

Yüksek riskli lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi endikasyonları ve sonuçları

Radical prostatectomy indications and outcomes in the high-risk localised prostate cancer

Dr. Hayrettin Şahin, Dr. Hasan Deliktaş

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla

ÖZET

Yüksek riskli prostat kanserinin kesin tanımını yapmak zordur. D'Amico, PSA >20 ng/ml, biopsi gleason skoru 8-10 ya da klinik evre≥T2c hastaları yüksek riskli prostat kanseri olarak tanımladı. Yüksek riskli prostat kanseri potansiyel olarak öldürücü bir hastalıktır ve yeni tanı konan olguların ≤%15'de görülür. Bu hastalarda radikal prostatektominin rolü tartışmalıdır. Ancak, güncel literatürde yüksek riskli prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi uygulanmasını destekleyen çok sayıda sonuç vardır. Bu nedenle radikal prostatektomi, seçilmiş yüksek riskli hastalarda birincil tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır ve bu tedavi uzun süreli progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanabilir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, yüksek risk, radikal prostatektomi, tedavi

İletişim (✉): hasahin63@gmail.com

ABSTRACT

The exact definition of high-risk prostate cancer remains controversial. D'Amico defined it as a PSA value >20 ng/ml, biopsy gleason score 8-10 or clinical stage≥T2c. High-risk prostate cancer is potentially lethal disease and accounts for ≤%15 of all new diagnosis. The current role of radical prostatectomy in patients with high-risk prostate cancer remains controversial. But, there are many substantial results that support the use of radical prostatectomy for patients with high-risk localised prostate cancer in current literature. So, radical prostatectomy must be represented as a primary treatment option for selected high-risk patients and can result in long-term progression-free survival.

Key words: Prostate cancer, high-risk, radical prostatectomy, treatment

Prostat kanseri Avrupa'da en sık görülen solid neoplazmdir ve insidansı 100.000 erkekte 214'tür (1). Klinik olarak prostat kanserini; lokalize, lokal ileri evre ve metastatik olmak üzere üç grupta inceleyebiliriz. Lokalize ve metastatik hastalığın tedavisi konusunda belli bir konsensus sağlanmış olmasına karşın lokal ileri evre prostat kanserinin optimal tedavisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Prostat kanserleri ayrıca biyolojik davranışları bakımından düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır. Ancak, risk tanımlaması konusunda ne yazık ki tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Yüksek riskli hastalık için zaman, zaman 'klinik T3', 'lokal olarak ilerlemiş', 'kötü farklılaşmış' gibi terimler kullanılsa da tek bir kriter bu hastalığı tanımlamak için yeterli değildir (2). Yüksek riskli prostat kanseri tanımı ile ilgili değişik kaynakların kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Risk gruplamasında en çok kullanılan D'Amico'nun sınıflamasıdır. Buna göre; prostat spesifik antijen (PSA)≥20 ng/ml ya da gleason skoru (GS) 8-10 ya da klinik evre≥T2c'den birine sahip olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir (3). Bu risk sınıflamasını 2007'den beri Amerikan Üroloji Derneği (AUA)'de kullanılmaktadır (4). Ancak bu risk sınıflamasının da sorunları vardır. Birincisi, parmakla rektal incelemede (PRİ) lateral sulkusu silik saptanan olguların %30'u T2 evresindedir (10). Ayrıca PRİ olguların %30-50'sinde ekstraprostatik yayılımı saptamada yetersizdir (11). İkincisi, iğne biyopsi GS'ları ile radikal prostatektomi (RP) sonrası skorlar arasında da uyumsuzluklar vardır. Donohue ve ark. (12) RP yaptıkları 4043 olgunun biyopsi ve RP

Tablo 1. Yüksek riskli prostat kanseri tanımları.

