

ÜRÖNKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜRÖNKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Haziran / June

2015

Cilt/Volume

14(2)



Nefron Koruyucu Cerrahi Yapılan Şeffaf Hücre Dışı Renal Hücreli Karsinom Olgularında Sağkalım ve Sağkalımı Öngören Faktörler

Survival and the Factors of Predict Survival in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma Cases Which Have Been Undergone Nephron Sparing Surgery

Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Evren Süer, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Sümer Baltacı, Dr. Yaşar Bedük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Seçilmiş Renal Hücreli Karsinom (RHK) olgularında nefron koruyucu cerrahi radikal nefrektomiye benzer uzun dönem onkolojik sonuçlara sahiptir. Histolojik alttip böbrek tümörlü olgularda prognozu etkileyen başlıca faktörlerden biridir. Bu çalışmada patolojisi şeffaf hücreli olmayan RHK olgularında nefron koruyucu cerrahi sonrası kansere özgü sağkalım ve bu sağkalımı öngören faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1998-Şubat 2014 tarihleri arasında böbrek tümörü ön tanısıyla nefron koruyucu cerrahi yapılan ve patoloji sonuçları şeffaf hücre dışı renal hücreli karsinom olan 2010 TNM sınıflamasına göre pT1-3N0M0 evreli toplamda 50 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar patolojik T evresi, Fuhrmann derecesi, tümör boyutu, lokal nüks, cerrahi sınır pozitifliği, mikrovasküler invazyon ve metastatik progresyon açısından değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalarda 5 yıllık genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %92 olarak belirlendi. Papiller tip renal hücreli karsinom ve papiller olmayan RHK olarak iki gruba ayrıldığında 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %78 olarak belirlendi (p=0,158). Fuhrmann derecesine göre hastalar grade 1-2 ve 3-4 olmak üzere iki gruba ayrıldığında 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları grade 1-2 grubunda %100, grade 3-4 grubunda ise %54 olarak belirlendi (p=0,002). Kansere özgü sağkalımı belirleme açısından tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak Fuhrmann derece, mikrovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği ve lokal rekürrens anlamlı idi. Çok değişkenli analizlerde ise sağkalımı belirleme açısından sadece Fuhrmann derece istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,014, HR: 5,58, %95 CI: 1,425-21,845).

Sonuç: Şeffaf hücreli olmayan RHK olgularda histolojik alttip ne olursa olsun nefron koruyucu cerrahi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Nefron koruyucu cerrahinin sonuçlarını değerlendirebilmek için prospektif ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fuhrmann derecesi, kansere özgü sağkalım, renal hücreli kanser, nefron koruyucu cerrahi

Summary

Objective: In some selected Renal Cell Carcinoma (RCC) cases long-term oncologic outcomes of nephron sparing surgery and radical nephrectomy are similar. In renal tumor cases, one of the main factors affecting the prognosis is histological subtype. In this study, we aimed to determine the factors that predict cancer specific survival in pathologically non-clear cell RCC cases after nephron sparing surgery.

Materials and Methods: Data of 50 patients undergoing nephron sparing surgery for non-clear cell renal cell carcinoma and pathological T1-3N0M0 stage (according to 2010 TNM classification) between January 1998 and February 2014 was investigated retrospectively. All patients were evaluated for pathological T stage, Fuhrmann grade, tumor size, local recurrence, positive surgical border, microvascular invasion and metastatic progression.

Results: For all patients, overall survival and cancer specific survival rates were 90% and 92%, respectively. Five years of cancer specific survival rate for papillar and non-papillar RCC groups were 92% and 78%, respectively (p=0.158). When the patients were separated into two groups according to Fuhrmann grade, 5 years cancer specific survival rate for grade 1-2 and grade 3-4 groups were 100% and 54%, respectively (p=0.002). In univariate analysis for cancer specific survival predicting, Fuhrmann grade, microvascular invasion, positive surgical border and local recurrence were statistically significant. However, in multivariate analysis, only Fuhrmann grade was statistically significant (p=0.014, HR: 5.58, %95 CI: 1.425-21.845).

Conclusion: In non-clear cell RCC cases whatever the subtype is successful results have been taken with nephron sparing surgery. To evaluate the results of nephron sparing surgery, there is a need for studies which are prospective and have larger patient population.

