

Lokal ilerlemiş prostat kanseri: Cerrahinin yeri

Dr. Tahir Karadeniz, Dr. Vahit Güzelburç

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Locally advanced prostate carcinoma constitutes 10 to 20% of all newly diagnosed cases. At this stage, two major goals exist in management; first, the curative treatment and the second being local control of the disease. Although, radiation therapy and hormonal modalities are considered as standard management, due to the fact that 9 to 27% of the patients are overstaged, patients with T2 tumors miss surgical benefits and are exposed to morbidities from adjuvant treatment. Concerning treatment modalities in cases with T3 disease, debate is ongoing where tumor is confined in specimen with negative surgical margins. Even, clinically T4 cases may yield surgically favorable results and surgery is still the gold standard to bring out nodal involvement. Thus, accurate pathologic stage is confirmed and patients at high risk for recurrence and progression can be identified. In this, review basic concepts of this approach is scrutinized.

ÖZET

Lokal ilerlemiş prostat kanserleri yeni tanı alan prostat kanseri olgularının %10-20'sini oluşturmaktadır. Bu evrede tedavinin 2 temel hedefi mevcuttur. Bunlardan birincisi hastalığın tümüyle yok edilmesi, ikincisi de lokal kontrolün sağlanmasıdır. Radyoterapi ve adjuvan hormonal tedavi standart tedavi olarak düşünülmekle birlikte özellikle hastaların %9-27'sinin yanlış yüksek evrelendirilmesi aslında klinik T2 kanserlerin cerrahiden mahrum kalmasıyla sonuçlanmakta adjuvan tedavi morbiditelerinden hasta korunamamaktadır. Tümörün spesmene sınırlı kaldığı, cerrahi sınırların negatif olduğu T3 tümörlerde de tedavi seçenekleri tartışılır hale gelmiştir. Klinik T4 hastalıkta bile cerrahi olarak kabul edilebilir sonuçlar mevcuttur ve günümüzde lenf nodu invazyonunun gösterilmesinde altın standart hala cerrahidir. Böylece hastanın patolojik evrelemesi en doğru şekilde yapılabilmekte rekürrens ve progresyon riskine sahip hastalar belirlenebilmektedir. Bu derlemede bu görüşlerin temel noktaları incelenmektedir.

Lokal ilerlemiş prostat kanseri klinik olarak lenf nodu tutulumu veya uzak metastaz olmaksızın perikapsüler doku, apeks, mesane boynu veya seminal veziküllerin invazyonuyla birlikte prostatik kapsülü aşmış kanser olarak tanımlanır (1). Klinik evrelemede T3-T4 N0 M0 prostat kanseri olarak kategorize edilmekte ve yeni tanı alan prostat kanseri olgularının %10-20'sini oluşturmaktadır (2). Lokal ileri evre hastalıkta tedavinin 2 temel hedefi mevcuttur. Bunlardan birincisi hastalığın tümüyle yok edilmesi, ikincisi de lokal kontrolün sağlanmasıdır. Lokal ilerlemiş hastalıkta kanama, üriner retansiyon, hidronefroz ve ağrı gibi sık karşılaşılan sorunlar hasta için sıkıntı oluşturmaktadır (3). Görüntüleme yöntemlerindeki teknik gelişmelere rağmen lokal ilerlemiş prostat kanserinin değerlendirilmesinde parmakla rektal muayene (PRM) dışında uygulanan modern girişimlerin sonuçları problemlili olmayı sürdürmektedir. Transrektal ultrasonografinin (TRUS) kapsül dışına yayılım veya seminal vezikül invazyonu tespit oranları PRM'den daha iyi değildir (4). Benzer şekilde bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET) ve endorektal magnetik rezonans (eMR) prostat kanserinin lokal evrelemesinde PRM sonuçlarından daha fazla ilerleme sağlayamamıştır (5-8). Klinik evrelemenin temelini oluşturan PRM'de ise doğal olarak belirsizlikler mevcuttur. Klinik olarak lokal ilerlemiş prostat kanserinin tedavisi hala tartışmalıdır. Radyoterapi ve adjuvan hormonal tedavi standart yöntem olarak düşünülmekte ancak seçilmiş olgularda radikal prostatektomi (RP) primer tedavi olarak öneril-

