	25.5	48.5	35.35±5.02
Mesane	Hacim (cm ³)	145.76	820.14	464.75±160.5
	V40 (%)	15.15	50.12	33.84±9.27
	V60 (%)	5.6	26.3	13.28±5.9
	V70 (%)	3.65	18.69	8.71±4.32
	V80 (%)	0	5.5	1.67±1.62
	Dmax (Gy)	41.84	88	82.39±8.05
	Dmean (Gy)	16.36	44.15	33.92±6.78
Üretra	D02cc (Gy)	79.31	88.2	85.99±1.69
	Dmax (Gy)	84.34	89.73	87.79±1.26
	Dmean (Gy)	81.3	86.1	83.58±1.32
Bağırsak	Dmax (Gy)	5.3	74.57	48.17±16.57
	V50 (Gy)	0	161.76	10.59±31.5
Prostat	Hacim(cm ³)	30.7	106.8	59.49±22.15
Prostat +Seminal Veziküller	Hacim(cm ³)	44.3	145.17	81.45±25.5
PTV46	Hacim(cm ³)	0	1356.9	1003.56±360.37
PTV54	Hacim(cm ³)	167.56	372.51	250.14±53.2
PTV78	Hacim(cm ³)	110.6	302.43	179.05±50.77
GTV-MR	Hacim(cm ³)	1	14.6	4.83±4.09
GTV-PET	Hacim(cm ³)	1.6	14.6	6.29±4.06
PTVboost	Hacim(cm ³)	2.48	22.6	8.39±5.31

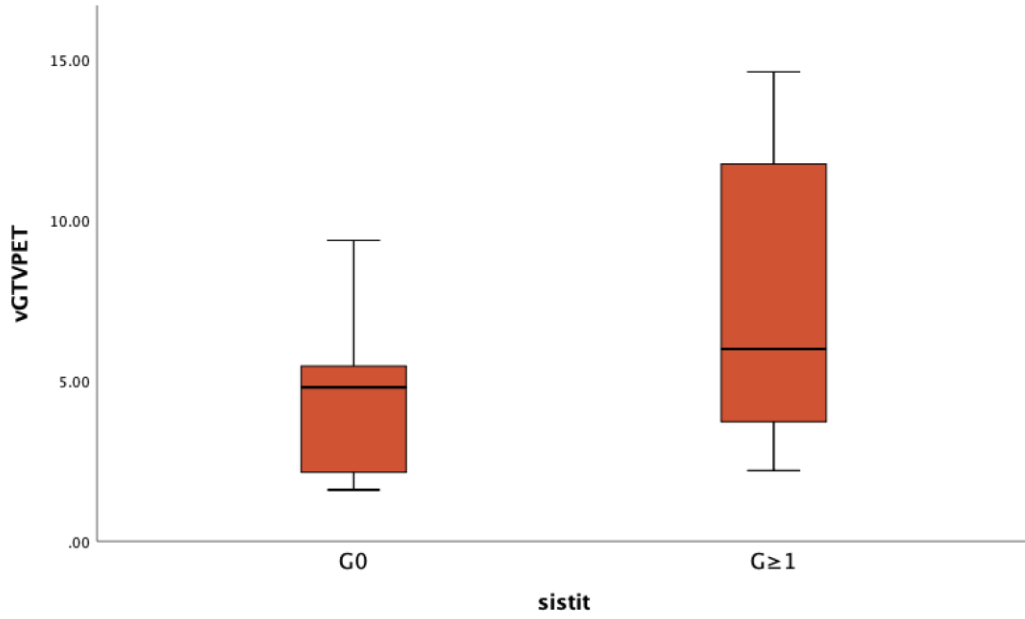
4.3.1. GÜS Yan Etkileri

Genitoüriner sistem yan etkilerine bakıldığında RTOG skorlama sisteminde $G \geq 2$ yan etki otuz hastanın 7'sinde görüldü. CTCAE v5 skorlama sistemine göre ise $G \geq 2$ yan etki, 8 hasta da görüldü. Hastaların planlama dozları ve akut GÜS yan etkileri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 16).

Tablo 16. GÜS yan etkileri ile hedef hacim ve normal organ dozları arasındaki ilişki

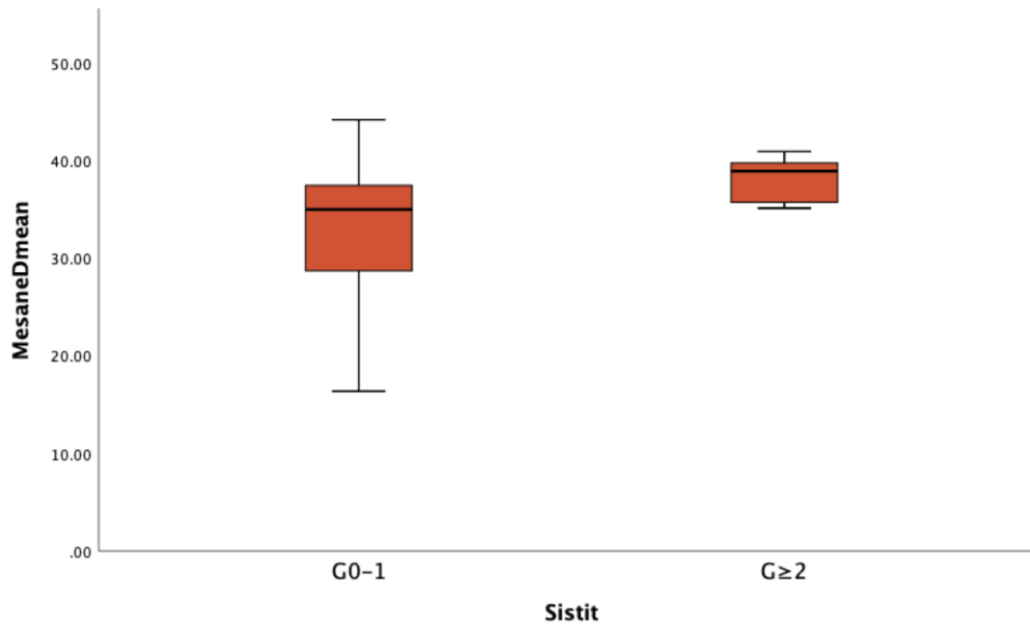
		RTOG			CTCAE v5		
		G<2	G≥2	p	G<2	G≥2	p
Mesane	Hacim (cm ³)	469.9±168	447.5±141	0.75	470.1±172	450±131	0.76
	V40 (%)	33.4±9.2	34.9±10	0.71	33.5±9.4	34.7±9.3	0.75
	V60 (%)	13.4±5.7	12.8±6.7	0.84	13.1±5.8	13.5±6.5	0.89
	V70 (%)	8.8±4.2	8.1±4.9	0.69	8.6±4.1	8.8±4.9	0.94
	V80 (%)	1.5±1.5	1.9±1.8	0.56	1.3±1.3	2.4±2.1	0.12
	Dmax (Gy)	82.2±9	82.8±3.95	0.87	82.2±9.2	82.7±3.6	0.87
	Dmean (Gy)	33.4±7.1	35.3±5.7	0.53	33.4±7.2	35.3±5.3	0.51
Üretra	D02cc (Gy)	86.1±1.2	85.6±2.8	0.53	86.1±1.2	85.6±2.6	0.55
	Dmax (Gy)	87.8±1.1	87.7±1.6	0.84	87.8±1.1	87.6±1.5	0.78
	Dmean (Gy)	83.5±1.3	83.7±1.3	0.72	83.5±1.3	83.7 ±1.2	0.7
Prostat	Hacim	59.5±23.3	59.4±19.1	0.99	58.8±23.7	61.2±18.5	0.79
Prostat +SV	Hacim	82.6±26.6	77.6±22.9	0.66	82.1±27.14	79.5±21.8	0.8
PTV46	Hacim	1120.8±135	1098.6±98	0.43	1111.7±13	1109.8±96	0.89
PTV54	Hacim	254.3±54.8	236.1±48.7	0.43	251±53.5	247.7±55.6	0.88
PTV78	Hacim	179.1±54.4	178.6±39.9	0.98	175.6±52.9	188.4±46.2	0.55
GTV-MR	Hacim	4.8±4	4.6±4.5	0.88	4.8±4.1	4.6±4.2	0.9
GTV-PET	Hacim	6.3±3.9	6.2±4.8	0.96	6.3±4	6.2±4.4	0.9
PTVboost	Hacim	8.7±5.7	7.2±3.8	0.53	8.7±5.8	7.3±3.5	0.42

Yan etkilere sistem olarak değil de tek tek bakıldığında $G \geq 1$ sistit görülen (19) hastalarda prostat içi tümör hacmi (GTV-PET) ortalama 7,3 cm³ iken sistit görülmeyen (11) hastalarda ise ortalama 4,5 cm³ idi ($p=0,04$) (Şekil 10).



