

Prostat kanseri: Lokal ileri hastalıkta tedavi

SORU: Dr. Can Öbek

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

YANIT: Dr. R. Taner Divrik

Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir

Olgu 61 yaşında bir erkek hasta. Kasım 2008 tarihinde ilk kez PSA testi yaptırıyor ve sonuç 78 ng/ml olarak geliyor. Öyküsünde son 3 aydır idrar yaparken bazen hafif yanma ve bazen biraz zorlanması olduğunu ifade ediyor. Genel sağlık durumu gayet iyi, başka herhangi bir sağlık problemi yok. Genel fizik muayenesinde bir özellik yok; rektal muayenede prostat normal olarak değerlendirildi. (PSA değeri bu kadar yüksek olduğu için çok obsesif davranılırsa, belki sağ lob sola oranla biraz daha sertçe denebilir, ama kesinlikle belirgin bir sertlik değil).

Soru 1: Bu hastaya antibiyotik tedavisi vermeyi düşünür müsünüz? Neden?

Yanıt 1: Günlük pratiğimizde PSA düzeyi organa özgü olsa da kansere özgü değildir ve benin prostat hiperplazisi, prostatit ve benzeri malin olmayan durumlarda da yükselebilir. Bununla birlikte PSA'nın yükseliş seviyesi ile kanser için yüksek pozitif prediktif değere sahip olması arasında doğru orantı vardır. EAU Kılavuzuna göre (aşağıdaki tabloda verilmiştir) bu olgudaki kadar yüksek PSA sonucu, kanser için %70'in üzerinde pozitif prediktif değere sahiptir.

PSA ng/mL	PPV (Kanser için)
0-1	%8-5
1-2,5	%10,5-14
2,5-4	%22-30
4-10	%41
>10	%69

PPV = pozitif prediktif değer; PSA = prostat-spesifik antijen.
(Kaynak: EAU Guidelines 2008'den alınmıştır)

Olgu, son 3 aydır idrar yaparken bazen hafif yanma ve bazen biraz zorlanması olduğunu ifade ediyor. Kanıtlanmış prostatit veya prostatiti düşündürecek kliniği olanlarda 2-3 hafta süre ile antibiyotik verilebilir. Düzeye bakılmaksızın PSA'sı yükselen tüm olgulara verildiğinde, olguların %18-46'sından biyopsi almaya gerek kalmıyor, fakat biyopsi alınmayan hastalarda kanser atlanıyor mu? Bu sorunun yanıtı da yok.

Bu hastanın PSA düzeyi eski ifadeyle gri zonda (4-10 ng/mL) olsaydı (bu gün için 2,5-10 ng/mL), hastadan ikinci PSA'yı istemek ya da 3-4 haftalık antibiyotik tedavisi sonrası PSA tahlilini tekrarlamak bir seçenek olabilirdi. Ama bu kadar yüksek bir PSA değerine sahip bir olguda ilk tercihim hemen biyopsi yapmaktır.

Kaynaklar

1. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. J Urol. 2000;164(5):1550-1553.
2. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. J Urol. 2002 Apr;167(4):1723-1726.

Hastaya 2 hafta antibiyotik tedavisi verildi ve PSA testi tekrarlandı. Bu ikinci ölçümde değer 83,2 ng/ml olarak geldi.

Soru 2: Hastadan biyopsi öncesi MRG ister misiniz? Neden?

Yanıt 2: Prostat kanserinin tanısı çoğunlukla, günümüzde hala altın standart olan TRUS eşliğinde yapılan biyopsi ile konur. Ultrasonun prostat kanserini tanimasındaki ve lokalizasyonunu belirlemedeki yetersizliğinden dolayı hemen daima hedeflenmiş biyopsinin yerine random biyopsiler alınır. Bununla birlikte, normal prostat dokusunun gereksiz örneklenmesinden dolayı olası komplikasyonlarda artışa neden olabileceği de random biyopsinin bir dezavantajıdır. Yine rutin biyopsi alanı dışındaki bir kanser odağını da atlama olasılığı vardır. Tüm TRUS eşliğinde yapılan biyopsiler göz önüne alındığında, bu işlemin negatif prediktif değeri %70-80'dir, yani var olan %20-30 kanser saptanamamaktadır. Hem yukarıda sıraladığımız TRUS eşliğinde yapılan biyopsinin dezavantajları hem de özellikle girişimsel radyolojideki teknolojik gelişmeler, bu alanda yeni arayışlara yol açmıştır;

Konvansiyonel MR görüntüleme

T2-weighted fast spin-eco görüntüleme prostat anatomisini resmetmede idealdir. T2-weighted görüntülemeye periferik zon yüksek sinyal yoğunluğuna sahipken, santral zon, transizyonel zon ve anterior fibromüsküler stroma düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir. Periferik zondaki bir kanser odağı düşük sinyal yoğunluğunda görüldüğü için normal dokudan kolaylıkla ayrılır. Bunun yanında transizyonel ve santral zondaki bir kanser odağını ayırmak o kadar kolay bir iş değildir. Yine spesifik olmayan enfeksiyonlar, biyopsiye bağlı kanamalar, radyoterapi sonrası gelişen fibrozis ve hormonal deprivasyon sonrası oluşan değişiklikler gibi kanser dışı anormal durumlarda da periferik zonda düşük sinyal yoğunluklu alanlar görülebilir. Ayrıca endorektal coil ile birlikte uygulanan bu tekniğin prostat kanserini saptamadaki sensitivitesi %77-99 ve spesifitesi %27-61 arasında değişmektedir.