mektedir (9). Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzuna göre sınırlı T3a hastalığa sahip Gleason skoru ≤ 8 , PSA değeri < 20 ng/ml ve 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olan olgularda RP bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir (10). Bu tartışmanın ana sebeplerinden birisi T2 tümörlerin yanlış yüksek ve lenf nodu (LN) pozitif tümörlerin yanlış düşük klinik evrelenmesidir (11). Cerrahi serilerde klinik evre T3 tümörlerin %9-27'sinin yanlış yüksek evrelendiği (aslında pT2) gösterilmiştir (12-14). Benzer şekilde klinik T3 prostat kanserli hastalar %30'a varan olasılıkla RP uygulandığı esnada metastatik hastalığa sahip olabilmektedir (15).

RP'nin göz ardı edilmemesi gereken bir avantajı hastanın primer kanserinin gerçek patolojik evresini göstermesi ve muhtemel LN invazyonunu değerlendirebilmesidir (16). Bu sayede rekürrens ve progresyon riskine sahip hastalar belirlenebilmekte, aslında organa sınırlı hastalığı olan (pT2) hastalar adjuvan tedavi morbiditelerinden korunabilmektedir.

T3a hastalıkta cerrahinin yeri

RP monoterapisi cT3 hastalık için kabul edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Bu seçenek sadece yanlış yüksek evrelenmiş hastalarda (pT2) değil, özellikle tümörün spesmene sınırlı olduğu tek taraflı pT3a hastalarda da geçerlidir. Klinik T3 hastalıkta RP sonrası 5 ve 10 yıllık takiplerde hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %85-100 ve %57-72

Tablo 1. Lokal ilerlemiş prostat kanserinde cerrahi serilerin derlemesi

Yazar	Hasta Sayısı	Biyokimyasal Hastalısız Sağkalım (%)	Klinik Hastalısız Sağkalım (%)	Hastalığa Özgü Sağkalım (%)	Genel Sağkalım (%)								
Yıl		5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15
Gerber (13)	242				72	32		85	57				
Ward (14)	841	58(PSA>0,4)	43	38	85	73		95	90	79	90	76	53
Van den Ouden (17)	83	29(PSA>0,1)			59	31		85	72		75	60	
Martinez de la Riva(18)	83	59.8(PSA>0,3)						100			977	948	
Lerner(23)	812	58	41	30				90	80	69	86	70	51
Hsu(25)	200	59.5(PSA>0,2)	511		959	854		987	916		959	77	
Yamada(26)	57	45.5(PSA>0,4)			814						912		

olarak belirlenmiştir. Genel sağkalım oranları ise 5 ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla >%75 ve %60 olarak belirlenmiştir (13,17,18).

RP monoterapisinin Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da 8 farklı merkezin verilerinin değerlendirildiği retrospektif bir analizde cT3 hastalığı bulunan 345 olgu değerlendirilmiş ve hastalığa özgü 10 yıllık sağkalım oranının sadece %57 olduğu bulunmuştur. Bu hastalar tümörlerin iyi, orta ve kötü diferansiye olarak ayrılmasından sonra değerlendirildiğinde ise 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %73, %67 ve %29 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar düşük-orta dereceli tümörlerin tedavisinde radikal prostatektominin açık bir şekilde rol alabileceğini önermektedir. Ancak kötü diferansiye tümörlerde tek başına RP'nin uzun dönem sağkalım ile sonuçlanması pek mümkün görülmemektedir (13).

Van den Ouden ve arkadaşlarının yayınladığı cT3 hastalığı olan 83 olgunun cerrahi olarak tedavi edildiği tek merkezli çalışmada RP monoterapisinin iyi ve orta diferansiye tümörlü hastalarda kabul edilebilir sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %75 ve %60; hastalığa özgü sağkalım oranları ise sırasıyla %85 ve %72 olarak değerlendirilmiştir (15,17).