Kaynak	Tanımlama
D'Amico et al. (3), AUA (4)	PSA≥20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre≥T2c
EAU (5)	PSA≥20 ng/ml ya da biyopsi GS 8-10 ya da klinik evre≥T3a
RTOG (6)	PSA 20-100 ng/ml, biyopsi GS 8-10 ve herhangi bir klinik evre ya da klinik evre ≥T2c ya da PSA<100 ng/ml ve GS 8-10
NCCN (7)	PSA>20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre≥T3 ya da şu parametrelerin herhangi ikisi: T2b/c, GS=7, PSA>10
Eastham et al. (8)	Kattan nomogramında 5 yıllık progresyonsuz olasılığı≤%50
D'Amico et.al. (9)	Preoperatif PSA hızı>yıllık 2 ng/ml

AUA: American Urologic Association; **PSA:** Prostat Spesifik antijen; **GS:** Gleason skoru; **EAU:** European Urologic Association; **RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group; **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

“D’Amico’nun sınıflamasına göre; PSA≥20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre≥T2c’den birine sahip olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir.”

sonrası GS’larını incelemişlerdir. Biyopsilerde GS<7, GS=7 ve GS 8-10 oranları sırasıyla %71.5, %21.6 ve %6.9 bulunurken; bu oranlar RP sonrasında %53.2, %36.4 ve %10.4 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise biyopside GS 8-10 saptanan olguların %31’inde RP sonrası GS≤7 bulunmuştur (13). Üçüncüsü, cerrahi öncesi PSA değerleri kanser dışı nedenlerden de etkilenebilmektedir.

Yüksek riskli prostat kanseri tanımında konsensus olmamasına karşın altı farklı tanımlamanın karşılaştırıldığı bir çalışmada RP sonrası biyokimyasal nüksüzlük oranları arasında fark saptanmamıştır (14).

Gerek AUA gerekse Avrupa Üroloji Derneği (EAU), yüksek riskli prostat kanserli hastalarda birincil tedaviden sonra hastalık nüks etme riskinin yüksek olduğunu kabul eder (4,5). O nedenle taramalar, yüksek riskli prostat kanserli hastaların erken tanınmasını (özellikle lokalize evredeyken) sağlayacaktır. Tarama yapılanlarda ve yeni tanı konan olgularda yüksek riskli prostat kanseri saptanma olasılığı %15’den azdır (15). Literatürde 8 çalışmayı kapsayan toplam 4708 RP’nin sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre farklı yüksek risk tanımlamaları kullanılan çalışmalarda yüksek riskli prostat kanseri oranları %3 ile %38 arasında bulunmuştur (16).

Yüksek riskli prostat kanserlerinin primer tedavilerinde tek başına ya da kombine olarak kullanılacak tedavi seçenekleri: RP, radyoterapi, hormonal tedavi ve kemoterapidir. Bu tedavi seçeneklerinden hangisinin optimal olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Sadece cerrahi ya da radyoterapi ile yapılan tekli tedavilerde progresyonsuz sağkalım yalnızca

“Yüksek riskli prostat kanserlerinde yapılan RP’nin morbiditesi, düşük riskli hastalardaki ile benzerdir.”

%50’dir (3). Uygulanan definitif tedavi yöntemlerine karşın yüksek riskli prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı 10 yıl içinde biyokimyasal nüks göstereceklerdir (17). Bu nedenle bazı hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır. Tedavi seçimi yaş, hasta komorbiditeleri ve bireysel hasta tercihi gibi faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır (18).

Radikal prostatektomi

Geleneksel olarak ürologlar, yüksek riskli prostat kanserlerinin tedavisi için RP’den çok radyoterapi ya da androjen baskılama tedavisi (ABT) önermektedirler. Populasyon bazlı SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) kanser verilerinin sonuçları incelendiğinde klinik olarak T3 hastalığı olanlarda RP uygulanma oranları 1995-2001 yılları arasında %18.1’den %9.3’e düşerken radyoterapide %20 bir artış gözlenmiştir (19). Yüksek riskli kanseri olan 70 yaşın altındaki erkeklerin ¼’ü etkin bir lokal tedavi almamaktadır (2). CaPSURE verilerinde, yüksek riskli yeni tanı konmuş lokalize prostat kanserli hastaların çoğunda, hastalığın tedavisinin olmadığı kabul edildiği ve tek tedavi seçeneği olarak ABT’nin sunulduğu görülmektedir (20). Yani tüm veriler yüksek riskli prostat kanserlerinde RP’nin gereğinden az uygulandığını göstermektedir.