DCE-MRI (Dynamic Contrast-enhanced MRI)

Bu tekniğin teorik temeli tümör anjiogenezine dayanır. Kanserde, genetik mutasyon VPF (vascular permeability factor) ya da VEGF (vascular endothelial growth factor) gibi anjiogenik faktörlerin üretimine ve salınımına neden olur. Bunun sonucunda kanser dokusunda damar sayısı artar ve damar duvarının zayıf bütünlüğünden dolayı normal damarlara göre daha yüksek geçirgenliğe sahip olurlar. Yine kanser dokusunda intersitisyel alan normale göre daha fazla genişlediğinden plazma ile intersitisyel doku arasında daha fazla kontrast madde birikir. Çoğu deneysel çalışmalarda ortalama geçiş zamanı, kan akımı, geçirgenlik yüzey alanı ve intersitisyel hacim gibi kontrast artım parametrelerinin değerinin normal dokuya göre kanser dokusunda anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Kim ve arkadaşları, konvansiyonel T2-weighted görüntülemeye göre DCE-MRI parametrik görüntülemenin periferik zon kanserlerini saptamada daha duyarlı (%96'ya karşı %75) ve daha özgül (%97'ye karşı %53) olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın TZ'daki kanserleri normal dokudan ayırmak çok da mümkün olmamıştır. Endorektal coil kullanımının ihmal edilmesi ve tümör vaskülaritesinin tam bir resminin çizilebilmesi gibi avantajlara sahip olmakla birlikte hipervasküler benin prostat hiperplazili olgularda TZ kanserlerinin ortaya konmasındaki başarısızlık bu tekniğin sınırlayıcıdır. Ayrıca iyi bir protokolü ve kanseri normal dokudan ayırmak için ideal perfüzyon parametrelerini kapsayan henüz bir fikir birliği yok.

MR spectroscopy

Bu teknik, kimyasal içeriklerin rölatif konsantrasyonlarını göstererek prostat dokusu hakkında metabolik bilgi sağlar. Normal prostat dokusu yüksek sitrat düzeyine sahiptir. Prostat kanserinde normal dokunun sitrat üreten metabolizması sitrat okside eden metabolizması ile yer değiştirerek sitrat düzeyinin düşmesine neden olur. Aynı zamanda proliferen dokuda hücre membranında fosfolipidlerin yüksek turnover'ından dolayı kanserde kolin düzeyi artar. Sonuçta kanser dokusunda kolin'in sitrat'a olan oranı artar. MR spectroscopy ve MRI'nin birlikte kullanımı ile periferik zondaki kanserlerin saptanması ve lokalize edilmesinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu kombine uygulama ile kanser saptamadaki sensitivite ve spesifite %91 ve %95 olarak bildirilmiştir. Tek tek kullanıldıklarında MRI için %77–81 sensitivite, %46–61 spesifite, MR spectroscopy için %63 sensitivite ve

%75 spesifite bildirilmiştir. Birlikte kullanıldığında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmakla birlikte, işlemin uzun bir süreye ihtiyaç duyması ve periprostatik anatominin direk görüntülenememesi yöntemin dezavantajlarıdır.

Sonuç olarak, girişimsel radyolojinin kanseri saptayabilirliği artırma çabaları artıları ve eksileriyle devam etmektedir ve rutin kullanımda değildir. Ayrıca maliyeti konusunda da hiç değinmedim. Bu gün için biyopsi öncesi MR görüntülemenin rutin kullanımda ya da algoritmada yeri yoktur. Eğer küratif tedavi amacıyla radyoterapi veya brakiterapi seçilecekse ki burada tartıştığımız hasta zaten bu tedaviler için uygun değil, o zaman biyopsi öncesi veya biyopsiye bağlı artefaktlar var olan kanser yükünü %20 daha fazla göstereceğinden ve lokal evreleme hatasına neden olacağından biyopsiden en erken 2–4 aya sonra MR çekilebilir.

Kaynaklar

1. Choi YF, Kim FK, Kim N, et al. Functional MR Imaging Prostate Cancer. *Radio Graphics*. 2007 Jan-Feb;27(1):63–75.
2. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 April;6:197–206.
3. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994;193:703–709.
4. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473–480.

Soru 3: Biyopside kaç parça alırsınız?

Yanıt 3: Ultrason eşliğinde transrektal yolla laterallere doğru yönlendirilmiş 18G iğne ile alınan biyopsi standart bir yol olmuştur. Prostat kanserinin en ideal şekilde ortaya konabilmesi için gerekli olan biyopsinin kaç adetten oluşacağı konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Hemen tüm çalışmaların ortak sonucu, en az hatayla kanseri saptamak için çok sayıda biyopsi almaktır. Günümüzde rutin kullanımda en az 10 kor alınması ya da alınacak kor sayısına karar vermek için yaşı, PSA değerini ve prostat hacmini içeren Viyana nomogramının kullanılması önerilmektedir. Daha büyük prostat hacminde daha fazla biyopsi kor sayısı daha doğru olacaktır. Çalışmalar sonucu ilk biyopside %2'den daha az kanser saptanma olasılığından dolayı TZ biyopsisi önerilmektedir. Bizim kendi günlük pratiğimizde ilk biyopsi olduğu için 12 kor alıyoruz, burada da 12 kor öneriyorum.

Kaynaklar

1. Divrik RT, Eroğlu A, Şahin A, et al. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol*. 2007;25:376–382.
2. Guichard G, Larre S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol*. 2007;52:430–435.
3. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol*. 1999;35:294–297.
4. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68–80.
5. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, et al. Extended 10-Core Transrectal Ultrasonography Guided Prostate Biopsy Protocol Improves the Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2004;45:444–449.

Hastaya 24.11.08 tarihinde biyopsi yapıldı. 12 parça alındı. 5/12 parçada Gleason skoru 3+3=6 adenokarsinom saptandı. Her iki lobda da pozitif biyopsiler vardı. Toplam kanser dokusu uzunluğu 8,4 mm idi ve örneklenen dokunun %6,5'ini oluşturmaktaydı.

Soru 4: Hastadan başka hangi tetkikleri istersiniz?

Yanıt 4: EAU 2008 yılı kılavuzunda lokal evreleme (T-stage) parmakla rektal muayeneye ve rutin olmamakla birlikte olası MR görüntülemeye dayandırılmıştır. Buna karşın Nisan 2009'da yayınlanan bir derlemede organa sınırlı kanseri belirlemede T2W-MR görüntülemenin parmakla rektal muayeneye, TRUS'a ve BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir. T2W-MR görüntülemenin kapsül dışı hastalığın belirlenmesindeki doğruluğu %50–90 olarak bildirilmiştir. Doğruluk oranlarının bu kadar farklı olması da yüksek spesifiteye, düşük sensitiviteye, değerlendirenler arasındaki farklılığa ve teknolojiye devam eden ilerlemeye bağlanmıştır. Yine iki ayrı meta-analizde de endorektal cMR ile genel olarak %71 sensitivite ve %74 spesifite bildirilmiştir. Seminal vezikülleri değerlendirmede DCE-MR görüntülemenin faydalı olduğu ve seminal vezikül invazyonu olan olguların %80'inde mikroskopik lenf nodu tutulumu varlığı bildirilmiştir. Cerrahiye gidecek olgularda kanserin pozisyonu ve yaygınlığı cerrahın yol haritasını çizmesine, NVB'nin korunup korunmama kararının alınmasına ve prostatektomi sonrası kontinanstan sorumlu tutulan membranöz üretra uzunluğunun bilinmesine olanak sağlayacağı ifade edilmiştir. Diğer taraftan lokal evleme

için daha fazla bilgiyi pozitif biyopsilerin sayısını ve yerini, tutulan kordaki kanser yüzdesini, tümörün derecesini ve serum PSA düzeyini nomogramlarda kullanarak da elde edebiliriz.