“Çok değişkenli analizde ameliyat öncesi PSA seviyesi, seminal vezikül tutulumu ve pozitif lenf nodu biyokimyasal progresyon için prediktif olarak değerlendirilmiştir.”

John Hopkins Üniversitesi'nin bir serisinde hastalık rekürrens belirleyicilerini ve hastalığa bağlı sağkalımı saptayabilmek için 1987-2003 yılları arasında T3a hastalık nedeniyle RP uygulanan 58 hasta ortalama 10,3 yıl değerlendirilmiştir. Benzersiz olarak bu seride değerlendirilen hastalara adjuvan veya neoadjuvan herhengi bir tedavi uygulanmamıştır. Patolojik değerlendirmede 53 hastada (%91) kapsül dışına yayılım mevcutken 13 hastanın (%22) pozitif cerrahi sınırları mevcuttu. Hastaların %9'u yanlış yüksek evrenmiş pT2 hastalardan oluşmaktaydı. Bununla beraber 17 (%29) hastada seminal vezikül tutulumu, 18 (%31) hastada ise lenf nodu tutulumu mevcuttu. Hastalığa bağlı sağkalım oranlarını 5,10 ve 15 yıllık olarak sırasıyla %98, %91 ve %84 olarak bildirilmiştir. Takip esnasında 28 hastada PSA rekürrensi gelişmiştir. Çok değişkenli analizde ameliyat öncesi PSA seviyesi, seminal vezikül tutulumu ve pozitif lenf nodu biyokimyasal progresyon için prediktif olarak değerlendirilmiştir. Metastaz ve prostat kanserine özgü mortalitenin sadece lenf nodu pozitifliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Biyokimyasal PSA rekürrensi gelişen 28 hastada PSA'nın ikiye katlanma zamanı hesaplanmış, 9 aydan uzun olanlarda metastazsız sağkalımın ve prostat kanserine özgü sağkalımın daha iyi olduğu gözlenmiştir. PSA ikiye katlanma zamanı 9 aydan uzun olan hiçbir hasta prostat kanseri nedeniyle ölmemiştir. Bu çalışmada hastaların yaklaşık %75'inde ya PSA rekürrensi saptanmamış ya da PSA artış hızı yavaş olarak saptanmıştır (PSA ikiye katlanma süresi >9 ay). T3a hastalığı olan seçilmiş olguların %75'inde RP'nin tek başına yeterli bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Van Poppel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada özellikle PSA düzeyi

<10 ng/ml olan, lenf nodu ve seminal vezikül tutulumu olmayan T3 hastalıkta RP monoterapisinin etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. PSA düzeyi <10 ng/ml olan cT3a hastalarda 5 yıllık biyokimyasal hastalısız sağkalımın %60'ı geçtiği saptanmıştır (20).

Martinez de la Riva ve arkadaşları yaptıkları çalışmada son derece katı seçim kriterleri uygulamışlardır; parmakla rektal muayenede sınırlı cT3a olup transrektal ultrasonografide de <T3a olan hastalar çalışmaya alınmıştır. RP sonrası ortalama 68,7 ay takip ettikleri 83 cT3a hastayı değerlendirdiklerinde genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım oranlarını sırasıyla %96,7 ve %100 olarak tespit etmişlerdir (18).

Lokal ilerlemiş prostat kanserinin tedavisinde RP'yi savunan Zincke ve arkadaşları 1987-1997 yılları arasında RP yaptıkları 8000'den fazla prostat kanserli hastanın 15 yıllık uzun dönem sonuçlarını yayınlamışlardır (14,21-23). Radikal prostatektomi uygulanmış olan 8000'den fazla hastanın 841'ini cT3 hastalar oluştururken, bu hastaların ortalama yaşı 66, ameliyat öncesi ortalama PSA'ları 10,2 ng/ml, biyopsi ortalama Gleason skoru 7 olarak değerlendirilmiştir. Klinik T3 grubundaki RP'ye bağlı komplikasyon nedeniyle oluşan morbidite cT2 grubundan farklı bulunmamıştır. Klinik T3 grubunda 1. yıl sonunda tam kontinans oranı %79 olarak bildirilirken grade 3 stress inkontinans oranı %6,5 idi. Hastaların %74'üne sinir koruyucu cerrahi uygulanmazken potensin tam olarak kaybolma oranı %75 olarak bildirilmiştir (14). Ancak bu çalışmada hastaların %23'ünün neoadjuvan hormonal tedavi almış olması RP'nin tek başına etkinliğini tam olarak değerlendirmeyi mümkün kılmamaktadır.