Yüksek riskli kanserlerde hekimlerin RP’yi önermede tereddütlü davranmaları ve hastanın kabul etmede zorlanmasındaki en büyük neden bu hastalarda RP uygulamanın teknik olarak güç olması ve bundan dolayı morbidite olaylarının daha fazla gözlenmesidir. Ancak günümüzde yüksek riskli prostat kanseri tanımında değişiklikler olmuş, ayrıca cerrahi tekniklerde ilerlemeler sağlanmıştır. Radikal prostatektomiye anatomik yaklaşımın gelişmesiyle cerrahi sonrası hem morbidite hem de fonksiyonel sonuçlar düzelmiştir (2). Yüksek riskli prostat kanserlerinde yapılan RP’nin morbiditesi, düşük riskli hastalardaki ile benzerdir (2). Bu nedenlerle günümüzde yüksek riskli hastalarda RP daha sıklıkla önerilmeye başlanmış ve uygulanmaktadır. Berglund ve ark. yüksek risk grubunda yapılan RP’nin iyileşme süresi, kateterizasyon süresi ve kontinansın geri dönme süresinin düşük risk grubunda yapılan RP’ler ile benzer olduğunu bildirmiştir (21). Benzer şekilde RP yapılan klinik T3 hastalardaki perioperatif mortalite oranları klinik T2 hastalarınkinden daha kötü olmadığı bildirilmiştir (22).

Radikal prostatektomi uygulanan büyük merkezlerin sonuçlarından elde edilen 5 yıllık ve 10 yıllık biyokimyasal nüksüzlük

oranları sırasıyla %30-70 ve %15-60’dır (23-25). Bir çalışmada klinik T1c-T3b prostat kanserlerinde RP yapılan hastalar ile radyoterapi uygulanan hastalar retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Sekiz yıllık takip sonucunda kötü risk grubundaki hastalarda metastatik progresyon oranları; radyoterapi uygulananlarda RP uygulananlara göre %9.5 daha fazla oranda saptanmıştır (2).

Yossepowitch ve ark. 1985-2004 yılları arasında RP uyguladıkları 4708 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların içinde yüksek riskli hasta oranı (kullanılan yüksek risk tanımına göre değişmekte olup) %3-38 olarak rapor edilmiştir. Yüksek riskli kanseri olanlarda kapsül dışına yayılım %35-71, seminal vezikül tutulumu %10-33, lenf nodu tutulumu %7-23 oranında bulunmuştur. Olguların %22-63’ünde organa sınırlı hastalık saptanmıştır. Yalnızca cerrahi uygulanan hastalarda 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları %41-74 arasında saptanmıştır. Yazarlar güncel risk tanımlamalarının yeterince güvenilir olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca, yüksek riskli bazı hastaların sistemik hastalıkları oluşturduğu ve lokal tedaviden sonra nüks edebileceği vurgulanırken, önemli bir kısım hastanın lokalize hastalığı olduğu ve tek başına cerrahi ile tedavi edilebilecekleri ve böylece ek tedavilerin morbiditelerinden korunacakları iddia edilmiştir (16,26).

Tüm bu bilgiler ışığında yüksek riskli (D’Amico sınıflamasına göre) hastalarda RP monoterapi olarak düşünülmelidir. Ancak son karar; yaş, hasta komorbiditeleri ve bireysel hasta tercihi gibi faktörler göz önüne alınarak verilmelidir. Kılavuzlarda da klinik T3a hastalığı, GS 8-10 ya da PSA>20 ng/ml olan seçilmiş prostat kanserleri olgularında RP kabul edilebilir bir seçenek olarak önerilmektedir (4,5). Bunun yanı sıra, hastalara RP sonrası ek tedavilerin gerekebileceği de mutlaka bildirilmelidir.