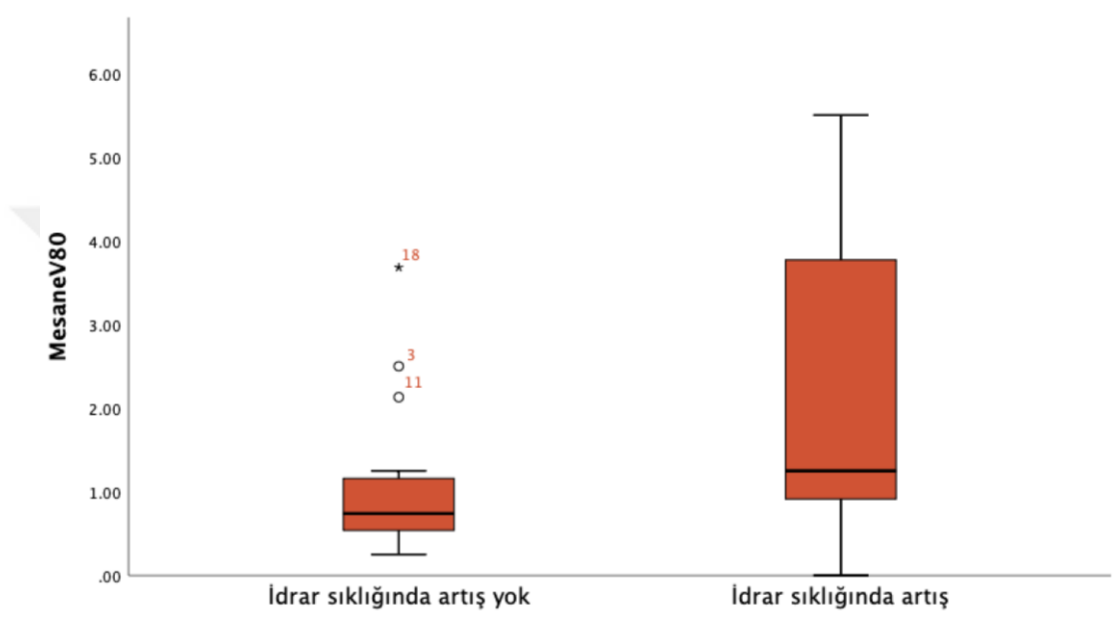
Şekil 10. Sistit yan etkisi olan/olmayan hastaların prostat içi doz artırımı yapılan alan hacimlerinin kıyaslaması

$G \geq 2$ sistit görülen (7) hastalarda Mesane Dmean değerlerinin ortalaması 37,9 Gy iken, $G0-1$ yan etki görülen (23) hastalarda ortalama 32,6 Gy olarak bulundu, anlamlı olarak Mesane Dmean değeri yüksek olan hastalarda daha fazla sistit görüldüğü tespit edildi ($p=0,006$) (şekil 11).



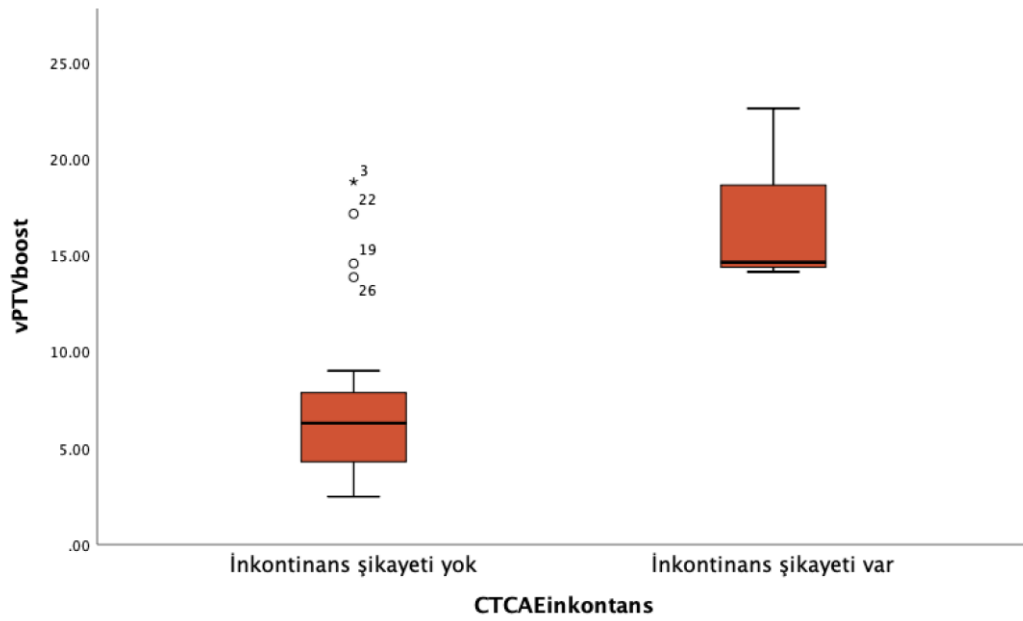
Şekil 11. $G \geq 2$ sistit yan etkisi olan ile $G0-1$ sistit şikâyeti olan hastaların, mesanelerinin aldığı ortalama dozların kıyaslanması

CTCAE v5 derecelendirme sisteminde olan idrar sıklığında artış hastaların yarısında görüldü. İdrar sıklığında artış olan hastalarda Mesane V80 hacim yüzdelerinin ortalaması 2,2 iken idrar sıklığında artış görülmeyen hastalarda bu ortalama 1,1 olarak hesaplandı. Mesanede 80 Gy alan hacim oranı arttıkça hastalarda idrar sıklığında artış şikâyetinde artış olduğu tespit edildi ($p=0,05$) (şekil 12).



Şekil 12. İdrar sıklığında artış yan etkisi olan/olmayan hastaların mesanede 80 Gy doz alan hacimlerinin kıyaslanması

Tedavi esnasında 4 hastada G1 inkontinans şikâyeti görüldü. Bu hastaların 86 Gy alan prostat içi tümör hedef hacimlerinin ortalaması 16.5 cm^3 iken inkontinans görülmeyen hastalarda bu ortalama 7.15 cm^3 olarak hesaplandı. Prostat içi yüksek doza çıkılan alanın hacmi büyüdükçe hastalarda anlamlı olarak inkontinans görülme sıklığının artmakta olduğu tespit edildi ($p=0.000$) (şekil 13). Dört hasta içinde inkontinans şikâyeti tedavi sonrasında düzeldi.



Şekil 13. İnkontinans yan etkisi olan/olmayan hastaların prostat içi doz artırımı yapılan alan hacimlerinin kıyaslanması

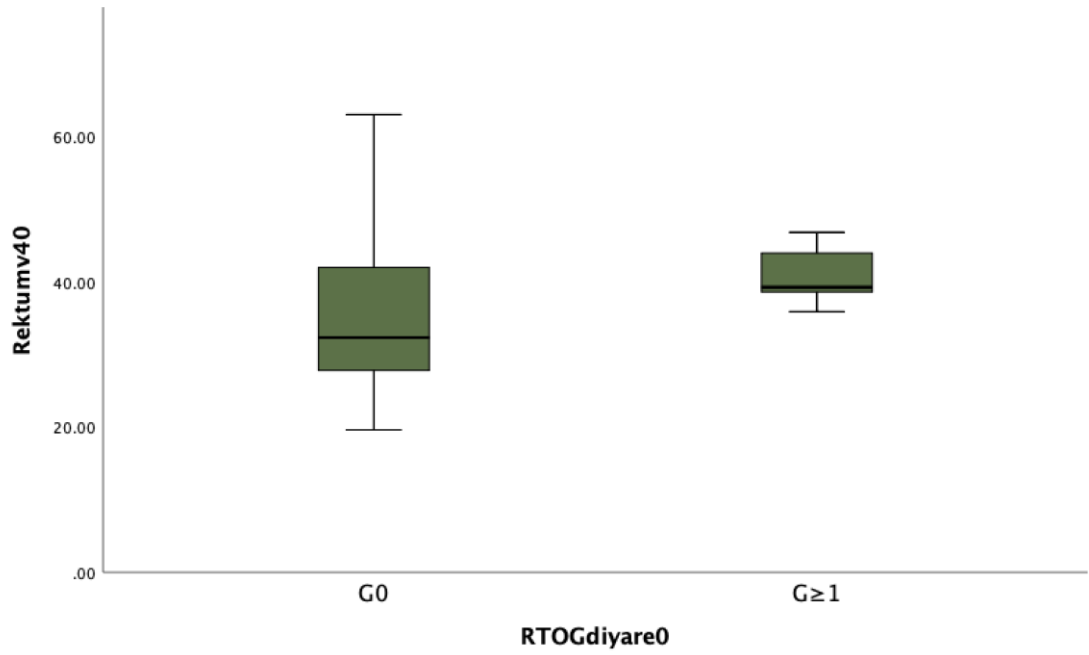
4.3.2. GİS Yan Etkileri

Gastrointestinal yan etkiler incelendiğinde her iki yan etki skorumda sisteminde de $G \geq 2$ GİS yan etkisi olan sadece 2 hasta olması nedeniyle temel karşılaştırma $G \geq 1$ yan etkisi olan ve olmayan hastalar arasında yapıldı. Hastaların hedef ve normal organ doz ve hacimleri ile gastrointestinal yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 17).

Tedavi sürecinde diyare yan etkisi olan hastalarda Rektumda 40 Gy alan hacim yüzdeleri ortalama $40,9 \pm 4,1$ saptandı, diyare yan etkisi olmayan hastalarda ise 35 ± 11 olarak bulundu, kıyaslandığında yan etki görülen hastalarda Rektum V40 değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,04$) (şekil 14).