Eğer potansiyel olarak küratif bir tedavi planlanıyorsa sadece o zaman lenf nodunun durumu (N-stage) önem kazanır. Orta ya da yüksek riskli bir hastalıkta lenf nodu tutulumu olasılığı %10'dan fazladır ve pelvik lenf nodu yapılmalıdır. Doğru lenf nodu evrelemesi sadece ameliyat sırasında genişletilmiş lenfadenektomi ile mümkündür.

Kemik metastazı (M-stage) en iyi kemik sintigrafisiyle ortaya konur. İyi veya orta derecede diferansiye (GS < 8–10) tümör varlığında semptomsuz bir hastada PSA düzeyi < 20 ng/mL ise kemik sintigrafisine bile gerek yoktur.

Sonuç olarak, henüz kılavuzlarda tam yerini almamış olması, kendi içinde olumlu yanlarının yanında olumsuz yanlarının da (maliyet, değerlendirici tecrübesi, biyopsiyeye bağlı artefaktlar, biyopsi sonrası uzun dönem bekleme "2–4 ay" zorunluluğu gibi) bulunması bu gün için MR isteme endikasyonuna gölge düşürüyor. Bu hastadan var olan biyopsi bilgisi, parmakla rektal muayene bulgusu ve PSA değeri dışında semptom olmasa da PSA değerinin yüksekliğinden dolayı sadece kemik sintigrafisi isterim.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol. 2008;53:68–80.
2. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? Nat Rev Clin Oncol. 2009 April;6:197–206.
3. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology 2007;245:28–53.
4. Fütterer JJ. MR imaging in local staging of prostate cancer. Eur J Radiol. 2007;63:328–334.

Hastaya biyopsi öncesi yapılan pelvik MR görüntüleme prostat yaklaşık 90 cc boyutunda, parankim sinyal yoğunluğu oldukça heterojen olarak rapor edildi. Periferik zon posterior özellikle heterojen olarak değerlendirildi. Prostat dışına herhangi bir yayılım saptanmadı ve seminal veziküller normal olarak değerlendirildi. Ayrıca intrapelvik bilateral iliak lenfatik zincirde patolojik boyutta lenf nodu saptanmadı. Tüm vücut kemik sintigrafisinde metastaz lehine bulgu saptanmadı. Standart olmamakla beraber, henüz kemik sintigrafisinde görülür hale gelmemiş, ancak MR görüntüleme ile saptanabilecek bir metastaz açısından spinal ve lomber MR çekildi, ancak bunda da patolojik bir bulgu saptanmadı.

Soru 5: Bu aşamada hasta ile tedavi seçenekleri olarak neleri konuşursunuz? Nomogramlardan yararlanır mısınız? Bu hastanın sağaltım şansı var mıdır?

Yanıt 5: Bu hastaya tedavi seçeneklerini sunmadan önce risk sınıflaması yapılmalıdır. İlk defa 1994'de Epstein JI ve arkadaşlarının 4 farklı zamanda alınan PSA değerine ve iğne biyopsisi kriterlerine dayanarak ortaya attığı ve yine aynı merkezden 2004 yılında Bastian PJ ve arkadaşlarının güncellediği anlamsız-önemsiz kanser tanımına göre, PSA dansitesinin $\leq 0,15$ olması, kor tutulumunun < 3 mm olması, tutulan kor sayısının 3'den az olması, tutulan korda kanser yüzdesinin ≤ 50 olması, kanser hacminin $\leq 0,5$ cm³ olması, organa sınırlı olması ve primer ya da sekonder Gleason paterninin 4 ya da 5'den küçük olması gereklidir. Bizim hastamız bu tanıma uymamaktadır.

Küratif tedavi öncesi klinik evrelemeye, PSA değerine ve biyopsi kriterlerine dayanarak birçok risk sınıflaması yapılmıştır. Günümüzde en çok popülerize olan ve yaygın kullanılan D'Amico sınıflaması hastalığı 3 farklı kategoriye ayırmıştır;

Düşük risk (klinik evre T1c-T2a ve PSA ≤ 10 ng/mL ve GS ≤ 6),

Orta risk (T2b veya GS=7 veya PSA > 10 – ≤ 20 ng/mL),

Yüksek risk (T2c veya PSA > 20 ng/mL veya GS ≥ 8), bu sınıflandırmaya göre bizim olgumuz küratif amaçlı yapılacak tedavi sonrası biyokimyasal nüks için yüksek risk grubundadır.

Var olan verileri Partin Nomogramıyla değerlendirdiğimizde, hastalığın organa sınırlı olma olasılığı %15, ECE %51, SVI %17 ve LN tutulum olasılığı %17'dir, ayrıca bu hastaya RRP yapılırsa 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %35, Brakiterapi yapılırsa %44 olarak hesaplanmıştır.

MSKCC ve Baylor Tıp Okulu'nun ortak çalışmasında ECE olasılığını saptayan nomograma göre bu hastada %60–65 ECE görülecektir.

Karşımızda yüksek riskli lokalize prostat kanserine (nomogramlara göre belki de lokal ileri) sahip bir hasta var. Risk sınıflamasındaki amaç, monoterapi sonrası biyokimyasal rekürrens olasılığını belirleyebilmek ve bu olasılık hesabına göre uygun tedavi seçimini yapabilmektir. Diğer bir deyişle yüksek riskli klinik lokalize prostat kanserinde küratif amaçlı yapılan monoterapinin hastalığı yok etmede yetersiz kalacağını ortaya koymaktır. Buradaki en büyük sorun başlangıçtaki risk tanımlamasının yetersiz oluşudur. Risk tanımlamasını sadece biyokimyasal rekürrens değil aynı zamanda klinik progresyon, lokal-uzak metastaz, kansere bağlı ölüm ve genel sağkalım olasılığını da yansıtabilecek şekilde olmalıdır.