Yüksek riskli prostat kanserinde RP’nin avantajları

Radikal prostatektominin en önemli avantajlarından birisi doğru bir patolojik evrelendirme olanağı sağlamasıdır. Böylece patolojik olarak organa sınırlı hastalar tanınabilmektedir. Bu hastalara sadece RP uygulanarak gereksiz ek tedavilerden ve o tedavilerin yan etkilerinden kaçınılmaktadır. Klinik evre T3 tümörlerin yaklaşık %15-25 kadarının yüksek evrelendirildiği belirtilmektedir (27). Radikal prostatektomi, cerrahi sonrasında ek tedavi gerekirse bu hastaların tedavilerinin seçiminde de yol gösterici olmaktadır. Ayrıca RP sırasında yapılan lenf

“Yüksek riskli prostat kanserlerinde cerrahi sonrası organa sınırlı, daha düşük GS’lu hastalık saptanma olasılığının hiç de azımsanmayacak oranda olduğu unutulmamalıdır.”

nodu diseksiyonu ile görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan mikrometastazların saptanması mümkün olabilmektedir. Böylece bu hastalarda erken adjuvan ABT’nin başlanması sağlanmaktadır.

Yüksek riskli hastalarda RP’de nelere dikkat edilmeli?

Radikal prostatektomide amaç; negatif cerrahi sınır sağlayarak kanserin tam olarak çıkarılması, minimal kan kaybı, ciddi peroperatif komplikasyon gelişimine izin vermemek, potens ve idrar kontinansının tam olarak geri dönmesini sağlamaktır. Bu hedeflerin hepsini birden her zaman sağlamak mümkün değildir. Onkolojik açıdan cerrahi sınır negatifliğinin sağlanması önemlidir. Rezeksiyonda seminal veziküllerin bütünüyle çıkarılması cerrahi sonrası uygulanması olası adjuvan tedavilerin etkinliğini arttırmaktadır (27).

Prostat kanserinde genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun sonuçlar üzerindeki etkisi net değildir. Ancak, yüksek riskli prostat kanseri için yapılan RP sırasında genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Bu amaçla, hipogastrik ve obturatuvar lenf nodlarını içerecek şekilde eksternal iliak ve hipogastrik venler arasındaki ve obturatuvar sinirin üzerindeki ve altındaki lenf nodları tamamen çıkarılmalıdır (2).

Prostat diseksiyonuna başlamadan önce iyi bir kanama kontrolü yapılmalıdır. Böylece cerrahin; kanser dokusunun tamamen çıkarılması, eksternal sfinkterin ve nörovasküler demetin uygun şekilde korunmasına odaklanması sağlanmalıdır. Dorsal venöz kompleks, prostatik apeks ayrılırken ve üretra insizyonu sırasında prostata insizyon yapmaktan kaçınılmalıdır. Apikal sınır pozitifliğini minimize etmek için prostat apeksi etrafında yeterli diseksiyon yapılmalı. Özellikle posterior apikal kısımda diseksiyon distale doğru uzatılmalıdır. Postoperatif dönemde kontinansın erken sağlanması için

üretra ve periüretral kasların aşırı diseksiyonundan kaçınılmalıdır. Posteriorda denonviller fasyasının altında cerrahi sınır pozitifliğini azaltmak için derin diseksiyon rutin olarak yapılmalıdır (2).

Yüksek riskli hastalarda pozitif cerrahi sınırdan kaçınmak için sinir koruyucu yaklaşımın yapılması çelişkilidir. Son zamanlarda periprostatik anatominin daha iyi tanımlanmasıyla ekstraprostatik yayılımı olan yüksek riskli hastalarda bile nörovasküler bandın bir kısmı korunabilmektedir (2). Yani seçilmiş olgularda onkolojik prensiplerden ödün vermeksizin yüksek riskli hastalarda da sinir koruyucu RP yapılabilir.

Yüksek riskli prostat kanserlerinde RP ile ilgili çalışmalar

Yüksek riskli hastaların yaşı, genel sağlık durumu uygunsa (en az 10 yıllık yaşam beklentisi olan) RP öncelikle önerilmelidir. Ancak tüm yüksek risk grubundaki hastalar RP sonrası benzer sonuçlara sahip olmayacaktır. Radikal prostatektomi sonrası metastaz ve kansere bağlı ölümü öngörmeye hangi risk faktörünün daha önemli olduğunu araştırmak için Loeb ve arkadaşları bir çalışma yapmıştır (28). D’Amico risk sınıflamasına göre yüksek riskli 175 olgunun RP spesmenleri incelenmiş ve olguların %35’inde organa sınırlı hastalık olduğunu saptamışlardır. On yıllık takip sonunda biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %68, metastassız sağkalım oranı %84, kansere özgü sağkalım oranı %92 bulunmuştur. Biyokimyasal nüks (BKN), metastatik hastalık ve prostat kanserine bağlı ölümü öngörmeye en önemli risk faktörünün GS olduğu vurgulanmıştır (GS 8-10’a karşın GS≤7). Lewinshtein ve arkadaşları ise GS≥8 olan 91 olguyu içeren retrospektif çalışmalarında ortalama 8.2 yıllık takip sonrası %41 BKN, %12 metastatik hastalığa ilerleme ve %6 ölüm rapor etmişlerdir (29).