Key Words: Cancer specific survival, Fuhrmann grade, renal cell carcinoma, nephron sparing surgery

Giriş

Renal Hücreli Karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur ve tüm dünyadaki insidansı 5,8/100000 iken mortalite oranı 1,4/100000'dir (1,2). RHK'da tümörün prognozunu belirlemede tümör evresi ve derecesinin yanında histolojik tipin de önemli olduğu bilinmektedir (3,4). Son yıllarda seçilmiş olgularda (7 cm'den küçük, periferik tümörlerde, soliter böbrekli ve bilateral böbrek tümör olgularında) benzer uzun dönem onkolojik sonuçlar elde edilmesi, böbrek fonksiyonlarını koruma bakımından radikal nefrektomi yerini Nefron Koruyucu Cerrahi'ye (NKC) bırakmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflamasına göre böbrek tümörleri geniş bir histolojik yelpaze oluşturmaktadır. Erişkin dönemdeki malign böbrek kitlelerinin büyük kısmını şeffaf hücreli (%80-90), papiller (%10-15) ve kromofob (%5) tip RHK oluşturmaktadır. Tüm RHK tipleri değerlendirildiğinde tümör evresi ve Fuhrmann derecesi arttıkça prognoz kötüleşir. RHK'lar histolojik tipe göre değerlendirildiğinde şeffaf hücreli histolojik tipin papiller ve kromofob tipe göre daha kötü prognozlu olduğu, 5 ve 10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranlarının şeffaf hücreli tipte daha düşük olduğu bilinmektedir (3).

Bu çalışmada NKC yapılan patolojisi şeffaf hücreli olmayan RHK olguların Kanser Özgü Sağkalım (KÖS) oranını ve bu oranı öngören faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1998-Şubat 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi, Üroloji kliniğinde RHK ön tanısıyla NKC yapılan ve patoloji sonuçları RHK olan 2010 TNM sınıflamasına göre pT1-3N0M0 evreli hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Patoloji sonucu şeffaf hücreli RHK gelen olgular çalışma dışında bırakıldı. Toplamda 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin yanısıra patolojik T evresi, Fuhrmann derecesi, tümör boyutu, lokal nüks, cerrahi sınır pozitifliği, Mikrovasküler İnvazyon (MVI) ve metastatik progresyon açısından da değerlendirildi.

Tüm olgular Avrupa Üroloji Birliği RHK kılavuzlarında önerildiği gibi onkolojik takibe alındı. KÖS oranlarını belirlemek için olgular gruplara ayrıldı. Tüm değerlendirmeler için Chi-square testi, sağkalım oranlarını belirlemek için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Elli hastanın 35'i erkek (%70) 15'i (%30) kadındı. Hastaların ortalama takip süresi 36 ay (min 2-maks 204 ay), ortalama yaş ise 59 (min 15-maks 81) idi. Hastaların %68'inin tanı anında asemptomatik olup ortalama tümör boyutu 3,6 cm (1-7 cm) idi. Hastaların patolojik T evre, Fuhrmann grade, MVI, lokal nüks, cerrahi sınır pozitifliği ve histolojik alt tip gibi özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Tüm hastalarda 5 yıllık Genel Sağkalım (GS) ve KÖS oranları sırasıyla %90 ve %92 olarak belirlendi. Histolojik alt tipe göre hastalar papiller tip RHK ve papiller olmayan (Multiloküler kistik, Kromofob, Sarkomatoid karsinom ve Sınıflandırılmayan) RHK'lar olarak iki gruba ayrıldığında 5 yıllık KÖS oranları papiller RHK grubunda %92, papiller olmayan RHK grubunda ise %78 olarak belirlendi (p=0,158), (Şekil 1). Fuhrmann derecesine göre

hastalar grade 1-2 ve 3-4 olmak üzere iki gruba ayrıldığında 5 yıllık KÖS oranları grade 1-2 grubunda %100, grade 3-4 grubunda ise %54 olarak belirlendi (p=0,002, %95 CI 1,105-3,114). MVI'si olan 11 hasta ile MVI'si olmayan 39 hasta karşılaştırıldığında 5 yıllık KÖS oranları MVI olan grupta %61, MVI olmayan grupta ise %94 olarak belirlendi (p=0,004, %95 CI 3,531-8,141). Takiplerde hastaların birinde (%2) cerrahi sınır pozitifliği, ikisinde (%4) lokal rekürrens izlendi. Cerrahi sınır pozitifliği görülen hastaya ek tedavi uygulanmadı ve bu hastanın sonraki takiplerinde lokal rekürrens veya metastatik progresyon izlenmedi. Lokal rekürrens gelişen iki hastanın sonraki takiplerinde birinde üçüncü ay diğer hastanın ise yedinci ayda metastatik progresyon olduğu görüldü. KÖS'ü belirleme açısından tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak Fuhrmann derecesi, MVI, cerrahi sınır pozitifliği ve lokal rekürrens anlamlı idi. Çok değişkenli analizlerde ise sağkalımı belirleme açısından sadece Fuhrmann derecesinin istatistiksel olarak anlamlı (p=0,014, HR: 5,58, %95 CI: 1,425-21,845) olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 1. Açık parsiyel nefrektomi yapılan şeffaf hücreli olmayan renal hücreli karsinom olgularının özellikleri