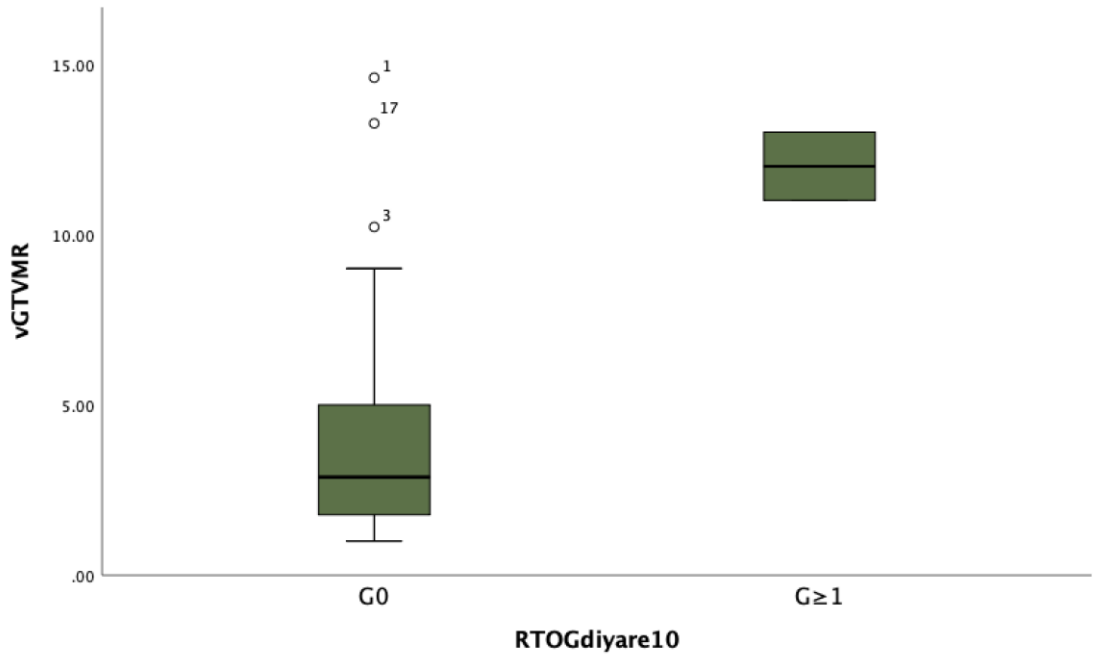
Tablo 17. GİS yan etkileri ile hedef hacim ve normal organ dozları arasındaki ilişki

		RTOG			CTCAE v5		
		G0	G≥1	p	G0	G≥1	p
Rektum	Hacim(cm ³)	72.34±24.9	79.36±20.2	0.81	74.22±24.5	68.21±19.4	0.46
	V40 (%)	35.1±11	37.3±9.9	0.57	37.67±12.5	35.1±7.7	0.51
	V60 (%)	12.8±3.6	14.4±5.2	0.36	13.6±5.2	13.9±4.1	0.82
	V70 (%)	7.9±3	8.9±3.8	0.42	8.4±3.9	8.5±3	0.94
	V75 (%)	5.1±2.6	5.5±3.4	0.71	5.7±3.3	5.1±2.8	0.6
	V80 (%)	1.1±1.3	1.8±2.2	0.37	1.6±2.3	1.3±1.4	0.65
	D2cc (Gy)	77.1±2.7	77±2.7	0.95	77.3±2.5	76.8±2.9	0.61
	Dmax (Gy)	84.3±1.7	83.4±2.9	0.3	84.2±1.7	83.3±3.1	0.34
	Dmean (Gy)	34.5±4.7	35.9±5.2	0.46	35.3±5.6	35.3±4.4	0.97
Bağırsak	Dmax (Gy)	47.3±19	48.7±14	0.81	47.5±18.2	48.7±15.3	0.85
	V50 (Gy)	7.1±16.1	13.1±39	0.61	6.5±15	14.6±42.3	0.49
Prostat	Hacim(cm ³)	54.4±23	63.3±21	0.32	60.6±24.4	58.3±20.3	0.78
Prostat +SV	Hacim	75±28.7	86.3±22	0.28	83.9±32.1	78.9±17.3	0.59
PTV46	Hacim	1096±143	1130±111	0.49	1112±145	1117±105	0.92
PTV54	Hacim	235.5±56	261.2±49	0.19	255±65.5	245.2±38	0.62
PTV78	Hacim	166.1±48	188.9±51	0.22	181.7±55	176.3±47.2	0.77
GTV-MR	Hacim	4.3±3.9	5.1±4.2	0.6	5.9±4.6	3.7±3.2	0.13
GTV-PET	Hacim	5.6±4.3	6.8±3.9	0.42	6.9±4.5	5.6±3.6	0.4
PTVboost	Hacim	7.2±4.9	9.2±5.5	0.32	9.7±6.5	7±3.4	0.16

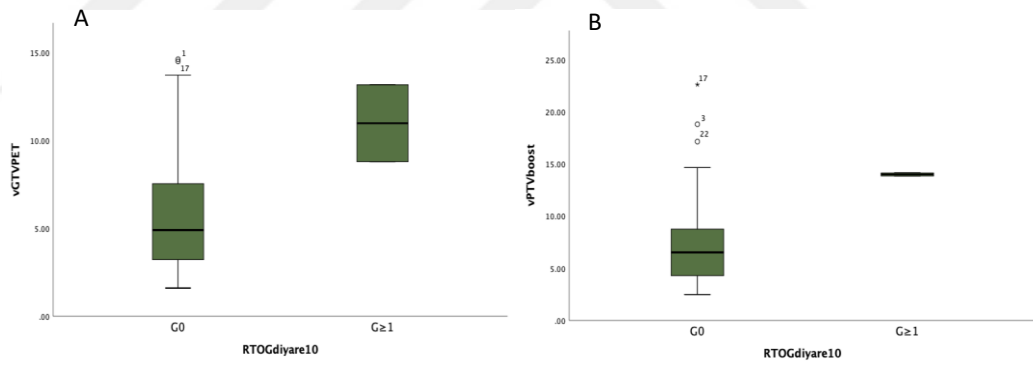


Şekil 14. Diyare yan etkisi olan/olmayan hastaların rektumda 40 Gy doz alan hacim oranlarını kıyaslanması

Diyare yan etkisi 10.haftada devam eden hastaların mp-MR yardımıyla belirlenen dominant intraprostatik lezyon hacimlerinin ortalamasının diğer hastalara kıyasla anlamlı olarak daha büyük olduğu görüldü ($p=0,008$) (Şekil 15). $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ yardımıyla belirlenen hacimlerin ve prostat içi doz artırımı yapılan alan hacimlerin ortalamaları arasında da fark gözlemlendi fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (Şekil 16) ($p=0,4$ ve $0,2$).

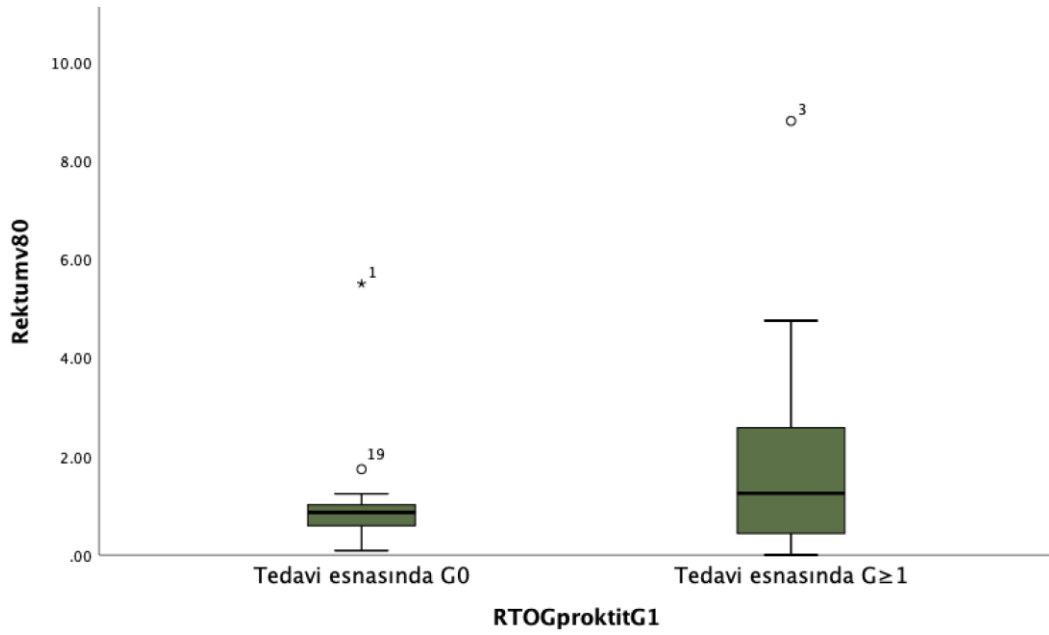


Şekil 15. Diyare yan etkisi olan/olmayan hastaların mp-MR yardımıyla belirlenen dominant intraprostatik lezyon hacimlerinin kıyaslanması



Şekil 16. A:Diyare yan etkisi olmayan/olan hastaların $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ yardımıyla belirlenen dominant intraprostatik lezyon hacimlerinin kıyaslanması ($5,9\text{cm}^3$ vs $10,9\text{cm}^3$), **B:** prostat içi doz artırımı yapılan alan hacimlerinin kıyaslanması ($7,9\text{cm}^3$ vs $13,9\text{cm}^3$)

Tedavi sürecinde proktit yan etkisi olan hastaların rektum v80 değerleri ortalaması $2,05 \pm 2,4$, iken yan etkisi olmayan hastalarda bu ortalama $1,08 \pm 1,2$ olarak saptandı. Rektumda 80 Gy alan hacim yüzdesi arttıkça proktit görülme riskinde artış eğilimi olmakla birlikte bu kıyaslama istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Şekil 17) ($p=0.1$).