Yüksek PSA, yüksek klinik evre, yüksek biyopsi Gleason skorunun yanında RRP

Gleason skorunun, pozitif cerrahi sınırın, tümörün kapsül dışına taşmasının, seminal vezikül tutulumunun ve lenf nodu invazyonunun da, RRP sonrası artmış biyokimyasal rekürrens ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Klinik anlamlı biyokimyasal relaps ile anlamsız PSA yükselişini ayırmada en önemli prognostik faktörün PSA ikilenme zamanı (PSA-DT) olduğu belirtilmiştir. PSA-DT < 3 ay olan hastalarda PSA yükselişinden sonraki ortanca genel sağkalım süresi sadece 6 yıl iken, PSA-DT > 12 ay olanlarda 10 yıldan fazla olduğu bildirilmiştir. Yine çalışmalarda, RRP ile PSA rekürrensi arasındaki zaman aralığı 2 yıldan uzun ise metastazsız sağkalım için, 3 yıldan kısa ise prostat kanserine özgü mortalite için anlamlı prediktör olduğu gösterilmiştir.

Lokalize prostat kanserinde seçilecek tedavi hastanın yaşına, risk sınıflamasına, şikayetlerine, prostat boyutuna, genel sağlık durumuna ve hastanın beklentilerine göre olmalıdır.

Hafif idrar şikayetleri olan, 90 cc prostat hacmi olan, 61 yaşında ve sağlıklı ama yüksek riskli lokalize prostat kanserli bu olguda yukarıda sıraladığım nedenlerden dolayı izlemi (aktif), radyoterapiyi, brakiterapiyi ve hormonoterapiyi kesinlikle düşünmem. Bugün için dünyanın da yanıtını tam olarak veremediği (tercih konusunda) iki tedaviden (RRP ve Hormonoterapi) biri olan RRP'yi her yönüyle (empotans, inkontinans, anastomoz darlığı, perop. ve postop. sıkıntılar vs.) anlatır ve ilk tercih olarak sunarım. Çünkü serum PSA düzeyinin yükselmesinin tek başına kansere bağlı olmadığını BPH'nın da katkısının olduğunu (bu hastada prostat 90 cc) ve yine biyopsi patoloji sonucuyla RRP patoloji sonucu arasında %100 uyum olmadığını biliyoruz.

Kaynaklar

1. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994; 271:368–74.
2. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. Cancer 2004;101:2001–5.
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;280:969–974.
4. 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.
5. Ohori M, Kattan MW, Koh H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: A nomogram for staging prostate cancer. J Urol. 2004 Mar;171(3):1844–1849.
6. Divrik RT. Yüksek riskli prostat kanserine yaklaşım. Üroonkoloji Bülteni 2008;1:13–19.

Soru 6:

- **Laparoskopik lenfadenektomiyi yeri var mıdır?**
- **Karar cerrahi ise lenf nodlarından frozen section değerlendirme ister misiniz?**
- **Pozitif gelirse cerrahiden vazgeçer misiniz?**
- **Lenfadenektomide hangi lenf nodlarını çıkartırsınız?**

Yanıt 6:

- Prostat kanserinde lenf nodu diseksiyonu niye yapılır?
- Her lokalize prostat kanserli hastaya yapılmalı mıdır?
- Yapılmasının bir zararı var mıdır?
- Nasıl yapılmalıdır? Öncelikle bu sorulara yanıt aranmalıdır.

—Eveleme için özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda yapılmalıdır, çünkü daha önce evelemede değindiğim gibi bugün için hiçbir yöntem cerrahi olarak çıkartılan lenf nodlarının bize sağladığı bilgiyi sağlayamamaktadır. Lenf nodunun durumu hastalığın akıbeti hakkında bilgi verecek ve bir sonraki tedavi basamağını belirleyecek önemli bir prognostik göstergedir.

Tomografinin yüksek riskli prostat kanserine sahip hastalarda (PSA > 25 ng/mL) var olan lenf nodu tutulumunu (%27,3) ancak 1/3 oranında (%9,1) gösterebildiği ortaya konmuştur. 25 basılı makalenin incelenmesi sonucunda BT ile birlikte MR kullanıldığında spesifitenin arttığı (%97) fakat sensitivitenin hala düşük olduğu (%36) bildirilmiştir.

Eveleme amacıyla küçük bir hasta popülasyonunda PET kullanılmış ve %80 sensitivite, %96 spesifite bildirilmiştir.

Monoklonal antikorlarla yapılan (111 indium işaretli murine monoklonal antikor scan) ProstaScintTM görüntüleme ile çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yüksek riskli bir grupta yapılan çalışmada %75 sensitivite, %79 pozitif prediktif değer bildirilirken, daha düşük evre ya da riskli hastalarda %17 sensitivite, %90 spesifite ve %11 pozitif prediktif değer bulunmuştur ve klinik kullanımının sınırlı ve yetersiz olduğu vurgulanmıştır.

Diğer bir güncel teknik ise intersitisyel lenfatik sıvı transportu yoluyla lenf nodlarına ulaşmayı amaçlayan yüksek lenfotrofik süperparamagnetik nanopartiküllerdir. Yüksek çözünürlüğe sahip MR görüntülemenin de eşlik ettiği lokalize ve lokal ileri prostat kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada %90,5 sensitivite ve %97,8 spesifite bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada tüm yalancı negatif lenf nodlarının 5 mm'den küçük olduğu ve bu grup için sensitivitenin sadece %41 olarak bulunduğu bil-

dirilmiştir. Bu sonuçlar da özellikle lenf nodu diseksiyonundan yarar görebilecek küçük lenf nodu ya da mikro metastazların gözden kaçacağı anlamına gelmektedir.