Gleason skorunun RP sonuçlarına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada GS≥8 olan ve RP uygulanan 116 hastanın sonuçlarının değerlendirilmiştir. Çalışmada 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %84.6 ve %78.1 bulunmuştur. Beş yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım GS 8 olan hastalarda %72.1 bulunurken, GS 9 ise bu oran %38.2 saptanmıştır (30). Bu bulgu RP sonrası kötü sonuçları öngörmeye GS’nun önemini vurgulamakta ayrıca GS arttıkça RP sonrası takiplerin daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermektedir.

Retrospektif çok merkezli bir çalışmada yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle (PSA>20

ng/ml, klinik evre≥T3 ya da GS 8-10’dan en az birine sahip olan) 1987-2010 yılları arasında RP yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Toplam 5638 hastadan değerlendirilebilir verileri elde edilen 3828 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cerrahi sırasındaki yaşı, komorbidite durumları ve risk faktörü sayısı ile kansere özgü ölüm ve kanser dışı nedenlere bağlı ölüm oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. On yıllık kansere özgü ve kanser dışı nedenlere bağlı ölüm oranları genel olarak değerlendirildiğinde sırasıyla; %5.9 ve %14.3 saptanmıştır. Kansere dışı nedenlere bağlı ölümlerde yaş ve komorbiditeler etkiliyken, kansere özgü ölümlerde bunların etkisi minimal bulunmuştur (31).

Avrupa’da 8 merkezde 1987-2009 yılları arasında yüksek riskli prostat kanseri (PSA>20 ng/ml, klinik T3, biyopsi GS 8-10’dan en az birine sahip olan) nedeniyle RP uygulanan 1366 hasta değerlendirilmiştir (32). Hastaların genel olarak %37’sinde spesmen sınırlı hastalık saptanmıştır. Bu oran preoperatif risk faktörlerinden yalnızca birinin varlığında %45 iken, 3 risk faktörünün de varlığında spesmen sınırlı hastalık saptama oranı %9’a düşmektedir. Spesmen sınırlı hastalıkta 10 yıllık biyokimyasal nüks ve kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %66 ve %98 iken, spesmen sınırlı olmayan hastalarda bu oranlar %47 ve %88 bulunmuştur. Yazarlar, tek başına RP’den maksimum yarar görecektir hastaların belirlenmesi için spesmen sınırlı hastaların cerrahi öncesi ayırımı sağlayabilmek amacıyla; cerrahi sırasındaki hasta yaşı, PSA düzeyi, biyopsi GS, klinik evreyi içeren bir nomogram geliştirmişlerdir. Nomogram ile spesmen sınırlı olgular %72 doğrulukla saptanabilmektedir. Bu nomogramın kullanılması ile RP için en uygun prostat kanserli hastaların seçiminin daha doğru yapılabileceği bildirilmektedir.

Lokal ileri evre hastalarda en önemli sorun RP sonrası cerrahi sınır pozitifliğinin ve dolayısıyla da nükslerin yüksek olmasıdır. Mayo klinikte RP uygulanan klinik evre T3 hastaların 10 yıllık takip sonuçlarını yayınlamıştır. On yıllık takipte %43 nüksüz sağkalım sağlanmasına karşın olguların 2/3’üne adjuvan radyoterapi ve/veya ABT gerekmiştir (33). Van Poppel ve ark. (34) tarafından, monoterapi olarak RP’nin T3 hastalıkta özellikle PSA<10ng/ml olan, lenf nodu ve vezikula seminalis tutulumu olmayan hastalarda etkin bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Parmakla rektal incelemede vezikula seminalis invazyonu ve pelvik yan duvar fiksasyonu olmayan klinik T3 hastalığı olup 10-15 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan hastalar RP için uygun adaylardır (35).