“Seminal vezikül tutulumunda prognostik sonuçlar kötü olmasına rağmen izole tutulum olan olgularda kanser kontrolünün uzun dönem sonuçları çok farklılık göstermemektedir.”

Lokal ilerlemiş prostat kanserinde cerrahiyle ilişkili morbiditeyi araştıran Loeb ve arkadaşları 1984 ve 2003 yılları arasında tek bir cerrah tarafından RP uygulanan 254'ü cT2b, 34'ü cT3 olmak üzere toplam 288 hastada kanser kontrolü ve yaşam kalitesi düzeyini yayınlamışlardır. Ortalama takip süresinin 88 ay olduğu araştırmada 132 hastaya (%46) monoterapi olarak sadece cerrahi uygulanmıştır. Araştırmaya dahil olan hastaların %92'sinde idrar kontinansının, %60'ında da erektil fonksiyonun korunduğu vurgulanmıştır. Ayrıca palpabl ve/veya lokal ilerlemiş hastalık olmasına rağmen 215 hastaya bilateral sinir koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Klinik T3 hastalarda 7 yıllık progresyonsuz sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %31, %84 ve %78; 10 yıllık sağkalımlar ise sırasıyla %15, %84 ve %63 olarak saptanmıştır (24).

Hsu ve arkadaşları tek taraflı cT3a prostat kanserlerinde cerrahinin sonuçlarını inceledikleri çalışmada 5 ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla %95,9 ve %77, hastalığa özgü sağkalımı ise %98,7 ve %91,6 olarak bildirmişlerdir. Hastaların %56'sına adjuvan veya kurtarma tedavisi verildiği çalışmada biyokimyasal hastaliksiz sağkalım 5 ve 10 yıllık sırasıyla %59,5 ve %51,1 olarak raporlanmıştır (25). Hsu ve ark. yaptıkları yakın tarihli başka bir çalışmada ise lokal ilerlemiş prostat kanserinde RP sonrası sonuçlar ve prognostik faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmada parmakla rektal muayene ile klinik T3 prostat kanseri olarak değerlendirilen 164 hastaya neoadjuvan tedavi verilmeksizin RP ve bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu (PLND) uygulanmıştır. Hastaların ortalama 100 aylık takip sonuçlarına göre cerrahi tümör grade'i, cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu tutulumunun klinik hastaliksiz sağkalım ve hastalığa bağlı sağkalım için anlamlı prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca cerrahi tümör grade'i, cerrahi sınır pozitifliği ve ameliyat öncesi PSA düzeyi de biyokimyasal hastaliksiz sağkalım için anlamlı prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (13).

Seminal vezikül tutulumu ve T4 hastalık

Seminal vezikül tutulumu hastalığının erken progresyonu ve sağkalımın azalması ile ilişkili bulunmuş, 5 yıllık biyokimyasal hastaliksiz sağkalım oranları çeşitli çalışmalarda %5-60 olarak bildirilmiştir (27-34). Seminal vezikül tutulumunun patolojik kriterleri son 30 yılda yenilenmiştir. Günümüzde seminal vezikül tutulumunun patolojik tanısı tümörün prostat kapsülüne penetre olarak seminal vezikül duvarına ulaşması ile konulmaktadır (35). Dolayısıyla seminal vezikül tutulumunun gerçekleşmesi için tümörün prostat dışına yayılması gerekmektedir. Prostat içi ejakülator kanal tutulumu farklı bir durum olarak kabul edilmekte ve seminal vezikül tutulumuna dahil edilmemektedir (36). Bazı araştırmacılar seminal vezikül tutulumunu alt gruplara ayırmış olsalar da (37,38) şu anda prognoz açısından alt gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (36).