Yine görüntüleme tekniklerinin yanında ameliyat öncesi ya da tedavi kararı verilmeden önce doğru klinik eveleme için ve en ideal tedavi seçeneğini belirlemek için, MS-KCC nomogramı, Partin tablosu ve Hamburg algoritması gibi bir dizi lenf nodu tutulumunun olasılığını hesaplamaya yönelik nomogramlar geliştirilmiştir. Bu nomogramların ve algoritmaların geçerlilikleri sınırsız da en büyük dezavantajları ortalama 6–9 lenf nodunu içeren sadece obturator fossa ve eksternal iliak bölgeyi içeren sınırlı PLND'ye dayandırılmış olmalarıdır. Lenf nodu diseksiyonunun sınırlı yapılmış olması lenf nodu metastazı açısından gerçek riski ortaya koymamaktadır. Çalışmalar obturator lenf nodlarının negatif olduğu durumda dahi internal iliak lenf nodlarında metastaz olabileceğini ortaya koymuştur.

Lenf nodu diseksiyonunun gerekliliği ile ilgili diğer dayanak ise bazı hastalarda terapötik yarar sağlayacağına dair özellikle kansere bağlı sağkalımı uzattığına dair bilimsel verilerin ortaya konmasıdır.

—Her lokalize prostat kanserli hastaya yapılmalı mıdır? Yapılmasının bir zararı var mıdır?

1987'den itibaren prostat kanseri tarama programları, PSA'nın devreye girmesi ve yaygın kullanımı sayesinde klinik lokalize prostat kanseri nedeniyle RRP yapılan olgularda saptanan pelvik lenf nodlarındaki invazyon prevalansını %20–40'lardan günümüzde %4–6'ya kadar düşürmüştür. Lenf nodu metastazının prognostik önemini yeri tartışılmaz, özellikle hastalığın uzak metastaza ilerlemesi için çok güçlü bir prognostik faktör olduğu açıkça ortaya konmuştur. Bununla birlikte bu kadar düşük lenf nodu metastaz olasılığından ve PLND sonrası gelişebilecek potansiyel komplikasyonlardan dolayı PLND'nin rolü ve yararı hala tartışma konusudur. Bu tartışmanın AUA 2009 Chicago'da SIU toplantısında bile sürdüğünü yakından izledim.

Oldukça yakın tarihli bir makalede düşük risk hastalıkta sınırlı PLND ile lenf nodu diseksiyonu yapmama arasında 10 yıllık biyokimyasal nüksüzlük arasında bir fark bulunmadığı ve bu grup hastalara PLND'nin katkısının olmadığı tam aksine PLND'ye bağlı komplikasyonlardan hastanın korunduğu savunulmuştur.

Farklı serilerde PLND'ye bağlı gelişen lenfotrofik, derin ven trombozu, hematoma, pulmoner ödem, üretral yaralanma ve obturator sinir yaralanması gibi komplikasyonlar %2 ile %51 arasında bildirilmiştir.

—Nasıl yapılmalıdır?

Anatomik çalışmalar prostat bezi lenfatiklerinin drenajının ilk önce periprostatik subkapsüler ağa ve buradan da olası 3 grup kanal yoluyla; (1) kranial glanddan çıkan kanal yoluyla eksternal iliak nodlara, (2) lateral kanaldan hipogastrik (internal iliak) nodlara, (3) posterior kanaldan lateral ve subaortik sakral nodlara olduğunu ortaya koymuştur.

Bugün 3 tip PLND tariflenmektedir. (1) Minimal (sınırlı) PLND: sadece obturator fossadaki lenf nodları (medialde mesane, lateralde eksternal iliak ven, inferiorde Cloquet nodu, süperiorde common iliak bifurkasyonu ve posteriorde obturator sinir ile sınırlanan alan), (2) Standart PLND: obturator fossadaki ve eksternal iliak arterdeki lenf nodları, (3) Genişletilmiş PLND: ureteri çaprazladığı iliak damara kadar tüm obturator fossa, eksternal, internal ve common iliak damarlar.

Standart PLND, genişletilmiş PLND ile kıyaslandığında %25–50 pozitif lenf nodlarını saptayamadığından güvenilir veya doğru bir eveleme prosedürü olarak kabul edilemez.

Genişletilmiş PLND ile çıkarılan ve incelenen lenf nodu sayısını hesaba katarak (LN sayısı > 20) oluşturulmuş ilk nomogramda lenf nodu invazyon olasılığının çıkan lenf nodu sayısı ile doğru orantılı olduğu ortaya konmuştur.

Briganti ve arkadaşları, 767 olguluk serilerinde genişletilmiş PLND'de komplikasyon oranını %19,2, sınırlı PLND'de %8,2 olarak bildirmişler ve özellikle lenfosel oluşumunda ve kalış süresinin uzunluğunda bu farkın ön plana çıktığı vurgulanmıştır. Diğer bir çalışmada ise PLND'ye bağlı gelişen komplikasyon oranının %10 olduğu ve genişletilmiş PLND'de sınırlı yapılarına göre 3 kat fazla görüldüğü belirtilmiştir. İki prosedür arasında komplikasyon oranları açısından bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Şimdi de sırayla soruları yanıtlayalım

—Laparoskopik PLND'nin iki endikasyonu vardır; (1) Laparoskopik Radikal prostatektomi yapılıyorsa, (2) klinik lokalize hastalık kabul edilip cerrahi değil de radyoterapi veya brakiterapi gibi diğer küratif tedaviler düşünülüyorsa. Gervasi ve arkadaşları PLND ve radyoterapi sonrası takip ettikleri hastalarda, 10 yılda metastatik hastalık gelişme riskini lenf nodu tutulumu olmayanlarda %31, olanlarda %83 olarak, 10 yılda prostat kanserine bağlı ölüm riskini lenf nodu tutulumu olmayanlarda %7, olanlarda %57 olarak bildirmişlerdir, ayrıca tutulan lenf nodu sayısının sağkalım ile olumsuz ilişkisini de ortaya koymuşlardır. Dolayısıyla, klinik evelemedeki hata payını düşünerek cerrahi uygulanmayan fakat diğer alternatif küratif

tedavilere sevk edilen klinik lokalize prostat kanserli olgularda hem doğru evreleme için hem de erken ya da geç adjuvan tedavi için düşünülebilir.

—Lenf nodlarından frozen istemem, öncelikle obturator fossadaki lenf nodunun negatif gelmesi internal iliak lenf nodlarının da negatif olacağı anlamına gelmiyor. Ayrıca ne kadar negatif lenf nodu çıkarılırsa, ya da ne kadar fazla mikro metastatik lenf nodu çıkarılırsa o kadar iyi sonuç alınacaktır.