“EAU kılavuzunda klinik T3a, GS 8-10 ya da PSA>20 ng/ml olan seçilmiş prostat kanserleri olgularında RP kabul edilebilir bir seçenek olarak önerilmeli ve RP sırasında mutlaka genişletilmiş lenfadenektomi yapılmalıdır.”

Neoadjuvan androjen baskılama tedavisi (ABT) +RP

Neoadjuvan ABT alan hastalarda, tümör boyutunda ve PSA düzeylerinde azalmanın yanı sıra pozitif cerrahi sınır ve lenf nodu metastazlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak hiçbir çalışma biyokimyasal nüks ve genel sağkalımda düzelleme sağladığını göstermemiştir (18). O nedenle gerek EAU gerekse AUA kılavuzlarında RP öncesi ABT önerilmez (4,5).

RP+ Adjuvan ABT

Messing ve ark. lenf nodu metastazı olan 98 hastayı iki gruba randomize etmiştir. Birinci gruba RP sonrası hemen ABT uygulanırken ikinci gruba uzak metastaz ya da semptomatik nüks geliştiğinde ABT başlanmıştır. Ortalama 11.9 yıllık takip sonunda hemen ABT alan hastalarda genel sağkalımın anlamlı olarak düzeldiği gözlemlendi (36). Ancak bu çalışma PSA öncesi başladığı için ABT yalnızca klinik hastalık ilerlemesi durumunda verilmiş olup PSA nükslerinde verilmemiştir.

Boorjian ve ark. RP sonrası lenf nodu pozitif 507 hastayı değerlendirdikleri çalışmada

(37); hemen ABT verilenlerde biyokimyasal ve lokal nükste istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Ancak, sistemik progresyon ya da kansere özgü sağkalım yönünden iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan ABT sonuçlarında çelişkiler bulunmakla birlikte EAU kılavuzlarında RP sonrası mikroskobik nod pozitif hastalarda sağkalım avantajı sağlayabileceği vurgulanmaktadır (5).

RP+ Adjuvan Radyoterapi

Radikal prostatektomi sonrası ekstraprostatik yayılımı, pozitif cerrahi sınırı ya da vezikula seminalis tutulumu olan hastalarda adjuvan radyoterapinin lokal nüks riskinde anlamlı oranda azalma sağladığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte uzak metastaz oranları, progresyonsuz sağkalım ya da genel sağkalımda düzelleme saptanmamıştır (18). Randomize çok merkezli bir çalışmada (SWOG 8794) cerrahi sonrası (ekstrakapsüler yayılım, pozitif cerrahi sınır ya da vezikula seminalis tutulumundan en az biri olan) pT3N0 hastalarda adjuvan radyoterapi ile gözlem karşılaştırılmıştır. Radikal prostatektomi sonrası hastaların 211'i gözlem, 214'ü ise adjuvan radyoterapi koluna randomize edilmiştir. Ortalama 12 yıldan fazla takip sonucunda radyoterapi grubunda metastazsız sağkalım ve genel sağkalımda gözlem grubuna göre anlamlı düzelleme saptanmıştır. Ortalama sağkalım yararı 1.7 yıl olarak bildirilmiştir (38). Bu RP sonrası pT3 hastalarda adjuvan radyoterapinin metastazsız ve genel sağkalımı uzattığını gösteren ilk çalışmadır. Faz 3 EORTC 22911 çalışmasında pT3 veya pT2 cerrahi sınır pozitif hastalarda adjuvan radyoterapi (502 hasta) ile BKN'e kadar bekle gör (503 hasta) uygulaması karşılaştırılmıştır. Ortalama 10.6 yıllık takipte radyoterapinin biyokimyasal progresyonsuz

sağkalıma olumlu etkisi saptanırken, klinik progresyonsuz sağkalımda düzelleme gözlenmemiştir (39). Şu anda devam eden EORTC 22043-30041 çalışmasında pT3a/b veya pT2 cerrahi sınır pozitif hastalarda (NOM0) erken radyoterapi+ABT kombinasyonu ile yalnızca radyoterapi karşılaştırması devam etmektedir (40).