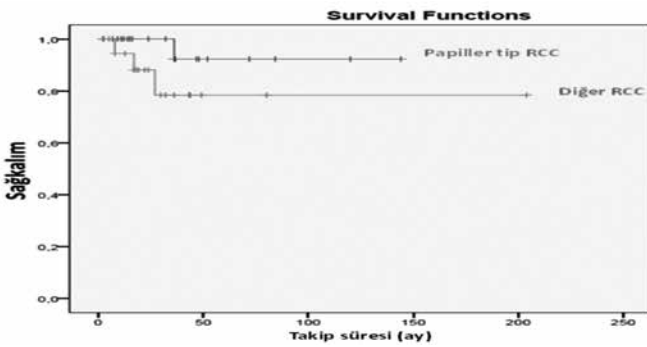
Özellikler	Sayı (%)
Yaş	59 (15-81)
Takip süresi (ay)	36 (2-204)
Cinsiyet Erkek Kadın	35 (%70) 15 (%30)
Tanı anında semptom varlığı Asemptomatik Semptomatik	36 (%68) 14 (%32)
Patolojik evre T1a T1b T2a T3a	37 (%74) 5 (%10) 2 (%4) 6 (%12)
Histolojik alttip Papiller, tip 1 Papiller, tip 2 Multiloküler kistik Kromofob Sarkomatoid karsinom Sınıflandırılmayan	21 (%42) 7 (%14) 6 (%12) 9 (%18) 6 (%12) 1 (%2)
Fuhrmann grade 1 2 3 4	18 (%36) 20 (%40) 8 (%16) 4 (%8)
MVI Var Yok	11 (%22) 39 (%78)
Cerrahi sınır pozitifliği Var Yok	1 (%2) 49 (%98)
Lokal rekürrens Var Yok	2 (%4) 48 (%96)
Metastatik progresyon Var Yok	2 (%4) 48 (%96)

MVI: Mikrovasküler invazyon

Tablo 2. Beş yıllık kansere özgü sağkalımı gösteren tek ve çok değişkenli analizler

	Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz		
	p değeri	p değeri	HR	Rölatif risk oranı %95 CI
Fuhrman derece	*0,002	*0,014	5,58	1,425-21,845
MVI	*0,004			
Pozitif cerrahi sınır	*0,004			
Lokal rekürrens	*0,044			

HR: Hazard ratio, MVI: Mikrovasküler invazyon
*istatistiksel olarak anlamlı



Resim 1. Papiller tip renal hücreli karsinom ve papiller olmayan RHK hasta gruplarının 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları

Tartışma

Başlangıçta NKC sadece soliter böbrekte tümör, bilateral böbrek tümörü ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda uygulanmaktaydı. Günümüzde RN'ye benzer onkolojik sonuçlar elde edilmesiyle diğer böbreği normal olan olgularda küçük ve periferde yerleşmiş tümörlerde NKC elektif olarak yapılmaktadır (5,6,7,8).

Renal neoplaziler geniş bir spektrum içerisinde bulunmaktadır. RHK'larda anatomik, histolojik, klinik ve moleküler prognostik faktörler belirlenmiştir. Histolojik faktörlere Fuhrmann derecesi, histolojik alttip, sarkomatoid değişiklik, MVI, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonu gibi faktörler dahildir. WHO sınıflamasına göre şeffaf hücreli (%80-90), Papiller (%10-15) ve Kromofob (%4-5) tip olmak üzere üç ana RHK alttipi mevcuttur (9). Tek değişkenli analizlere göre Papiller ve Kromofob RHK'nın şeffaf hücreli RHK'ya göre daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (10,11).