—Bizim hastamız yüksek riskli bir hastalığa sahip olduğu için genişletilmiş PLND ilk ve tek seçeneğim olacaktır.

Kaynaklar

1. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996;48:428–432.
2. Wolf JS, Jr., Cher M, Dall'era M, et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol*. 1995;153:993–999.
3. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. Pre-operative staging of pelvic lymph-node in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med*. 2003;44:331–335.
4. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, et al. Multicenter radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with primary prostate cancer using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998;83:739–747.
5. Ponsky LE, Cherullo EE, Starkey R, et al. Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002;5:132–135.
6. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003;348:2491–2499.
7. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multiinstitutional update. *JAMA* 1997;147:1445–1451.
8. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843–848.
9. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A pre-operative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2003;170:1798–1803.
10. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, et al. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol*. 1998;159:2023–2029.
11. Haese A, Epstein JI, Hulland H, et al. Validation of biopsy based pathological algorithm for predicting lymph-node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95:1016–1021.
12. Weight CJ, Reuther AM, Gunn PW, et al. Limited Pelvic Lymph Node Dissection Does Not Improve Biochemical Relapse-Free Survival at 10 Years After Radical Prostatectomy in Patients with Low-Risk Prostate Cancer. *Urology*. 2008;71:141-145.

13. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2006;98:788–793.
14. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R: Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastasis. *J Urol*. 2002;167:1681–1686.
15. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: Long-term results. *J Urol*. 2004;172:2252–2255.
16. 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;28:555–565.
17. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: Impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004;172:1840–1844.
18. Joslyn SA, Konety BR: Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006;68:121–125.
19. Petros JA, Catalona WJ. Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1992;147:1574–1575.
20. Han MH, Partin AW, Pound CR, et al. Long term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomical radical retropubic prostatectomy: The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28:555–565.
21. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:145–148.
22. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50:1006–1013.
23. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: Anatomical and surgical considerations. *Br J Urol*. 1996;78:161–168.
24. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S: Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy *Eur Urol*. 2007;52:29–37.
25. Bhatta Dhar N, Burkhard FC, Studer UE. Role of lymphadenectomy in clinically organ-confined prostate cancer. *World J Urol*. 2007;25:39–44.
26. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: High incidence of lymph node metastases. *J Urol*. 2001;167:1681–1684
27. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol*. 2003;169:849–854
28. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989;142:332–366.
29. Ordon M and Nam RK. Lymph Node Assessment and Lymphadenectomy in Prostate Cancer. *J Surg Oncol*. 2009;99:215-224.

Soru 7: Ameliyat öncesi neoadjuvan hormonal tedavinin yeri var mı?

Yanıt 7:

Lupron Depot Neoadjuvan Prostat Kanseri Çalışma Grubu'nun araştırmasında, RP öncesi hastalara 3 ay leuprolid ve Flutamid (Maksimal Androjen Blokajı) verilmiş ve ADT kolunda pozitif cerrahi sınırdan anlamlı azalma olmasına rağmen, 5 yıllık DFS(hastaliksız sağkalım) oranlarında bir ilerleme sağlanmadığı bildirilmiştir.

RP öncesi neoadjuvan ADT'nin, Cochrane meta analizine göre genel sağkalımda ve progresyonsuz sağkalımda (PFS) anlamlı bir avantaj sağlamadığı, olası androjen duyarısız klonların varlığından dolayı, bu tip hastalarda neoadjuvan ADT tedavisinin kanser rekürrens oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, bu gün için hiçbir risk kategorisinde neoadjuvan ADT'nin yeri yoktur.

Kaynaklar

1. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol*. 2002;167:112–6.
2. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4): CD006019.
3. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):68–80.

Soru 8: Neoadjuvan kemoterapide dünyada ve yurdumuzda durum nedir?

Yanıt 8:

LNCaP prostat kanser hücrelerinin büyümesinin tek başına mitoxantron ile %32, tek başına docetaxel ile %34, ikisi birlikte kullanıldığında %56 oranında baskılandığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Son dönem çalışmalar yüksek riskli hastalarda monoterapinin, tam tümör eradikasyonu için yetersiz olduğunu ve tedavi sonrası sonuçların iyileşmesi için multimodal tedavinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Adjuvan hormonoterapi yaklaşımının sağkalımda avantaj sağlasa da, tümörün yok olmasını sağlamadığı, uzun süreli ADT'nin anlamlı morbidite ile sonuçlandığı ve yaşam kalitesini sağlık yönünden olumsuz etkilediği gerçeği neoadjuvan kemoterapiyi gündeme getirmiştir. Bu durum neoadjuvan anlamında ister tek ajan isterse hormonlar veya Estramustin ile kombinasyonunda onun değerlendirilmesine imkan tanımıştır. Yapılan çalışmalar %60'a yakın hastada %50'den

fazla PSA'da düşüş bildirirler de, anlamlı patolojik yanıt yok denecek kadar azdır. Ayrıca bu çalışmaların çoğu ADT veya Estramustin ile birlikte yapıldığından kemoterapinin patolojik veya PSA düşüşü üzerine katkısını saptamak oldukça zordur. İdeal tedavi rejimi hem androjen-duyarlı hem de androjen-duyarsız hücre popülasyonuna karşı etkili olmalı ve yine hem lokal hem de uzak yayılımı engelleyecek güçte olmalıdır. İki yeni tarihli çalışmada docetaxel bazlı neoadjuvan kemoterapi çalışmasında genel olarak kemoterapi rejiminin iyi tolere edildiği fakat anlamlı patolojik tam yanıtın olmadığı belirtilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi çalışmalarının küçük hasta popülasyonu ile oluşturulması, çalışmalarda farklı rejimlerin farklı doz ve sürelerde kullanılmış olması, BCR için farklı eşik değer alınması, yüksek risk sınıflamalarının farklı oluşu ve en önemlisi DSS ve OS için yorum yapmadaki yetersizliğinden dolayı bu konuda net bir sonuç cümlesi söyleyemiyoruz. Araştırma aşamasındaki bu çalışmaların uzun dönem sonuçlarını beklemekte yarar var.