Seminal vezikül tutulumunda prognostik sonuçlar kötü olmasına rağmen izole tutulum olan olgularda kanser kontrolünün uzun dönem sonuçları çok farklılık göstermemektedir. Epstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada daha düşük Gleason skoru olan ve izole seminal vezikül invazyonu olan olgularda rekürrens oranlarını daha düşük olabileceğini öne sürmüşlerdir (36). Klinik olarak lokal ileri evre prostat kanserlerinin %88,3-91'inde prostat kapsülünün dışına yayılım mevcutken cerrahi sınır pozitifliği %22-53, seminal vezikül tutulumu ise %23-29 olarak bildirilmiştir (19,39).

Secin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada seminal vezikül tutulumu olup ameliyat öncesi tedavi almamış olan RP uygulanmış 387 hastayı değerlendirmişler ve 15 yıllık takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışmada lenf nodu tutulumu olmaksızın seminal vezikül tutulumu olan 296 hastanın (%76) hastalığa özgü 10 ve 15 yıllık sağkalımları sırasıyla %89 ve %81 iken biyokimyasal rekürrens oranları sırasıyla %64 ve %68 olarak bildirilmiştir. Lenf nodu tutulumuyla birlikte seminal vezikül tutulumu olan 91 hastada ise 10 yıllık biyokimyasal rekürrens oranı %90'a yükselmekteydi. Ameliyat öncesi PSA düzeyi, kapsül dışına yayılım, lenf nodu invazyonu ve Gleason grade'i bağımsız olarak biyokimyasal rekürrensle ilişkili bulunurken; lenf nodu invazyonu ve Gleason skorunun 8-10 olması hastalığa özgü sağkalımı öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur (40).

Masterson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada RP uygulanmış ve seminal vezikül invazyonu olan ancak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda cerrahi sınırların hasta-

“Klinik T4 prostat kanserlerinde nadiren RP uygulanmaktadır. Genel olarak cerrahi kür sağlamakta etkili olmasa da, hastalığın lokal kontrolünün sağlanmasında ya da tümör hacminin küçültülmesinde uygulanabilmektedir.”

lık progresyonu üzerine etkisini incelemişlerdir. Ortalama takip süresinin 70 ay olduğu çalışmada 5 yıllık biyokimyasal hastaliksiz sağkalım oranları cerrahi sınırları negatif olan ve pozitif olan olgularda sırasıyla %71,9 ve %36,6 iken PSA progresyonuna kadar geçen süre ortalama olarak sırasıyla 26 ay ve 16 ay olarak bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitifliği çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları negatif ve pozitif gruplarda sırasıyla %100 ve %97; genel sağkalım oranları ise sırasıyla %89 ve %79 olarak tespit edilmiştir (41).

Klinik T4 prostat kanserlerinde nadiren RP uygulanmaktadır. Genel olarak cerrahi kür sağlamakta etkili olmasa da, hastalığın lokal kontrolünün sağlanmasında ya da tümör hacminin küçültülmesinde uygulanabilmektedir. Klinik T4 prostat kanserlerine nadir olarak rastlanması ve bu hastalara az sayıda merkezde cerrahi uygulanması nedeniyle bu grup hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde zorlanılmakta ve uygulanan tedavi sonuçları ile ilgili fazla bilgi bulunmamaktadır.

Johnstone ve ark. yaptıkları çalışmada klinik T4 prostat kanseri olan 1093 hastayı teşhis sonrası RP, tek başına radyoterapi (RT), tek başına hormon terapi (HT), RT ve HT'nin birlikte uygulanması ve hiçbir tedavi uygulanmayan hastalar olmak üzere 5 gruba ayırarak takip etmişlerdir. Klinik T4 prostat kanseri için RP uygulanan hastalarda sağkalımın tek başına RT veya tek başına HT uygulananlara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Cerrahi ile elde edilen sağkalım RT ve HT'nin birlikte uygulandığı hastaların sağkalım oranlarıyla benzer olarak bulunmuştur. Öte yandan RP bölgesel lenf nodu invazyonu olan sınırlı bir hasta grubunda yararlı görülmektedir. Klinik T4 prostat kanserinde RP uygulanan hastalarda adjuvan tedavinin sağkalımı arttırdığı görülmüştür (42).