Çalışmaya açık NKC yapılmış ve patolojisi şeffaf hücreli olmayan RHK 50 hasta dahil edildi. Çalışmamızda 5 yıllık KÖS oranı %92, GS oranı ise %90 idi. Bu oran daha önceki çalışmalarda sunulan oranlar ile benzerdi (5,6,7,8,9). Papiller tip RHK ve diğer tümörler karşılaştırıldığında ise 5 yıllık KÖS oranları sırasıyla %92 ve %78 bulundu. Önceki çalışmalarda bilindiği üzere RHK'nın 3 ana tipi karşılaştırıldığında şeffaf hücreli tipin Papillere, Papiller

tip RHK'nın ise Kromofob tip RHK'ya göre daha kötü prognozlu ve 5-10 yıllık KÖS oranlarının daha az olduğu bildirilmiştir (3,6,7). Chevilleve ark. yaptığı 2385 RHK hastasının dahil edildiği çalışmada şeffaf hücreli, Papiller ve Kromofob RHK olguları 5 yıllık KÖS açısından karşılaştırılmış ve KÖS oranları şeffaf hücreli RHK olgularında %68,9, Papiller RHK olgularında %87,4 ve Kromofob RHK olgularında ise %86,7 olarak bulunmuştur. Şeffaf hücreli RHK olgularının KÖS oranları diğer histolojik alttip tümörlerdeki KÖS oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,001$) olduğu raporlanmıştır (10). Öte yandan, aynı çalışmada Papiller tip RHK ile Kromofob tip RHK arasında sağkalım açısından anlamlı bir farkın olmadığı da belirtilmiştir ($p = 0,918$). Leibovich ve ark. yaptığı ve 2466 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada, metastazsız sağkalım ve KÖS oranlarının diğer iki histolojik alt tip ile karşılaştırıldığında şeffaf hücreli RHK grubunda daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, Kromofob ve Papiller RHK grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise anlamlı farkın olmadığını ve şeffaf hücreli alttipin kansere özgü ölüm (HR: 1,77, 95 % CI: 1,38-2,26) ve metastaz oranını (HR: 2,76, 95 % CI: 2,05-3,73) değerlendirmek için prediktif faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise Papiller tip RHK'nın şeffaf hücreli dışındaki diğer RHK tipleri grubuna göre daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olmasına rağmen (sırasıyla %92, %78) bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p = 0,158$). Bir başka açıdan değerlendirecek olursak Papiller tip RHK'nın karşılaştırıldığı grupta Papiller tipe göre daha iyi prognozlu olduğu bilinen Kromofob ve Multiloküler kistik RHK olgularının yanısıra Sarkomatoid RHK (6 olgu) ve Sınıflandırılmamış RHK (1 olgu) olgularının da bu gruba dahil edilmesinden dolayı KÖS oranının Papiller tip RHK grubuna göre daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Literatürde papiller tip 1 ve tip 2 RHK'lı olguları (12,13) ve Papiller RHK ile şeffaf hücreli RHK olgularını karşılaştıran birçok çalışma olmasına rağmen Papiller RHK ile diğer histolojik alttip RHK olgularını karşılaştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Bununla birlikte Şeffaf hücreli olmayan RHK olgularında açık NKC yapılan hastaların uzun dönem sağkalım sonuçları hakkındaki bilgiler net değildir.

Çalışmamızda sağkalımı belirleme açısından tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olduğu görülen Fuhrmann derecesi ve MVI'nin çok değişkenli analizlerde ise anlamsız olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda birçok kısıtlayıcı etken bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının göreceli olarak az olması bunların başında sayılabilir.

Sonuç olarak, Şeffaf hücreli RHK olmayan hastalarda histolojik alttip ne olursa olsun NKC ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu histolojik alttipilerin her birinde NKC sonuçlarını değerlendirebilmek için prospektif ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Alınmadı.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen her hastadan yazılı onam alındı.

Konsept: Nurullah Hamidi

Dizayn: Sümer Baltacı, Yaşar Bedük

Veri Toplama veya İşleme: Evren Süer, Mehmet İlker Gökçe

Analiz veya Yorumlama: Yaşar Bedük

Literatür Arama: Nurullah Hamidi, Mehmet İlker Gökçe

Yazan: Nurullah Hamidi, Sümer Baltacı

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:2353-2358.
3. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183:1309-1315.
4. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012;188:391-397.
5. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995;45:34-40.
6. Lerner SE, Havkins CA, Blute ML, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996;155:1868-1873.
7. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171:2181-5, quiz 2435.
8. Novick AC, Derweesh I. Open partial nephrectomy for renal tumors: current status. *BJU Int.* 2005;95 Suppl 2:35-40.
9. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398-406.
10. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612-624.
11. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23:2763-2771.
12. Mejean A, Hopirtean V, Bazin JP, et al. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. *J Urol* 2003;170:764-767.
13. Waldert M, Haitel A, Marberger M, et al. Comparison of type I and II papillary renal cell carcinoma (RHK) and clear cell RHK. *BJU Int* 2008;102:1381-1384.