Kaynaklar

- Ahmed S, Johnson CS, Rueger RM, et al. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) potentiates activity of mitoxantrone/dexamethasone in an androgen independent prostate cancer model. *J Urol.* 2002;168:756–761.
- Miyake H, Hara S, Arakawa S, et al. Optimal timing and dosage of chemotherapy as a combined treatment with androgen withdrawal in the human prostate LNCaP tumour model. *Br J Cancer.* 2001;84(6):859–863.
- Gleave ME, Miyake H, Goldie J, et al. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology.* 1999;54(Suppl 6A):36–46.
- Kraus LA, Samuel SK, Schmid SM, et al. The mechanism of action of docetaxel (Taxotere) in xenograft models is not limited to bcl-2 phosphorylation. *Invest New Drugs.* 2003;21:259–68.
- Stearns ME, Wang M. Taxol blocks processes essential for prostate tumor cell (PC-3 ML) invasion and metastases. *Cancer Res.* 1992;52:3776–3781.
- Hussain M, Smith DC, El-Rayes BF, Du W, Vaishampayan U, Fontana J et al. Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2003;61:774–780.
- Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology.* 2004 Jun;63(6):1138–1142.
- Febbo PG, Richie JP, George DJ, Manola J, Shankar S, Barnes AS et al: Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 15;11(14):5233–5240.

- Garzotto M, Myrthue A, Higano CS, Beer TM. Neoadjuvant mitoxantrone and docetaxel for high-risk localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2006 May-Jun;24(3):254–259.
- Friedman J, Dunn RL, Wood D, Vaishampayan U, Wu A, Bradley D et al. Neoadjuvant Docetaxel and Capecitabine in Patients with High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2008 Mar;179(3):911–916.

Soru 9:

- **Neoadjuvan hormonal tedavi ve radyoterapi bu hasta için düşünülebilir mi?**
- **Sadece hormonal tedaviyi bu hasta için uygun görür müsünüz?**

Yanıt 9:

Yüksek riskli (T3a veya GS:8–10 veya PSA > 20 ng/mL) prostat kanserinde NCCN 2009 kılavuzunda önerilen tedavilerden biri de aşağıdaki gibidir:

- Uzun dönem (2–3 yıl) neoadjuvan/eş-zamanlı/adjuvan ADT +
- Prostate 35–41 bölünmüş dozda 75–80 Gy RT (3D Conformal/IMRT) (seminal veziküle de tedavinin bir parçası olarak verilebilir) +
- Pelvik lenf nodlarına RT

Soru-5'e verdiğim yanıtta da değindiğim gibi, yüksek riskli prostat kanserinde ideal tedavinin karşılığını henüz hiç kimse bilmiyor. Hastanın hastalığının özelliğine, yaşına, beklentisine, genel sağlık durumuna göre ve hastayı tedavi alternatiflerinin olumlu ve olumsuz yanları hakkında bilgilendirdikten sonra hastayla birlikte verilecek bir karardır. Her ne kadar hormonoterapi kolunda evreleme sadece klinik verilere dayanılarak yapılsa da (RRP koluyla tam bir uyum veya randomizasyonu sağlamak mümkün değil) uzun dönem sonuçlarının RRP sonuçlarıyla aynı olduğu ifade edildi (Zietman AL, AUA 2009).

Lokal ileri evredeki hastalıktan, ko-morbidityden ya da yaştan dolayı küratif amaçlı lokal tedavinin mümkün olmadığı yeni tanı almış metastazsız prostat kanserli hastalar için ADT'nin en güçlü tedavi opsiyonu olduğu, bununla birlikte her hastanın, özellikle lokal ileri hastalıklı olanların sonuçta hastalıktan ölmeyecekleri, dahası zaman içinde ADT'nin yararının sınırlı kalacağı ve osteoporoz, anemi, metabolik sendrom ve kavrama yeteneğinde azalma gibi istenmeyen yan etkilerin de ortaya çıkabileceği ifade edilmiştir. Bu tip hastalarda, tanı anındaki PSA değerinin > 50 ng/mL olması durumunda erken ADT başlanmasının komplikasyonları geciktirdiği, önleyebildiği fakat sağkalım avantajı sağlamadığı, PSA ≤ 8 ise erken ADT tedavisinin gerekemeyeceği ve PSA 8–50 ise ilk 2 yıllık PSA-DT'nin gözlenmesi gerektiği eğer

PSA-DT < 12 ay ise ADT başlanması gerektiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, bizim hastamızda uzun dönem uygulanacak hormonoterapi bir seçenektir. Ama sadece hormonal tedavi kesinlikle doğru bir tercih değildir.

Kaynaklar

- Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:599–603.
- Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol.* 2004;22:4109–18.
- Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:3979–83.
- Salminen EK, Portin RI, Koskinen A, et al. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10:7575–82.
- Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T et al. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008 May;53(5):941–949.

Hastaya Ocak 2009 tarihinde radikal prostatektomi ve "genişletilmiş" lenf nodu diseksiyonu uygulandı (common iliaklar dahil). Patolojide Gleason skoru 4+3=7 adenokarsinom rapor edildi. Tümör büyük çapı 42 mm. idi. Periprostatik tümör invazyonu mevcut ve cerrahi sınır lateralde tek ve küçük bir alanda pozitif rapor edildi. Seminal veziküllerde invazyon saptanmadı. Lenf nodu metastazı saptanmadı.

Soru 10: Bu patoloji ile adjuvan tedavi önerir misiniz? Önerirseniz hangi tedavi ve ne zaman?

Yanıt 10: Patoloji sonucunda istenmeyen 4 özellik var (cerrahi sınır tek ve küçük bir odakta olmakla birlikte pozitif, Prostat dışına uzanım var, Gleason skoru 4+3, tümör çapı büyük)

—RRP sonrası pozitif cerrahi sınırın tedavisi tartışmalıdır.

- Opsiyonlar;
- 1- İzlem (BCR veya klinik relaps olursa salvage tedavi)
 - 2- Adjuvan RT
 - 3- Adjuvan ADT

RRP sonrası pozitif cerrahi sınırın biyokimyasal rekürrens için anlamlı bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar var. Epstein,

10 yıllık PFS oranlarını cerrahi sınırı pozitif olanlarda %54,9 ve negatif olanlarda %79,4 olarak bildirmiştir. Diğer bir çalışma ise cerrahi sınırı pozitif grupta 5 yıllık PFS oranını %86 olarak vermiştir.

Yaygın cerrahi sınır tutulumuna erken adjuvan RT verilmesinin yararlı olacağı bildirilmiştir.