Şekil 17. Tedavi esnasında proktit yan etkisi olan/olmayan hastaların rektumda 80 Gy doz alan hacim yüzdelerinin kıyaslanması

4.4. Radyolojik Değerlendirme

Hastaların radyoterapi bitiminden 3 ay sonra çekilen mp-MR ve $^{68}\text{GaPSMA}$ -PET/BT görüntülemeleri, tedavi öncesi görüntülemeler ile ilgili uzmanlar tarafından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Otuz hastanın 16 (%53,3)'sında $^{68}\text{GaPSMA}$ -PET/BT de tam yanıt görüldü, 14 hasta da azalmış fakat halen devam eden PSMA tutulumu mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi ortalama SUVm değerleri $10,69 \pm 8,5$, tedavi sonrası SUVm değerlerinin ortalaması ise $2,91 \pm 4,6$ olarak bulundu. Otuz hastanın 19 (%63,3)'unda radyoterapi sonrası üçüncü aydaki mp-MR da difüzyon kısıtlamasına sebep olan lezyon görülmez iken 11 hastada rezidü tümör lehine görünüm mevcuttu. Üçüncü aydaki tam yanıt görülmeyen hastalara tedavi sonrası 6. ay da ikinci kontrol görüntülemeleri çekildi. Altı ayın sonunda $^{68}\text{GaPSMA}$ -PET/BT için toplam 11(%90) hastada tam yanıt gözlenirken, 3 (%10) hastada sebat eden PSMA tutulumu tespit edildi. Altıncı ayın sonunda mp-MR değerlendirmesinde ise toplam üç (%10) hastada sebat eden difüzyon kısıtlamasına neden olan rezidü lezyon tespit edildi. Sadece bir hastada altıncı ayın sonunda hem $^{68}\text{GaPSMA}$ -PET/BT hem de mp-MR'da sebat eden lezyon mevcuttu. Hastanın tedavi öncesi SUVm değeri 31,4 iken tedavi

sonrası altıncı ayda çekilen $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ 'de SUV_m :15,1 olarak saptandı. Bu hastada sebat eden SUV_m tutulumu olmakla birlikte hacimsel olarak yaklaşık %70 regresyon görüldü (tedavi öncesi 19,6cc ve tedavi sonrası 6,4cc). Bu hasta dışlandığında, altıncı ayın sonunda tam yanıt olmayan hastaların SUV_m değerleri ortalaması $4,2\pm0,56$ olarak hacimlerinin ortalaması ise $8,58\pm2,8$ cc olarak saptandı.

Tedavi sonrası 3. ayda çekilen $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ de tam yanıt görülen hastaların tümör hacimlerinin ortalaması $6,17\pm5,2$ cc, tam yanıt görülmeyen hastaların hacimlerinin ortalaması $14,4\text{cc}\pm9$ olarak tespit edildi. Tam yanıt olan hastalarda anlamlı olarak başlangıç prostat içi tümör volümünün daha küçük olduğu görüldü ($p=0,004$). $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ 'de tam yanıtı olan hastaların RT sonu PSA değerleri de anlamlı olarak tam yanıt olmayan hastalara kıyasla daha düşük olarak saptandı ($p=0,04$). Bununla birlikte seminal vezikül invazyonu olan hastalarda $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ 'de tam yanıt görülme oranı %14,2, seminal vezikül invazyonu görülmeyen hastalarda ise bu oran %65,2 olarak bulundu. Seminal vezikül invazyonu olan hastalarda anlamlı olarak tam yanıt oranının daha düşük olduğu görüldü ($p=0,002$).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ ve mp-MR görüntülemeleri birlikte kullanılarak belirlenen dominant intraprostatik lezyon (DIL) alanına doz artırımı uygulanan, unfavorable orta risk ve yüksek risk grubundaki prostat kanseri hastalarının hedef tümör hacim ve normal organ dozları ile akut yan etkileri dozimetrik olarak karşılaştırıldı. Hastaların dozimetrik verileri ile toplam akut GÜS ve GİS yan etkileri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Ek olarak fokal doz artırımı uyguladığımız alana ait radyolojik tedavi yanıtları değerlendirildi. Tam yanıt görülen hasta oranlarını ilk üç ayda $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ için %53,3, mp-MR için ise %63,3 olarak saptandı.

Prostat içi fokal doz artırımının, DIL alanına ≥ 90 Gy RT uygulanan 11 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde toksisitede bir artışa neden olmadığı, güvenli ve etkili bir yaklaşım olduğu raporlanmıştır (11). Ardından randomize faz 3, FLAME çalışmasında fokal doz artırımı uygulanan hastalarda, standart tedaviye kıyasla toksisite açısından anlamlı bir fark olmadan biyokimyasal hastalıksız sağ kalıma katkı sağladığı gösterildi (12). Groen ve ark. FLAME çalışmasındaki verileri üzerinden yaptıkları incelemede CTCAE v3 skorumasına göre $G \geq 2$ GÜS %47 ve $G \geq 2$ GİS %13 toksisite gözlemlemiştir (12, 228, 229). Zhao ve ark. ise otuz dört çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, RTOG skorumasına göre akut $G \geq 2$ toksisite oranlarını, GÜS için %32,8 ve GİS için %14,4 olarak bildirilmişlerdir (230). Bu oranlar bu çalışmada bildirdiğimiz, RTOG skorumasına göre $G \geq 2$ GÜS %23,4 ve $G \geq 2$ GİS %6,7 ve CTCAE v5 skorumasına göre ise $G \geq 2$ GÜS %26,7 ve $G \geq 2$ GİS %6,7 toksisite ile uyumludur. Akut yan etkiler ile hastaların dozimetrik verileri arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Teh ve ark. bizim çalışmamızla benzer şekilde, yüz prostat kanseri hastasının incelendiği çalışmalarında, 65 Gy, 70 Gy ve 75 Gy'e maruz kalan mesane ve rektum volümlerinin ve bu normal organların aldıkları ortalama dozun akut GÜS ve GİS yan etkileri ile anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (231). Beckendorf ve ark. 70 Gy ve 80 Gy'i karşılaştırdıkları GETUG çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer şekilde riskli organ doz-volüm verileri ile akut toksisite arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (232).

Fokal doz artırımı uygulanan hastalarda, toksisitelerin incelendiği çalışmalara baktığımızda neredeyse hepsinde, DIL alanı sadece mp-MR kullanılarak belirlenmektedir(11). Zamboglou ve ark. mp-MR ve $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ kullanılarak ayrı ayrı ve ikisinin birlikte kullanımı ile DIL alanının üç farklı şekilde tanımlayıp, bu alanların aynı hastaların total prostatektomi materyallerindeki histopatolojik tümör verileri karşılaştırdıklarında tek görüntülemeden faydalanılarak DIL alanı belirlemenin histolojik tümör alanını kaçırmaya sebep olacağını saptamıştır (17). Bu nedenle, en doğru DIL tanımlamasının her iki görüntünün birlikte kullanımı ile sağlanabileceği bildirilmiştir (17, 233, 234). Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda iki görüntüleme modalitesinin birlikte kullanıldığı hastaları inceledik ve aynı hastalarda tek başına mp-MR verileri ile belirlenen DIL hacminin, prostatın %7'sini kapsarken $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ verilerinin eklenmesinin bu oranın %14'e yükseldiğini saptadık. Benzer şekilde, DIL hacim tanımlamasında tek başına mp-MR'ın kullanıldığı bir derlemede DIL hacminin toplam prostat hacmine oranının ortalama %7 olduğu bildirilmiştir (235). Zamboglou ve ark. $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ ve mp-MR birlikte kullanımını inceledikleri prospektif güvenlik analizi çalışmasında ise iki görüntüleme modalitesi kullanılan hastalarda bu oranı %20 olarak bildirmişlerdir. Ek olarak aynı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde, iki görüntünün birlikte kullanımının, hacim oranlarını artırsa bile akut yan etkiler ve hayat kalitesi açısından uygulanabilir ve güvenli bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir (236).

Yan etkiler ayrı ayrı incelendiğinde, mesane 80 Gy alan hacim yüzdeleri (V80) ile sık idrara çıkma şikâyeti ve ortalama mesane dozu (Dmean) ile sistit şikâyeti arasında pozitif bir ilişki saptadık. Prostat radyoterapisinde 80 Gy ve üzeri gibi yüksek dozlar için dozimetrik veriler tüm prostat bezine doz artırımı uygulanan çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalarda, mesane ve/veya üretraya uygulanan yüksek veya maksimum dozlar için bir doz- yan etki ilişkisi gösterilmiştir (201, 237, 238). Storey ve ark. ≥ 70 Gy alan mesane hacmin yüzdesinin akut GÜS toksisitesi ile korele olduğunu bildirmişler (239). Harsolia ve ark. mesane 80-82 Gy alan hacmin ve akut yan etki varlığının kronik üriner yan etkiyi öngörmede önemli bir veri olduğunu bildirmişler (240). Grone ve ark. tüm prostat bezine 77Gy/35frx ERT ve DIL alanına SIB 95Gy/35frx uygulanan hastalarda, mesane D2cm^3 ve üretra D0.1cm^3 dozları ile kronik GÜS yan etkileri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir bu

çalışmada dozimetrik veriler ile akut yan etkiler karşılaştırılmamış olmakla birlikte, akut yan etkiler ile kronik yan etkilerin korele olduğu bildirilmiştir (228).

Genitoüriner yan etkilerden biri olarak inkontinans, CTACE v5 derecelendirmesine göre incelendiği zaman tedavi sürecinde dört hasta da inkontinans şikâyeti görülmüş fakat hepsinde bu şikâyet tedavi sonrası düzelmiştir. Bu dört hasta ile diğer hastalar kıyaslandığında prostat içi 86 Gy uygulanan alan hacimleri (PTVboost) anlamlı olarak inkontinans görülen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Araştırmalarda prostat içi tümör hacminin doz kısıtlayıcı bir engel olmadığı ancak hacminden ziyade rektum ve mesaneye olan uzaklığın ve hedef alan ile riskli organ hacimlerindeki kesişme oranlarının önemli olduğu vurgulanmıştır (241-243). Fakat bu çalışmalarında hedef hacim ile yan etkiler arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Her ne kadar prostat içi doz artırımı, yüksek hacim ile de güvenilir akut yan etkiler uygulanabilir olarak bildirilmiş olsa da bu konuda dikkatli olunması gerekmektedir. Hedef hacim için bildirilmiş belirli bir sınır değeri bulunmamaktadır ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda uygulanan yüksek dozlara rağmen G3 GÜS yan etkisi iki olgu da raporlanmıştır. Her iki hasta da akut idrar yolu obstrüksiyonu görülmüştür. Geçici üriner kateter ile yan etki kontrol altına alınmıştır. Tedavi sonrası yapılan üçüncü ay kontrolünde bu semptomların tama yakın gerilediği gözlenmiştir. Bu hastalardan birinin tedavi öncesi TUR-P öyküsü mevcuttur. Radyoterapi öncesi uygulanan TUR-P uygulamasının, üretranın vaskülarizasyonunu bozduğu ve mukozanın tedaviye bağlı subletal hasar onarımını güçleştirdiği düşünülmekte ve bu nedenle üretral darlıkların gelişimi için predispozan bir risk olarak görülmektedir (244). İğdem ve ark. YART uygulanan yüz prostat kanseri hastasını inceledikleri çalışmada TUR uygulamasının akut $G \geq 2$ GÜS yan etki gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (245).