RP ve Kemoterapi

Bir faz 2 çalışmasında yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda RP ya da radyoterapi öncesi dosetaksel ve estramustin kullanımı araştırılmıştır (41). Ortalama 24 aylık takip sonunda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım %45 bulunmuştur. Yazarlar, yüksek riskli lokal ilerlemiş prostat kanserli hastalarda bu yaklaşımın iyi tolere edildiğini ve etkin olduğunu ileri sürmüştür. Ancak klinik kullanım için büyük faz 3 çalışmalarına gereksinim vardır.

Sonuç

Yüksek riskli prostat kanseri tanımı konusunda tam bir konsensus yoktur. Ancak D'Amico'nun tanımı bugün için en çok kabul edilendir. Buna göre; PSA≥20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre≥T2c'den birine sahip olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir (3). Yüksek riskli prostat kanserlerinde cerrahi sonrası organa sınırlı, daha düşük GS'lu hastalık saptanma olasılığının hiç de azımsanmayacak oranda olduğu unutulmamalıdır. O nedenle RP alternatifi her zaman akıldan tutulmalıdır. Bu hastalarda uygulanan RP sonucunda bildirilen yüksek sağkalım oranları da RP'nin güçlü bir seçenek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, RP yapıldıktan sonra gereken hastalarda adjuvan radyoterapi ve/veya ABT'nin uygulanmasına engel bir durum olmadığı da unutulmamalı ve hastalara RP sonrası ek tedavilerin gerekebileceği de mutlaka bildirilmelidir.

Kaynaklar

1. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, et al. High risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012; 61:1096-106.
2. Eastham JA, Evans CP, Zietman A. What is the optimal management of high risk, clinically localized prostate cancer? *Urol Oncol* 2010; 28:557-67.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
4. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177:2106-31.
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. EAU Guidelines 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf
6. Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:609-15.
7. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162-200.
8. Eastham JA, Kelly WK, Grossfeld GD, et al. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003; 62 (Suppl 1):55-62.
9. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-35.

10. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.
11. Divrik RT. Yüksek riskli prostat kanserine yaklaşım. *Üroonkoloji Bülteni* 2008;1:13-19.
12. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991-5.
13. Manoharan M, Bird VG, Kim SS, et al. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of ≥ 8 . *BJU Int* 2003;92:539-44.
14. Nguyen CT, Reuther AM, Stephenson AJ, et al. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse-free survival. *J Urol* 2009;181:75-80.
15. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1117-23.
16. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178:493-9.
17. Gemalmaz H. Yüksek riskli lokalize prostat kanserinde tedavi. *Türkiye Klinikleri/Üroloji Özel Sayısı* 2012;5(1):66-72.
18. Picard JC, Golshayan AR, Marshall DT, et al. The multi-disciplinary management of high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2012;30:3-15.
19. Denberg TD, Glodé LM, Steiner JF, et al. Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. *BJU Int* 2006;98:335-40.
20. Meng MV, Elkin EP, Latini DM, et al. Treatment of patients with high risk localized prostate cancer: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (CaPSURE). *J Urol* 2005;173:1557-61.
21. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67:1253-6.
22. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751-6.
23. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910-4.
24. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-65.
25. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66 (Suppl):83-94.
26. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:950-9.
27. Kozacıoğlu Z, Günlüsoy B. Lokal ileri evre prostat kanserinde güncel tedavi yaklaşımları: ürolog yaklaşımı. *Üroonkoloji Bülteni* 2012;2:124-8.
28. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology* 2010;76:710-4.
29. Lewinshtein D, Teng B, Valencia A, et al. The long-term outcomes after radical prostatectomy of patients with pathologic Gleason 8-10 disease. *Adv Urol* 2012;2012:428098.
30. Serni S, Masieri L, Minervini A, et al. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology* 2006;67:373-8.
31. Briganti A, Spahn M, Joniau S, et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis. *Eur Urol* 2013;63:693-701.
32. Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:584-92.
33. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751-6.
34. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, et al. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-9.
35. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
36. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
37. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007;178:864-70.
38. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
39. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-27.
40. <http://www.eortc.org/clinical-trials>
41. Kim WY, Whang YE, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant docetaxel/estramustine prior to radical prostatectomy or external beam radiotherapy in high risk localized prostate cancer: a phase II trial. *Urol Oncol* 2011;29:608-13.