Total Prostat Spesifik Antijen <10 ng/mL Olan Hastalarda Prostat Kanseri Teşhisinde Prostat Spesifik Antijen Dansitesi Daha mı Önemlidir?

Is Prostate Specific Antigen Density more Important than in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with a Total Prostate Specific Antigen Value <10 ng/mL?

Dr. Soner Çoban¹, Dr. Muhammet Güzelsoy¹, Dr. Ali Rıza Türkoğlu¹, Dr. Ünal Kurtoğlu², Dr. Dursun Ünal¹,
Dr. Noyan Can Akdur³, Dr. Sedat Öner¹, Dr. Murat Demirbaş¹

¹Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

²Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği nedeniyle transrektal prostat iğne biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları olan Benign Prostat Hiperplazi (BPH), BPH+Kronik Prostatit ve Prostat Kanseri (PCa) grupları arasında PSA, PSA dansitesi ve prostat volümleri arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ve Aralık 2013 tarihleri arasında alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve prostat iğne biyopsisi yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi ve toplam 504 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, serbest PSA, total PSA, serbest/total PSA oranları, prostat volümleri, PSA dansiteleri ve patoloji sonuçları incelendi. Hastalar patoloji sonuçlarına göre BPH, BPH+Kronik Prostatit, PCa olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta 309 (%61,3) hasta BPH, 2. grupta 104 (%20,6) hasta BPH+kronik prostatit, 3. grupta 91 (%18,1) hasta ise PCa mevcuttu. PSA>10 ng/mL olan, atipik küçük asiner proliferasyon, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Grupların serum total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranları, yaş, prostat volümleri ve PSA dansiteleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaş, total PSA, serbest PSA ve prostat volümleri, free/total PSA ve PSA dansitesi sırasıyla şu şekildeydi (62,71±7,72 yaş (40-79), 6,30±2,27 ng/mL; 1,65±0,69 ng/mL; 61,22±29,09 mL; 0,23±0,10; 0,12±0,06). Her üç grupta yaşlar benzerdi. Prostat volümleri ve PSA dansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken (p<0,001, p=0,01), yaş, total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,1, p=0,34, p=0,58, p=0,31).

Summary

Objective: To retrospectively investigate the prostate specific antigen (PSA) level, PSA density and prostate volume in benign prostate hyperplasia (BPH), BPH+Chronic Prostatitis and Prostate Adenocarcinoma (PCa) patients undergoing transrectal prostate needle biopsy due to increased PSA values.

Materials and Methods: The records of the patients who presented to Şevket Yılmaz Education and Research Hospital's Urology outpatients between January 2011 and December 2013 with lower urinary system symptoms and underwent prostate needle biopsy were reviewed and a total of 504 patients included in the study. The age, free PSA, total PSA, free/total PSA ratio, prostate volume, PSA density and pathology result were evaluated for each patient. The patients were divided into 3 groups as BPH, BPH + Chronic Prostatitis, and PCa. There were 309 (61.3%), 104 (20.6%) and 91 (18.1%) patients in the three groups respectively. Patients in whom PSA levels were >10 ng/mL and in whom small atypical acinar proliferation and high grade prostatic intraepithelial neoplasia were present were excluded. The relation between serum total PSA, free PSA, free/total PSA ratio, age, prostate volume and PSA density of the groups were evaluated.

Results: The mean values for age, total PSA, free PSA, prostate volume, free/total PSA and PSA density were respectively as follows: 62.71±7.72 (range 40-79) years, 6.30±2.27 ng/mL; 1.65±0.69 ng/mL; 61.22±29.09 mL; 0.23±0.10; 0.12±0.06. The ages were similar in the three groups. There was a statistically significant difference between the groups for prostate volume and PSA density (p<0.001, p=0.01) while there were no significant differences for age, total PSA, free PSA and free/total PSA ratio (p=0.1, p=0.34, p=0.58, p=0.31 respectively).