Gastrointestinal yan etkiler ve dozimetrik veriler arasındaki ilişki incelendiğinde Wilkins ve ark. ise rektal kanamanın, anorektal bölge yüksek-orta dozlarla ilişkili iken, dışkılama sıklığı, fekal inkontinans ve rektal ağrının, orta dozlarla (v40, v30, v26) ilişkili olduğunu bildirmiştir (246). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde rektum 40 Gy alan hacim yüzdesi (V40) ile diyare yan etkisi arasında ilişki saptandı. Çalışmamızda fekal inkontinans saptanmadı. Heemsbergen ve ark. yaptığı çalışmada rektum Dmean ve ≥ 60 Gy doz alan hacmin rektal kanama ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (247). Bizim çalışmamızda rektal kanama sadece bir hastada görüldü ve bu hastanın rektum Dmean değeri 38,55Gy idi. Bizim çalışmamızda rektum 80 Gy alan hacim yüzdesi ile proktit arasında ılımlı bir fark görülse de istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Paleny ve ark. radyoterapi uygulanan 366 prostat kanseri hastasını inceledikleri çalışmada akut radyasyon proktiti ile rektum doz volüm parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (248). Storey ve ark. prostat bezinin tümüne doz artırımı uyguladıkları çalışmada rektum yüksek doz verileri (V70) ile geç dönem GİS komplikasyonları arasında anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. Fakat akut yan etki ile bu veriler karşılaştırılmamıştır (239). FLAME çalışmasında ise rektum 2cm³ hacmin aldığı doz ve tüm rektum hacminin %50'sinin aldığı doz ile geç GİS yan etkilerin anlamlı olduğu, akut yan etkiler ile geç yan etkilerinde korele olduğu bildirilmiştir (229).

Çalışmamızda prostat içi tümörün lokalizasyonu incelendiğinde transisyonel zonda tümörü olan hastalarda GÜS ≥ 2 yan etkinin daha fazla olduğunu, periferel zonda tümörü olan hastaların ise rektum maksimum dozlarının (Dmax) daha yüksek olduğunu saptadık. Kim ve ark. stereotaktik radyoterapi ile prostat içi doz artırımı yaptıkları hastalarda, tümör yerleşimi posterior ve periferel olan hastaların özellikle rektum normal organ doz sınırlama ihlallerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (249). Periferel zon yerleşimli ve rektum Dmax gibi normal organ doz sınırlamaların uygulanmasının zorlanıldığı hastalarda rektal ayırıcı (spacer) ile rektal dozların düşürülmesi önerilmektedir (249).

Hasta özelliklerinden sadece yaş faktörü yan etkilerle istatistiksel anlamlı ilişkili bulundu ($p=0,01$). Daha genç hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha çok GİS yan etki tespit edildi. Daha genç hastalarda bağırsak radyasyon hasarı riskinin daha yüksek olarak bildirilmiş çalışmalar olmakla birlikte bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir (250-252). Daha genç hastalar için olası bir açıklama, subjektif semptomu bildirme ihtimallerinin daha yüksek olması veya genç hastalarda RT'nin neden olduğu inflamatuvar yanıtta bazı farklılıklar olabileceğidir.

İnflamatuvar süreçlerin kanser hastalarında hem tedavi yanıtında hem toksisite de aktif görev aldığı bilinmektedir (253, 254). Bu nedenle, özellikle N/L, P/L ve L/M gibi inflamatuvar markerların prognostik rolü üzerine birçok çalışma bildirilmektedir (255-257). Biz de çalışmamızda inflamatuvar belirteçler ile hastaların yan etkilerini

kıyasladık. Tedavi başlangıcında daha düşük P/L oranına sahip olan hastalarda daha fazla $G \geq 2$ GÜS yan etkisi görüldüğünü tespit ettik. Bu konuda, baş boyun kanseri hastalarını inceleyen bir çalışmada N/L oranı ile radyoterapi toksisitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş fakat anlamlı bir ilişki gözlenmediği bildirilmiştir. Öte yandan akciğer kanseri hastalarında stereotaktik radyocerrahi uygulanan bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde tedavi öncesi bazal inflamatuvar markerleri yüksek olan hastalarda daha az yan etki görüldüğü bildirilmiştir (258).

Toksisiteden bağımsız olarak hasta özelliklerinin kendi içerisindeki ilişkisini de inceledik. Hastaların başlangıç SUVm değerleri, PSA değerleri ve prostat içi tümör hacimleri (hem mp-MR ile belirlenen hem de $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ ile belirlenen) birbiriyle pozitif olarak korele bulundu. Aynı zamanda hastaların risk gruplarına göre SUVm değerleri karşılaştırıldığında yüksek risk grubundaki hastaların SUVm ortalamalarının anlamlı olarak unfavorable orta risk grubundaki hastalardan daha yüksek olduğunu saptandı. Koerber ve ark. intraprostatik $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ tutulumu ile klinik parametreler arasındaki ilişki incelediklerinde bizim bulgularımızla benzer şekilde PSA, gleason skoru ve risk grupları ile PET SUVm değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirilmiştir (259). Bilindiği üzere PSA değerleri ve SUVm değerleri artmış tümör yükünün bir göstergesidir (260). Bu konuda $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ 'nin, intraprostatik tümör agresifliğinin tedavi öncesi tahmini açısından değerli olma potansiyeli olduğu düşünülmektedir (261).

Radyolojik tedavi yanıtı değerlendirildiğinde, $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ 'de tam yanıt görülen hastalar, beklendiği üzere başlangıçta daha küçük tümörü olan ve seminal vezikül invazyonu gibi ileri evre özelliği taşımayan hastalar olarak bulundu. $^{68}\text{GaPSMA-PET/BT}$ 'de görülen tam yanıt oranları ile PSA yanıtı birbiriyle korele tespit edilirken, mp-MR'da raporlanan tam yanıt oranları ile anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Bu konuda Zamboglou ve ark. fokal doz artırımı uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve tedaviden 2 ay sonra çekilen mp-MR görüntülemelerini karşılaştırmış ve tümör hacminde anlamlı bir azalma bildirmiştir. Bu bulgunun mp-MR değişikliklerinin, tedavi yanıtı için bir belirteç olarak kullanımını desteklemekte olduğunu öne sürmüştür (236). Fokal doz artırımı uygulanmayan çalışmalarda da prostat kanserinde radyoterapinin etkinliğinin öngörülmesinde, yedek parametre olarak mp-MR görüntülerindeki değişiklikler önerilmektedir (262, 263).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı özelliği, fokal doz artırımı tekniğinin kliniğimizde son 2 senedir uygulanan bir teknik olmasından dolayı örneklem büyüklüğünün kısıtlı olmasıdır. Daha uzun takiplerle geç dönem yan etkilerinin gözlenmesi ve akut yan etkilerle geç yan etkilerinin ilişkisinin incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın olum yönleri ise, tedavi planlanmasında OAR kısıtlamalarının uygulanması, tedavi esnasında IGRT tekniğinin kullanılması ile birlikte tedavi sırası ve sonrasında düzenli takipler ve raporlamaların yapılmasıdır. Bu yüzden de akut yan etki oranlarımızın literatürle uyumlu bulunmuştur ayrıca düşük toksisite oranlarıyla fokal doz artırımına olanak sağlamıştır.

6. SONUÇ

Tedavi sırasında görüntü rehberliğindeki teknikler ve son zamanlardaki teknolojik gelişmeler internal organ hareketleri daha iyi tespitine yardımcı olmuştur. Böylelikle düşük toksisite ile prostat içi yüksek dozlara çıkılmasına olanak sağlamaktadır. Çalışmamızda bu teknikler kullanılarak, ⁶⁸GaPSMA-PET/BT ve mp-MR beraber kullanımı ile tanımlanan prostat içi DIL alanına uygulanan fokal doz artırımının, literatürle uyumlu akut yan etkiler ile güvenli ve uygulanabilir olduğu saptandı. Mesane Dmean dozları ile sistit yan etkisi, Mesane V80 ile idrar sıklığında artış yan etkisi, rektum v40 ile de diyare yan etkisi arasında ilişkili olduğunu tespit edildi. Doz artırımı uygulanan hacim arttıkça inkontinans görülme olasılığının artabileceği görüldü. Normal organların maruz kaldığı dozun daha da arttırılması ve büyük DIL hacimleri ERT'yi takiben toksisitede artışa neden olabilir. Tedavi sonrası radyolojik değerlendirmede 6.ayda, %90 tam yanıt elde edilmiş olup bu sonuçlar başlangıç DIL volümü ile SV invazyon varlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuş olup uzun takipli değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Goldner G, Sljivic S, Oismueller R, Salinger J, Mittermüller M, Langsenlehner T, et al. Prostate Cancer Radiotherapy in Austria. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011;187(5):279-83.
2. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39(5):1011-8.
3. Roach III M, Pickett B, Weil M, Verhey L. The "critical volume tolerance method" for estimating the limits of dose escalation during three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1996;35(5):1019-25.
4. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2014;15(4):464-73.
5. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2009;74(5):1405-18.
6. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):104-9.
7. Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, Wheeler TM, Montironi R, Polascik TJ. Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. *BJU International-British Journal of Urology*. 2011;108(7):1074.
8. Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, Kuroiwa K, Drobnjak M, Eastham J, et al. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007;69(1):62-9.
9. Bauman G, Haider M, Van der Heide UA, Menard C. Boosting imaging defined dominant prostatic tumors: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2013;107(3):274-81.
10. Feutren T, Herrera FG. Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review. *Prostate Int*. 2018;6(3):75-87.
11. von Eyben FE, Kiljunen T, Kangasmaki A, Kairemo K, von Eyben R, Joensuu T. Radiotherapy Boost for the Dominant Intraprostatic Cancer Lesion-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(3):189-97.
12. Kerkmeijer LG, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monninkhof EM, Smeenk RJ, et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: Results from the FLAME randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(7):787-96.
13. Onal C, Sonmez S, Erbay G, Guler O, Arslan G. Simultaneous integrated boost to intraprostatic lesions using different energy levels of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-arc therapy. *The British journal of radiology*. 2014;87(1034):20130617.
14. Pathmanathan AU, Alexander EJ, Huddart RA, Tree AC. The delineation of intraprostatic boost regions for radiotherapy using multimodality imaging. *Future Oncol*. 2016;12(21):2495-511.

15. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(5):829-36.
16. Zamboglou C, Sachpazidis I, Koubar K, Drendel V, Wiehle R, Kirste S, et al. Evaluation of intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using (68)Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT: A planning study based on histopathology reference. *Radiother Oncol*. 2017;123(3):472-7.
17. Zamboglou C, Thomann B, Koubar K, Bronsert P, Krauss T, Rischke HC, et al. Focal dose escalation for prostate cancer using (68)Ga-HBED-CC PSMA PET/CT and MRI: a planning study based on histology reference. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):81.
18. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
19. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89.
20. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int*. 2002;90(2):174-84.
21. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(21):9125-30.
22. Wang Y, Hayward SW, Donjacour AA, Young P, Jacks T, Sage J, et al. Sex hormone-induced carcinogenesis in Rb-deficient prostate tissue. *Cancer Res*. 2000;60(21):6008-17.
23. Krieg M, Weisser H, Tunn S. Potential activities of androgen metabolizing enzymes in human prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;53(1-6):395-400.
24. Wu CP, Gu FL. The prostate in eunuchs. *Prog Clin Biol Res*. 1991;370:249-55.
25. Isaacs JT. Hormonal balance and the risk of prostatic cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1992;16H:107-8.
26. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):215-24.
27. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev*. 2000;14(19):2410-34.
28. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1989;16(4):635-55.
29. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(1):8-31, 1.
30. Moul JW. Prostate cancer in African American men. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998;1(3):109-18.
31. Zeigler-Johnson CM, Spangler E, Jalloh M, Gueye SM, Rennert H, Rebbeck TR. Genetic susceptibility to prostate cancer in men of African descent: implications for global disparities in incidence and outcomes. *Can J Urol*. 2008;15(1):3872-82.
32. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate*. 2011;71(10):1054-63.
33. Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, McDonald GJ, Tandon A, Waliszewska A, et al. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(38):14068-73.
34. Robbins CM, Hooker S, Kittles RA, Carpten JD. EphB2 SNPs and sporadic prostate cancer risk in African American men. *PLoS One*. 2011;6(5):e19494.
35. Hatcher D, Daniels G, Osman I, Lee P. Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *Am J Transl Res*. 2009;1(3):235-48.

36. Gianferrari L, Arrigoni G, Cresseri A, Lovati G, Morganti G. [Genetic and clinico-statistical research on neoplasms of the prostate]. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1956;5(2):224-33.
37. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003;91(9):789-94.
38. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):19-23.
39. Karayi MK, Markham AF. Molecular biology of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7(1):6-20.
40. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*. 2005;42(9):711-9.
41. Kammerer S, Roth RB, Reneland R, Marnellos G, Hoyal CR, Markward NJ, et al. Large-scale association study identifies ICAM gene region as breast and prostate cancer susceptibility locus. *Cancer Res*. 2004;64(24):8906-10.
42. Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(1):251-6.
43. Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(18):1363-72.
44. Sotelo J, Esposito D, Duhagon MA, Banfield K, Mehalko J, Liao H, et al. Long-range enhancers on 8q24 regulate c-Myc. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(7):3001-5.
45. Meyer KB, Maia AT, O'Reilly M, Ghousaini M, Prathalingam R, Porter-Gill P, et al. A functional variant at a prostate cancer predisposition locus at 8q24 is associated with PVT1 expression. *PLoS Genet*. 2011;7(7):e1002165.
46. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(5):391-8.
47. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1165-77.
48. Gupta S. Prostate cancer chemoprevention: current status and future prospects. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224(3):369-76.
49. Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):173-83.
50. Goodman GE, Schaffer S, Omenn GS, Chen C, King I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(6):518-26.
51. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(24):2018-23.
52. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306(14):1549-56.
53. Moreira DM, Nickel JC, Gerber L, Muller RL, Andriole GL, Castro-Santamaria R, et al. Smoking Is Associated with Acute and Chronic Prostatic Inflammation: Results from the REDUCE Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(4):312-7.
54. Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Cigarette smoking and prostate cancer in a prospective US cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(9):2427-35.

55. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, et al. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(4 Pt 1):277-82.
56. Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol.* 2001;30(4):749-55.
57. Rizos C, Papassava M, Golias C, Charalabopoulos K. Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review. *Exp Oncol.* 2010;32(2):66-70.
58. Fowke JH, McLerran DF, Gupta PC, He J, Shu XO, Ramadas K, et al. Associations of body mass index, smoking, and alcohol consumption with prostate cancer mortality in the Asia Cohort Consortium. *Am J Epidemiol.* 2015;182(5):381-9.
59. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol.* 2013;63(5):800-9.
60. Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO, Engholm G, Englund A, et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(5):385-9.
61. Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, Silva S, Wallace K, Pasta DJ, et al. Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol.* 2005;173(3):732-6.
62. Strom SS, Wang X, Pettaway CA, Logothetis CJ, Yamamura Y, Do KA, et al. Obesity, weight gain, and risk of biochemical failure among prostate cancer patients following prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(19 Pt 1):6889-94.
63. Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, Silva S, DuChane J, Pasta DJ, et al. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology.* 2005;66(5):1060-5.
64. Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol.* 2010;184(4):1328-33.
65. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(10).
66. Divatia MK, Ro JY. Intraductal Carcinoma of the Prostate Gland: Recent Advances. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1054-62.
67. Van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, Sykes J, Thoms J, Milosevic M, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *European journal of cancer.* 2012;48(9):1318-25.
68. Wu XL, Shi L, Zhao LZ, Wang JY, Dong PD, Xia YZ. Prostatic tissue ectopia in the rectum. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(22):3372-4.
69. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer.* 1972;30(1):5-13.
70. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(8):796-803.
71. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol.* 1995;26(2):223-9.
72. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol.* 2011;24(1):26-38.
73. Fajkovic H, Mathieu R, Lucca I, Hiess M, Hubner N, Al Hussein Al Awamlh B, et al. Validation of lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2016;34(5):233 e1-6.

74. McNeal JE, Alroy J, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Mucinous differentiation in prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 1991;22(10):979-88.
75. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(8):918-24.
76. Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT, Humphrey PA. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: a study of 202 consecutive completely embedded radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(6):695-703.
77. Kim MJ, Divatia MK, Lee JH, Shen S, Miles BJ, Hwang JH, et al. Collagenous micronodules in prostate cancer revisited: are they solely associated with Gleason pattern 3 adenocarcinomas? *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):3469-76.
78. Pacelli A, Lopez-Beltran A, Egan AJ, Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. *Hum Pathol.* 1998;29(5):543-6.
79. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
80. Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22(1):88-104.
81. Hameed O, Humphrey PA. p63/AMACR antibody cocktail restaining of prostate needle biopsy tissues after transfer to charged slides: a viable approach in the diagnosis of small atypical foci that are lost on block sectioning. *Am J Clin Pathol.* 2005;124(5):708-15.
82. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology.* 2017;71(4):618-29.
83. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines. 2018.
84. Neal DE, Jr., Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate.* 1992;20(2):105-11.
85. Brawer M. Prostate specific antigen: some observations. *International Handbook of Prostate Cancer.* 2008.
86. Sardana G, Dowell B, Diamandis EP. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem.* 2008;54(12):1951-60.
87. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984;132(3):474-9.
88. McNally CJ, Ruddock MW, Moore T, McKenna DJ. Biomarkers That Differentiate Benign Prostatic Hyperplasia from Prostate Cancer: A Literature Review. *Cancer Manag Res.* 2020;12:5225-41.
89. Catalona WJ. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate Suppl.* 1996;7:64-9.
90. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(4):915-28.
91. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 1997;79(7):1370-80.
92. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, Kestin LL, Balasubramaniam M, Diokno AC, et al. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for

patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution. *Cancer*. 2000;88(2):425-32.

93. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(21):1521-7.

94. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351(2):125-35.

95. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA*. 2005;294(4):440-7.

96. Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, Chan HM, Fearn PA, Fuks ZY, et al. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):826-31.

97. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6992-8.

98. Willett CG, Zietman AL, Shipley WU, Coen JJ. The effect of pelvic radiation therapy on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol*. 1994;151(6):1579-81.

99. Zelefsky MJ, Shi W, Yamada Y, Kollmeier MA, Cox B, Park J, et al. Postradiotherapy 2-year prostate-specific antigen nadir as a predictor of long-term prostate cancer mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(5):1350-6.

100. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4568-71.

101. Alcantara P, Hanlon A, Buyyounouski MK, Horwitz EM, Pollack A. Prostate-specific antigen nadir within 12 months of prostate cancer radiotherapy predicts metastasis and death. *Cancer*. 2007;109(1):41-7.

102. Cetin IA, Akay SU, Sengoz M. Prostate-specific antigen nadir within 1 year of radiotherapy combined with hormone therapy predicts cancer-specific mortality and biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients. *BMC urology*. 2022;22(1):182.

103. Varenhorst E, Berglund K, Lofman O, Pedersen K. Inter-observer variation in assessment of the prostate by digital rectal examination. *Br J Urol*. 1993;72(2):173-6.