Lenf nodu diseksiyonu ve lenf nodu invazyonu

Hastalığın ilerlediğini öngörmede bölgesel lenf nodu metastazının varlığı önemli bir rol oynar (43). Kimi yazarlara göre klinik evrenin T3a, PSA düzeyinin >20 ng/ml, Gleason skorunun ≥8 veya primer Gleason paterininin 4-5 olması yüksek riskli hasta olarak tanımlanırken; başka bir grup yazar yüksek riskli hastalar için PSA düzeyini ≥15 ng/ml olarak değerlendirmişlerdir (44,45). Lenf nodu görüntülemesi yapılması bu yüksek riskli hastalarda önem kazanmaktadır. Metastatik lenf nodu tutulumlarının %75'inin boyutu 8-10 mm'den küçük olduğu için hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tutulumun tespitinde yeterli görüntülemeyi sağlayamamaktadırlar. Bir meta-analizde BT ve MRG'nin sensitivite-leri sırasıyla %42 ve %39 iken her ikisinin de spesifitesi %82 olarak bildirilmiştir (46). Demir oksit nanopartiküllerinin intravenöz enjeksiyon uygulanmasıyla lenf nodu metastazının tespiti kolaylaşmakta, tekniğin sensitivitesi %91'e yükselmektedir (47).

Lenf nodu diseksiyonu uygulanması lokal ilerlemiş prostat kanserleri ve yüksek riskli hastalarda lenf nodu pozitifliği daha yüksek olması sebebiyle ağırlıklı olarak tavsiye edilmektedir (48). Daha eski cerrahi serilerinde cT3 hastalıkta lenf nodu pozitifliği oranı %27-41 iken (13,14,21) güncel serilerde bu oran %8,5-11 olarak bildirilmektedir (20,49). Standart PLND'de lenfadenektomi obturator fossayla sınırlandırılırken günümüzde birçok yayında önemi vurgulanan genişletilmiş PLND ile ek olarak eksternal iliak ven, internal iliak damarlar, common iliak damarlar, femoral kanala da lenfadenektomi uygulanmaktadır (50-52). Heidenreich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada standart PLND uygulanan hastalarda lenf nodu pozitifliği oranı %12 iken genişletilmiş PLND uygula-

“Sonuç olarak lokal ilerlemiş prostat kanserinde seçilmiş hasta gruplarında cerrahi olarak küratif sonuçlar elde edilmektedir. Özellikle yanlış yüksek evrelenmiş T2 hastalar ve cerrahi sınırları negatif olan sınırlı T3 hastalarda sağkalım sonuçları lokalize hastalıkla kıyaslanabilecek düzeydedir.”

nan hastalarda bu oranın %26'ya yükseldiği bildirilmiştir (52). Wawroshek ve arkadaşları lenfadenektomilerine presakral ve pararektal lenfleri de eklediklerinde standart lenfadenektomiye oranla genişletilmiş lenfadenektomide %35 daha fazla lenf nodu pozitifliği saptadıklarını bildirmişlerdir (53). Stone ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada genişletilmiş PLND ile 2 kat fazla lenf nodu çıkartıldığını böylece pozitif lenf nodu saptanma olasılığını yaklaşık 3 kat artırarak %7,3 ten %23,1'e yükseldiğini göstermişlerdir (54).

Catalona lenf nodu pozitif olan olgularda bile tedavinin küratif olabileceğini öne sürmüştür. Lenf nodu tutulumu olan ve adjuvan tedavi uygulanmayan 12 hastalık küçük serinin 5 yıllık takibinde hastaların %75'i hastaliksız olarak kalmaya devam ederken bu oran 7. yılda %58 olarak bildirilmiştir (55).

Pound ve arkadaşları lenf nodlarında mikrometastaz bulunan ve herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmayan hastalarda 10 yıllık hastaliksız sağkalımı %68 olarak bildirmişlerdir (56). Bader ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada tek bir lenf nodu pozitifliği bulunan

39 hastanın ortalama 45 aylık takibi sonunda 15 hastada progresyon gözlenmemiştir (57).