Buna karşın cerrahi sınırı pozitif hastalarda uygun zamanda (RT öncesi PSA < 2ng/ml) ve uygun hastaya (PSA-DT > 10 ay) verilmesi halinde salvage RT'nin etkili olacağı ileri sürülmüştür. Yine son makaleyi destekleyen diğer bir çalışmada RRP sonrası cerrahi sınırı pozitif gelen olguların %19'unda biyokimyasal nüks görülmüş ve %81 oranında gereksiz RT verilmemesi için PSA nüksünün beklenilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

—RRP yapılan 1621 olguluk çalışmada, ECE'nin cerrahi sınırın pozitif ya da negatif olup olmamasına bakılmaksızın biyokimyasal rekürrens açısından aynı riski taşıdığı ileri sürülmüştür.

ECE'li hastalarda farklı tedavi alternatifleri (adjuvan RT, salvage RT, adjuvan ADT, salvage ADT) sunulmuştur, yapılan çalışmalarda yukarıda adı geçen tedavi opsiyonlarının hiçbirinde OS ve DSS anlamında birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir.

—Gleason pattern 4'ün SVI ile pozitif lenf nodu ile DNA ploidi ile ECE ile ve pozitif cerrahi sınır ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte primer Gleason patternin hastalık progresyonu ile ilişkisi gösterilememiştir.

Bu çalışmaların aksine, Gleason pattern 4 veya yüksek grade (Gleason pattern 4, 5) tümör yüzdesinin biyokimyasal rekürrens için bağımsız olarak anlamlı bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar da bildirilmiştir.

Diğer bir çalışmada, GS 4+3 tümöründe RRP sonrası rekürrens olduğunda PSA ikilenme zamanının (PSA-DT) daha kısa olduğu bildirilmiştir. PSA-DT'nin RRP ya da RT sonrası rekürrensli hastada 3 aydan kısa olmasının PC-SM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Primer Gleason pattern, Gleason skoru 7 olan prostat kanserli olgularda sağkalımın bağımsız bir prediktörü olduğu bulunmuş ve biyokimyasal nüksle, sistemik rekürrensle ve DSS ile ilişkisi ileri sürülmüştür.

—Prostat tümörünün en uzun çapının ölçümünün basit, ucuz ve PSA nüksünün prediktörü olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, bu hastada ECE varlığı ve cerrahi sınırın tek ve küçük bir odakta pozitif olması öncelikle olabilecek lokal nüksü akla

getirse de Gleason primer paternin 4 olması seyirin daha agresif ve sistemik olacağını düşündürmektedir. Tedavi kararını sistemik ya da lokal bir nüks mü olacağını tahmin edebilmek için erteler ve PSA yükseliş zamanını hatta ikilenme zamanını beklerim.

Kaynaklar

1. Wieder JA and Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1998;160: 299.
2. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am.* 1996;23: 651.
3. Paulson DF, Stone AR, Walther PJ, Tucker JA, And Cox EB. Radical prostatectomy: anatomical predictors of success or failure. *J Urol.* 1986;136: 1041.
4. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, Jr, Kane CJ, Terris MK, Elashoff D et al. Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH Database. *J Urol.* 2003;169: 2142.
5. Valicenti RK, Chervoneva I and Gomella LG. Importance of margin extent as a predictor of outcome after adjuvant radiotherapy for Gleason score 7 pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58: 1093.
6. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA.* 2004; 291: 1325.
7. Simon MA, Kim S and Soloway MS. Prostate Specific Antigen Recurrence Rates are Low After Radical Retropubic Prostatectomy and Positive Margins. *J Urol.* 2006 Jan; 175(1): 140–45.
8. Herman CM, Kattan MW, Ohori M, Scardino PT and Wheeler TM. Primary Gleason pattern as a predictor of disease progression in gleason score 7 prostate cancer: a multivariate analysis of 823 men treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 657.
9. Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ and Zincke H. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol.* 2001; 166: 1692.
10. Chan TY, Partin AW, Walsh PC and Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology.* 2000; 56: 823.
11. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, And Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA.* 1999; 281: 1395.
12. Han M, Snow PB, Epstein JI, Chan TY, Jones KA, Walsh PC, and Partin AW. A neural network predicts progression for men with Gleason score 3+4 versus 4+3 tumors after radical prostatectomy. *Urology.* 2000; 56: 994.
13. Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, Delprado W, Turner JJ, Golovsky D. et al. Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer.* 2003; 98: 2560.

14. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL et al. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology.* 2000; 56: 730.
15. Khoddami SM, Shariat SF, Lotan Y, Saboorian H, Mc-Connell JD, Sagalowsky AI. et al. Predictive value of primary Gleason pattern 4 in patients with Gleason score 7 tumours treated with radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004; 94: 42.
16. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D and Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1376.
17. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A, D'Amico AV. The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of prostate specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. *Cancer.* 1998; 83: 748–52.
18. Bottke M, Wiegel T. Prevention of local recurrence using adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: indications, results, and side effects. *Urologe A.* 2006; 45: 1251–4.
19. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005; 366: 572–8.

Soru 11: Hastanın izlemindeki PSA değerleri: Post-op 2. hafta: 2,02; 2. ay: 0,04; 3.ay: 0,12. Bu PSA seyri fikrinizi değiştirir mi?

Yanıt 11: Normal şartlarda lokal kütatifi tedavi sonrası yükselen PSA, her hasta için yüksek riski göstermez ve yükselen PSA nedeniyle tüm hastalara tedavi verilmesi hem gereksizdir hem de tedaviye bağlı toksisite riski demektir. Fakat bu hastanın zaten 4 adet risk faktörü vardı, bir de erken yükselen PSA eklendi, Bu tip hastalarda PSA-DT çok yardımcıdır, özellikle PSA-DT < 6 ay olan hastalar için sürekli veya aralıklı androjen blokajı düşünülmelidir. PSA-DT 6–12 ay olanlarda salvage RT, aralıklı ADT ya da 150 mg bicalutamid önerilebilir. Son olarak, PSA-DT > 12 ay olanlarda salvage RT daha akılcı bir yaklaşımdır.

Kaynak

1. Thompson IM, Carroll PR and Carducci MA. Recommendations for Defining and Treating High Risk Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2006 Dec; 176(6 Pt 2): S6-S10.