104. Dunn MW, Kazer MW. Prostate cancer overview. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(4):241-50.

105. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*. 1989;142(1):66-70.

106. Presti JC, Jr., O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol*. 2003;169(1):125-9.

107. Bauer JJ, Zeng J, Weir J, Zhang W, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology*. 1999;53(5):961-7.

108. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876-92.

109. Eklund M, Jaderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021;385(10):908-20.

110. Sklinda K, Fraczek M, Mruk B, Walecki J. Normal 3T MR Anatomy of the Prostate Gland and Surrounding Structures. *Adv Med*. 2019;2019:3040859.
111. Olsson LE, Johansson M, Zackrisson B, Blomqvist LK. Basic concepts and applications of functional magnetic resonance imaging for radiotherapy of prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019;9:50-7.
112. Maurer MH, Heverhagen JT. Diffusion weighted imaging of the prostate-principles, application, and advances. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):490-8.
113. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*. 2007;244(1):184-95.
114. Zhang L, Tang M, Chen S, Lei X, Zhang X, Huan Y. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5204-14.
115. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40.
116. Lightfoot AJ, Su YK, Sehgal SS, Lee Z, Greaves GH, Yu SJ, et al. Positive Surgical Margin Trends in Patients with Pathologic T3 Prostate Cancer Treated with Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol*. 2015;29(6):634-9.
117. Fujihara A, Iwata T, Shakir A, Tafuri A, Cacciamani GE, Gill K, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging facilitates reclassification during active surveillance for prostate cancer. *BJU Int*. 2021;127(6):712-21.
118. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. *Urology*. 1983;21(4):337-44.
119. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991;145(2):313-8.
120. Briganti A, Suardi N, Gallina A, Abdollah F, Novara G, Ficarra V, et al. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):3-11.
121. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, ScienceDirect. *Physics in nuclear medicine: Soc Nuclear Med*; 2003.
122. Hennrich U, Eder M. [(68)Ga]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved (68)Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(8).
123. Bouchelouche K, Choyke PL, Capala J. Prostate specific membrane antigen- a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov Med*. 2010;9(44):55-61.
124. Tjon-Kon-Fat LA, Lundholm M, Schroder M, Wurdinger T, Thellenberg-Karlsson C, Widmark A, et al. Platelets harbor prostate cancer biomarkers and the ability to predict therapeutic response to abiraterone in castration resistant patients. *Prostate*. 2018;78(1):48-53.
125. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1635-42.
126. Scarsbrook AF, Bottomley D, Teoh EJ, Bradley KM, Payne H, Afaq A, et al. Effect of (18)F-Fluciclovine Positron Emission Tomography on the Management of Patients With Recurrence of Prostate Cancer: Results From the FALCON Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):316-24.
127. Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, Duan F, Mahmood U, Mankoff DA, et al. The Impact of Positron Emission Tomography with 18F-Fluciclovine on the Treatment of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Results from the LOCATE Trial. *J Urol*. 2019;201(2):322-31.

128. Wu SY, Boreta L, Shinohara K, Nguyen H, Gottschalk AR, Hsu IC, et al. Impact of Staging (68)Ga-PSMA-11 PET Scans on Radiation Treatment Plans in Patients With Prostate Cancer. *Urology*. 2019;125:154-62.
129. Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, Eiber M, Flavell RR, Behr SC, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET on the Management of Recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial. *J Nucl Med*. 2020;61(12):1793-9.
130. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
131. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
132. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):487-97.
133. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int*. 2017;120(5B):E87-E95.
134. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(12):789-93.
135. Chen RC, Clark JA, Manola J, Talcott JA. Treatment 'mismatch' in early prostate cancer: do treatment choices take patient quality of life into account? *Cancer*. 2008;112(1):61-8.
136. Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR, Olsen DR. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(4):735-43.
137. Xia J, Trock BJ, Cooperberg MR, Gulati R, Zeliadt SB, Gore JL, et al. Prostate cancer mortality following active surveillance versus immediate radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(19):5471-8.
138. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015;25(3):232-7.
139. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203-13.
140. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76(6):790-813.
141. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*. 2015;67(4):619-26.
142. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017;14(5):312-22.

143. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2012;62(6):976-83.
144. Chen RC, Rumble RB, Jain S. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement Summary. *J Oncol Pract*. 2016;12(3):267-9.
145. Ericson KJ, Wu SS, Lundy SD, Thomas LJ, Klein EA, McKenney JK. Diagnostic Accuracy of Prostate Biopsy for Detecting Cribriform Gleason Pattern 4 Carcinoma and Intraductal Carcinoma in Paired Radical Prostatectomy Specimens: Implications for Active Surveillance. *J Urol*. 2020;203(2):311-9.
146. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
147. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-79.
148. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932-42.
149. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol*. 2001;166(5):1729-33.
150. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol*. 2003;43(2):113-8.
151. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):25-33.
152. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1508-13.
153. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, Hanlon A, Miles B, Kernan K, et al. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer*. 2002;95(10):2126-35.
154. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1109-18.
155. Li G, Li Y, Wang J, Gao X, Zhong Q, He L, et al. Guidelines for radiotherapy of prostate cancer (2020 edition). *Precision Radiation Oncology*. 2021;5(3):160-82.
156. Alonzi R. Functional Radiotherapy Targeting using Focused Dose Escalation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(10):601-17.
157. Budaus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;61(1):112-27.

158. Kasivisvanathan V, Emberton M, Ahmed HU. Focal therapy for prostate cancer: rationale and treatment opportunities. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(8):461-73.
159. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1124-9.
160. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1047-60.
161. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1884-90.
162. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2325-32.
163. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3860-8.
164. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1061-9.
165. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):1099-105.
166. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, Beckman L, Tavelin B, Norman D, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):235-45.
167. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(11):1531-43.
168. Lehrer EJ, Kishan AU, James BY, Trifiletti DM, Showalter TN, Ellis R, et al. Ultrahypofractionated versus hypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of phase III randomized trials. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;148:235-42.
169. Pasteau O, Degrais. The radium treatment of cancer of the prostate. *Archives of the Roentgen Ray*. 1914;18(11):396-410.
170. Stock RG, Lo YC, Gaildon M, Stone NN. Does prostate brachytherapy treat the seminal vesicles? A dose-volume histogram analysis of seminal vesicles in patients undergoing combined PD-103 prostate implantation and external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):385-9.
171. Badakhshi H, Graf R, Budach V, Wust P. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(4):303-9.
172. Matzkin H, Chen J, Agai R, Ziv-Baran T, Mabjeesh NJ. Long-term biochemical progression-free survival following brachytherapy for prostate cancer: Further insight into

the role of short-term androgen deprivation and intermediate risk group subclassification. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215582.

173. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol*. 2017;24(2):8728-33.

174. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):217-22.

175. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Bryant L, Lowe GJ. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol*. 2020;154:214-9.

176. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1192-9.

177. Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1154-9.

178. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):275-85.

179. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, Lin J, Mazumdar M. Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1192-8.

180. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A, Speight J, Hsu IC, Pickett B, et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int*. 2009;104(5):600-4.

181. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2002;53(5):1097-105.

182. Beckendorf V, Guerif S, Le Pris   E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011;80(4):1056-63.

183. Kissel M, Krhili S-L, Minsat M, El Ayachy R, Bringer S, Lahmi L, et al. Dose-escalation in prostate cancer: Results of randomized trials. *Cancer/Radioth  rapie*. 2022.

184. Creak A, Hall E, Horwich A, Eeles R, Khoo V, Huddart R, et al. Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up. *British journal of cancer*. 2013;109(3):651-7.

185. Dearnaley D, Hall E, Lawrence D, Huddart R, Eeles R, Nutting C, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British journal of cancer*. 2005;92(3):488-98.

186. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;70(1):67-74.

187. Pasalic D, Kuban DA, Allen PK, Tang C, Mesko SM, Grant SR, et al. Dose escalation for prostate adenocarcinoma: a long-term update on the outcomes of a phase 3, single institution randomized clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2019;104(4):790-7.

188. Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncso P. Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications. *Cancer*. 2000;89(8):1800-9.
189. Cellini N, Luzzi S, Morganit AG, Smaniotto D, Mattiucci GC, Digesu C, et al. Biological factors and therapeutic modulation in prostate cancer radiotherapy. *Rays*. 2002;27(3):205-14.
190. Onjukka E, Uzan J, Baker C, Howard L, Nahum A, Syndikus I. Twenty Fraction Prostate Radiotherapy with Intra-prostatic Boost: Results of a Pilot Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(1):6-14.
191. Groen VH, Haustermans K, Pos FJ, Draulans C, Isebaert S, Monninkhof EM, et al. Patterns of failure following external beam radiotherapy with or without an additional focal boost in the randomized controlled FLAME trial for localized prostate cancer. *European Urology*. 2022;82(3):252-7.
192. Draulans C, van der Heide UA, Haustermans K, Pos FJ, van Zyp JvdV, De Boer H, et al. Primary endpoint analysis of the multicentre phase II hypo-FLAME trial for intermediate and high risk prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;147:92-8.
193. Tree AC, Satchwell L, Alexander E, Blasiak-Wal I, Nandita Md, Gao A, et al. Standard and hypofractionated dose escalation to intraprostatic tumor nodules in localized prostate cancer: 5-Year efficacy and toxicity in the DELINEATE trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2023;115(2):305-16.
194. Yamazaki H, Nakamura S, Nishimura T, Yoshida K, Yoshioka Y, Koizumi M, et al. Transitioning from conventional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer: changing focus from rectal bleeding to detailed quality of life analysis. *Journal of Radiation Research*. 2014;55(6):1033-47.
195. Yoshioka Y, Suzuki O, Nishimura K, Inoue H, Hara T, Yoshida K, et al. Analysis of late toxicity associated with external beam radiation therapy for prostate cancer with uniform setting of classical 4-field 70 Gy in 35 fractions: a survey study by the Osaka Urological Tumor Radiotherapy Study Group. *Journal of Radiation Research*. 2013;54(1):113-25.
196. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch W, Winter K, Galvin JM, et al. Preliminary toxicity analysis of 3DCRT versus IMRT on the high dose arm of the RTOG 0126 Prostate Cancer Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(5).
197. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;84(1):125-9.
198. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;76(3):S123-S9.
199. Rustagi T, Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(41):4554.
200. van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJN, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
201. Cheung MR, Tucker SL, Dong L, De Crevoisier R, Lee AK, Frank S, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007;67(4):1059-65.
202. Higgins IT. The epidemiology of cancer of the prostate. *J Chronic Dis*. 1975;28(7-8):343.