Secin ve arkadaşları seminal vezikül invazyonuyla birlikte lenf nodu tutulumu bulunan 91 hastanın 10 yıllık biyokimyasal hastaliksız sağkalım oranını %10, hastalığa özgü sağkalım oranını %74 olarak bildirmişlerdir. Herşeye rağmen 10 yıl sonunda hastaların %66'sının yaşadığı bildirilmiştir (40). Masterson ve arkadaşları seminal vezikül invazyonu olan lenf nodu pozitif 24 hastayı inceledikleri çalışmada 5 yıllık biyokimyasal hastaliksız sağkalım oranını %25,9, PSA progresyonuna kadar geçen ortalama süreyi de 6 ay olarak bildirmişlerdir (41).

Boorjian tek bir lenf nodu tutulumu bulunan olguların hastalığa bağlı ölüm riskinin 4 kat arttığını, birden fazla tutulumu olan hastalarda ise bu riskin tek lenf tutulumu olanlara göre iki kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (58).

Sonuç olarak lokal ilerlemiş prostat kanserinde seçilmiş hasta gruplarında cerrahi olarak küratif sonuçlar elde edilmektedir. Özellikle yanlış yüksek evrelenmiş T2 hastalar ve cerrahi sınırları negatif olan sınırlı T3 hastalarda sağkalım sonuçları lokalize hastalıkla kıyaslanabilecek düzeydedir. Ayrıca bu hastalar adjuvan tedaviye bağlı gelişecek morbiditelerden korunabilmektedir. Her ne kadar seminal vezikül tutulumu hastalığın erken progresyonu ve sağkalımın azalması ile ilişkili bulunmuşsa da özellikle lenf nodu invazyonu bulunmayan cerrahi sınırları negatif olan hastalarda hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları uzun süreli değerlendirilebilecek düzeydedir. Ancak cerrahi sınır pozitifliğinde biyokimyasal rekürrens oranları cerrahinin tek başına bu hastalarda yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Yüksek riskli hastalarda terchen genişletilmiş PLND uygulanması önerilmekte, özellikle düşük hacimli (mikro) metastatik lenf nodu tutulumlarında uzun yıllar hastaliksız sağkalım elde edilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. Int J Clin Pract. 2003;57:187-94.
2. Zlotecki RA. External-beam radiotherapy in the management of carcinoma of the prostate. Cancer Control. 2001;8 (6):503-510.
3. Ozen H, Turkeri L. Uroonkoloji Kitabı. Ankara, Ertem Basım, 2007;823-848. (Bölüm yazarları ve bölüm adı yazılmamış)
4. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol. 1997;157:902-6
5. Meraney AM, Haese A, Palisaar J, Graefen M, Steuber T, Huland H, Klein EA. Surgical management of prostate cancer: advances based on a rational approach to the data. Eur J Cancer. 2005;41:888-907.
6. Brassell SA, Rosner IL, McLeod DG. Update on magnetic resonance imaging, prostatic and novel imaging in prostate cancer. Curr Opin Urol. 2005;15:163-166.
7. Yoshida S, Nakagomi K, Goto S, Futatsubashi M, Torizuka T. 11C-choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. Urol Int. 2005;74:214-220.
8. Cornud F, Flam T, Chauveinc L et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. Radiology. 2002;224:203-10.
9. Hsu CY, Wildhagen MF, Van Poppel H, Bangma CH. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. BJU Int. 2010;105(11):1536-40.
10. Heidenreich A, Aus G, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol. 2008;53:68-80.
11. Hakenberg O, Frohner M, Wirth M. Treatment of locally advanced prostate cancer-the case for radical prostatectomy. Urol Int. 2006;77:193-199.
12. Isorna Martinez de la Riva S, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years' follow-up. Arch Esp Urol. 2004;57:679-692.

13. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol.* 1997;32:385-390.
14. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstrahl EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005;95:751-756.
15. Van den Ouden D, Schroder FH. Management of locally advanced prostate cancer. 1. staging, naturel history, and results of radical surgery. *World J Urol.* 2000;18:194-203.
16. Stratton K.L, Chang S.S. Locally advanced prostate cancer: the role of surgical management. *BJU Int.* 2009;104(4):449-54.
17. Van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol.* 1998;160:1392-7.
18. Martinez de la Riva SI, Lopez-Tomasety JB, Dominguez RM, Cruz EA, Blanco PS. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up. *Arch Esp Urol.* 2004;57:679-92.
19. Freeland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer.* 2007;109:1273-8.
20. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol.* 2000;38:372-9.
21. Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, Bergstrahl EJ, Blute ML, Myers RP, Zincke H. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of prostate. *Semin Urol Oncol.* 1997;15:215-221.
22. Zincke H, Fleming TR, Furlow WL, Myers RP, Utz D. Radical retropubic prostatectomy and pelvic lymphadenectomy for high-stage cancer of prostate. *Cancer.* 1981;47:1901-1910.
23. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer. Outcome and contemporary morbidity. *J Urol.* 1995;154:1447-1452.
24. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2007;69:1170-5.
25. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams C, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a Prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol.* 2007;51:121-129.
26. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, et al. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage TC, prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 1994;17:277-85.
27. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1995;154:131-138.
28. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol.* 1994;152:1821-1825.
29. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1994;152:1837-1842.
30. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MV, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1995;154:1818-1824.
31. Van den Ouden D, Hop WC, Kranse R, et al. Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol.* 1997;79:203-211.
32. Tefilli MV, Gheiler EL, Tigurt R, et al. Prognostic in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 1998;160:802-806.
33. Debras B, Guillonneau B, Bougaran J, et al. Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen: rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol.* 1998;33:271-277.
34. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J et al. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:286-292.
35. Partin AW, Epstein JI, Cho KR, et al. Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *J Urol.* 1989;141:341-345.
36. Epstein JI, Partin AW, Potter SR, et al. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology.* 2000;56:283-288.
37. Wheeler TM. Anatomic consideration in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am.* 1989;16:623-634.
38. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, et al: The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 1993;17: 1252-1261.
39. Berglung 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.
40. Secin FP, Bianco Jr FJ, Vickers AJ, et al. Cancer-specific survival and predictors of prostate-specific antigen recurrence and survival in patients with seminal vesicle invasion after radical prostatectomy. *Cancer.* 2006;106:2369-75.
41. Masterson TA, Pettus JA, Middleton RG, Stephenson RA. Isolated seminal vesicle invasion imparts better outcomes after radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: prognostic stratification of pt3b disease by nodal and magrin status. *Urology.* 2005;66:152-5.
42. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer.* 2006;106:2603-9.
43. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol.* 2002; 167: 528-34.
44. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2000;284:1280-1283.
45. Scardino P. Update: NCCN prostate cancer clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Nethw.* 2005;3(Suppl 1):S29-S33.
46. Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, van den Bosch HC, Witjes JA, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:850-6.
47. Harisinghani MG, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Barentsz JO. Noninvasive detection of clinically occult lymphnode metastases in prostate cancer: MRI with a lymph nodespecific contrast agent compared to pelvic lymph node dissection or CT. *Eur Radiol.* 2004;14:1707-12.
48. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53(2):253-9.
49. Hsu CY, Joniau S, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. Comparing results after surgery in patients with clinical unilateral T3a, prostate cancer treated with or without neoadjuvant androgen-deprivation therapy. *BJU Int.* 2006;99:311-4.
50. Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol.* 2008;26(3):231-6.
51. Lattouf JB, Beri A, Jeschke S, Segal W, Leeb K, et al. Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: description of the surgical technique and initial results. *Eur Urol.* 2007;52:1347-55.
52. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002;167(4):1681-1686.
53. Wawroschek F, Wagner T, Hamm M, Weckermann D, Vogt H, Märkl B, Gordijn R, Harzmann R. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;43(2):132-6.
54. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol.* 1997;158:1891-1894.
55. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Urol.* 1988;140(3):540-3.
56. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1642-5.
57. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003;169(3):849-54.
58. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstrahl EJ, Karnes RJ, Frank I, Blute ML. 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