203. Wilding G. The importance of steroid hormones in prostate cancer. *Cancer Surv.* 1992;14:113-30.
204. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):24-38.
205. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2-3):413-27.
206. Palacios DA, Miyake M, Rosser CJ. Radiosensitization in prostate cancer: mechanisms and targets. *BMC Urol.* 2013;13:4.
207. Hotker AM, Mazaheri Y, Zheng J, Moskowitz CS, Berkowitz J, Lantos JE, et al. Prostate Cancer: assessing the effects of androgen-deprivation therapy using quantitative diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2015;25(9):2665-72.
208. Barrett T, Gill AB, Kataoka MY, Priest AN, Joubert I, McLean MA, et al. DCE and DW MRI in monitoring response to androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a feasibility study. *Magn Reson Med.* 2012;67(3):778-85.
209. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 2000;56(6):1021-4.
210. Ceder Y, Bjartell A, Culig Z, Rubin MA, Tomlins S, Visakorpi T. The Molecular Evolution of Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2016;2(5):506-13.
211. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1290-5.
212. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):451-9.
213. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299(3):289-95.
214. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(2):107-18.
215. Zumsteg ZS, Spratt DE, Daskivich TJ, Tighiouart M, Luu M, Rodgers JP, et al. Effect of Androgen Deprivation on Long-term Outcomes of Intermediate-Risk Prostate Cancer Stratified as Favorable or Unfavorable: A Secondary Analysis of the RTOG 9408 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2015083.
216. Lawton CA, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: long-term update of NRG oncology RTOG 9202. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2017;98(2):296-303.
217. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *The Lancet Oncology.* 2014;15(10):1076-89.
218. Kishan AU, Wang X, Seiferheld W, Collette L, Sandler KA, Sandler HM, et al. Association of Gleason grade with androgen deprivation therapy duration and survival outcomes: a systematic review and patient-level meta-analysis. *JAMA oncology.* 2019;5(1):91-6.

219. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):472-9.
220. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):100-5.
221. Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical radiation oncology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
222. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K-W. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences.* 2012;9(3):193.
223. Sourati A, Ameri A, Malekzadeh M. *Acute side effects of radiation therapy*. Cham: Springer. 2017.
224. Jd C. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341-6.
225. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al., editors. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology*; 2003: Elsevier.
226. Pilepich M, Asbell S, Krall J, Baerwald W, Sause W, Rubin P, et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity—analysis of RTOG Study 77-06. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1987;13(7):1007-12.
227. Tang L, Li X, Wang B, Luo G, Gu L, Chen L, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized and advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2016;11(4):e0153981.
228. Groen VH, van Schie M, Zuithoff NPA, Monninkhof EM, Kunze-Busch M, de Boer JCJ, et al. Urethral and bladder dose-effect relations for late genitourinary toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol.* 2022;167:127-32.
229. Groen VH, Zuithoff NPA, van Schie M, Monninkhof EM, Kunze-Busch M, de Boer HCJ, et al. Anorectal dose-effect relations for late gastrointestinal toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol.* 2021;162:98-104.
230. Zhao Y, Haworth A, Rowshanfarzad P, Ebert MA. Focal Boost in Prostate Cancer Radiotherapy: A Review of Planning Studies and Clinical Trials. *Cancers.* 2023;15(19):4888.
231. Teh BS, Mai W-Y, Uhl BM, Augspurger ME, Grant III WH, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2001;49(3):705-12.
232. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2004;60(4):1056-65.
233. Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, Rischke HC, Beck TI, Schultze-Seemann W, et al. Comparison of (68)Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics.* 2017;7(1):228-37.
234. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer. *European urology.* 2016;70(5):829-36.
235. von Eyben FE, Kiljunen T, Kangasmaki A, Kairemo K, von Eyben R, Joensuu T. Radiotherapy boost for the dominant intraprostatic cancer lesion—a systematic review and meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2016;14(3):189-97.

236. Zamboglou C, Spohn SKB, Ruf J, Benndorf M, Gainey M, Kamps M, et al. PSMA-PET- and MRI-Based Focal Dose Escalated Radiation Therapy of Primary Prostate Cancer: Planned Safety Analysis of a Nonrandomized 2-Armed Phase 2 Trial (ARO2020-01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;113(5):1025-35.
237. Jolnerovski M, Salleron J, Beckendorf V, Peiffert D, Baumann AS, Bernier V, et al. Intensity-modulated radiation therapy from 70Gy to 80Gy in prostate cancer: six- year outcomes and predictors of late toxicity. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):99.
238. Mathieu R, Arango JD, Beckendorf V, Delobel JB, Messai T, Chira C, et al. Nomograms to predict late urinary toxicity after prostate cancer radiotherapy. *World J Urol.* 2014;32(3):743-51.
239. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(3):635-42.
240. Harsolia A, Vargas C, Yan D, Brabbins D, Lockman D, Liang J, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2007;69(4):1100-9.
241. Tree A, Jones C, Sohaib A, Khoo V, van As N. Prostate stereotactic body radiotherapy with simultaneous integrated boost: which is the best planning method? *Radiation Oncology.* 2013;8:1-7.
242. Blake SW, Stapleton A, Brown A, Curtis S, Ash-Miles J, Dennis E, et al. A study of the clinical, treatment planning and dosimetric feasibility of dose painting in external beam radiotherapy of prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2020;15:66-71.
243. Kuisma A, Wright P, Suilamo S, Seppälä J, Koivisto M, Lindholm P, et al. Long-term outcome of biologically guided dose-escalated radiotherapy of localized prostate cancer. *Acta Oncologica.* 2022;61(1):97-103.
244. Seymore CH, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1986;12(9):1597-600.
245. İğdem Ş, Gül A, Ercan T, Akpınar H, Turkan S, Okkan S. Dosimetry and acute toxicity in prostate cancer patients treated with image-guided intensity modulated radiotherapy: preliminary results in the first 100 men. *Turkish Journal of Oncology.* 2009;24(3).
246. Wilkins A, Naismith O, Brand D, Fernandez K, Hall E, Dearnaley D, et al. Derivation of dose/volume constraints for the anorectum from clinician-and patient-reported outcomes in the CHHiP trial of radiation therapy fractionation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2020;106(5):928-38.
247. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Hart GA, Lebesque JV, Koper PC. Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1011-8.
248. Paleny R, Bremer M, Walacides D, Mainwaring S, Weber K, Henkenberens C. Comparison of relative and absolute rectal dose-volume parameters and clinical correlation with acute and late radiation proctitis in prostate cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2019;195(2):103-12.
249. Kim YJ, Yoon KJ, Kim YS. Simultaneous integrated boost with stereotactic radiotherapy for dominant intraprostatic lesion of localized prostate cancer: a dosimetric planning study. *Sci Rep.* 2020;10(1):14713.
250. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Maddox A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *The American journal of medicine.* 1993;95(4):397-406.

251. Yang TJ, Oh JH, Son CH, Apte A, Deasy JO, Wu A, et al. Predictors of acute gastrointestinal toxicity during pelvic chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Gastrointestinal cancer research: GCR*. 2013;6(5-6):129.
252. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1999;43(3):475-9.
253. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41.
254. Najafi M, Motevaseli E, Shirazi A, Geraily G, Rezaeyan A, Norouzi F, et al. Mechanisms of inflammatory responses to radiation and normal tissues toxicity: clinical implications. *International journal of radiation biology*. 2018;94(4):335-56.
255. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC medicine*. 2020;18:1-16.
256. Koh YW, Lee HJ, Ahn JH, Lee JW, Gong G. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil to lymphocyte counts for breast cancer patients with ER/PR-positivity and HER2-negativity in neoadjuvant setting. *Tumour Biol*. 2014;35(10):9823-30.
257. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(10):971-8.
258. Shaverdian N, Veruttipong D, Wang J, Schaue D, Kupelian P, Lee P. Pretreatment immune parameters predict for overall survival and toxicity in early-stage non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Clinical lung cancer*. 2016;17(1):39-46.
259. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed carcinoma of the prostate: correlation of intraprostatic PSMA uptake with several clinical parameters. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(12):1943-8.
260. Fajardo-Ordóñez ES, Pachuca-González D, Hernández-Ramírez R, Chave-Torres JP, y Ramón LFA-L, Sánchez-Sánchez A, editors. Correlation between levels of prostate specific antigen and SUVmax values in patients with prostate cancer evaluated with ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT. *Anales de Radiología México*; 2020.
261. Bodar YJ, Veerman H, Meijer D, de Bie K, van Leeuwen PJ, Donswijk ML, et al. Standardised uptake values as determined on prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography is associated with oncological outcomes in patients with prostate cancer. *BJU international*. 2022;129(6):768-76.
262. Decker G, Murtz P, Gieseke J, Traber F, Block W, Sprinkart AM, et al. Intensity-modulated radiotherapy of the prostate: dynamic ADC monitoring by DWI at 3.0 T. *Radiother Oncol*. 2014;113(1):115-20.
263. Lee SL, Lee J, Craig T, Berlin A, Chung P, Menard C, et al. Changes in apparent diffusion coefficient radiomics features during dose-painted radiotherapy and high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019;9:1-6.