Özet

Sonuç: Aynı yaş grubunda BPH, Kronik Prostatit ve PCa'sı olan hastaların prostat volümleri ve PSA dansitesi arasında belirgin fark saptanmıştır. Bu nedenle PSA<10 ng/mL olan hastalar da PSA dansitelerinin daha aktif kullanılarak gereksiz biyopsilerin önlenilebileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Prostat Spesifik Antijen (PSA), PSA dansitesi, prostat volümü, transrektal prostat iğne biyopsisi

Giriş

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), Kronik Prostatit (KP) ve Prostat Kanseri (PCa) terimleri histolojik tanımları ifade etmekle birlikte meydana getirdikleri prostat volüm artışı idrar yaparken zorlanma, sık idrara gitme, dizüri, noktüri gibi depolama ve boşaltım semptomlarına neden olarak erkeklerde büyük oranda hastaneye başvuru sebebinin oluşturmaktadırlar. Bu hastalıkları birbirinden ayırmak için en kesin yöntem patolojik tanı olmasına rağmen hangi hastaya biyopsi yapılacağına karar vermek, bu kararı verirken gereksiz biyopsi ve komplikasyonlarından kaçınmak önemlidir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) ilk olarak Wang ve ark. tarafından bulunmuş ve prostata özgü bir protein olması nedeniyle BPH ile PCa ayırımı için klinik kullanımı zamanla artmıştır (1). Buna rağmen PSA kansere spesifik olmadığı için sadece PSA yüksekliği ile biyopsi kararı vermek doğru değildir. Bu nedenle artmış PSA değerlerine sahip hastalarda prostat kanseri ile prostatın selim hastalarının ayrı tanımasında PSA'nın tanı değerini artırmak amacıyla çeşitli metodlar ileri sürülmüştür. Bunlar hastanın yaşı, Parmakla Rektal Muayene (PRM), prostat volümü, PSA Dansitesi (PSAD), serbest/total PSA (f/tPSA) oranlarıdır (2).

Kronik prostatit prevalansı 50 yaş altı erkeklerde %11,5 ve 50 yaş üzerinde %8,5 olarak tespit edilmiş (3). KP tanısı PSA yüksekliği ile başvuran hastalarda BPH ve PCa'dan sonraki en fazla histolojik tanıdır (4).

PCa tanısında en önemli tümör markeri PSA'dır. PSA'nın tanı alanındaki etkileyici sonuçlarına rağmen gereksiz yere yapılan biyopsi sayısının azımsanamayacak kadar çok olduğu bir gerçektir.

Bizde bu çalışmada retrospektif olarak biyopsi yapılan hastaların histopatolojik tanılarından yola çıkarak serum tPSA, fPSA, f/tPSA, PSAD ve prostat volümleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve PSA'nın tanı alanındaki etkinliğini arttırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında, alt üriner sistem yakınmalarıyla, Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve Transrektal İğne Biyopsisi (TRIB) yapılan 1556 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, tPSA, fPSA, prostat volümleri ve patoloji sonuçları değerlendirildi. PSA düzeyi (2,5-10 ng/mL) arasında olan ve/veya normal olmayan parmak ile rektal inceleme bulgusu nedeniyle 10 kadran transrektal prostat iğne biyopsi (TRIB) yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. TRIB sonucu atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) olan hastalar, 5- α redüktaz inhibitörü veya

Summary

Conclusion: There was a significant difference for prostate volume and PSA density values between the BPH, Chronic Prostatitis and PCa groups of similar age. We therefore concluded that unnecessary biopsies might be prevented by using the PSA density value more actively in patients with a PSA value <10 ng/mL.

Key Words: Prostate Specific Antigen (PSA), PSA density, prostate volume, transrectal prostate needle biopsy

fitoterapötik ilaç alanlar ve transuretral cerrahi girişim yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca aktif idrar yolu enfeksiyonu, son 15 günlük süre içerisinde üretral kateterizasyon uygulanan, bağışıklık sistemini baskılayan medikal tedavi alan, antikoagülan tedavisi alan, PSA>10ng/mL olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 504 hasta çalışma kapsamına alındı.

Hastaların prostat volümleri Transrektal Ultrason (TRUS) ile prostatın 3 boyutu ölçülerek elipsoid formülle hesaplandı (Prostat volüm=yükseklik x genişlik x uzunluk x 0,52). Serum PSA düzeyleri ise Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay (CMLA) metoduyla ölçüldü.

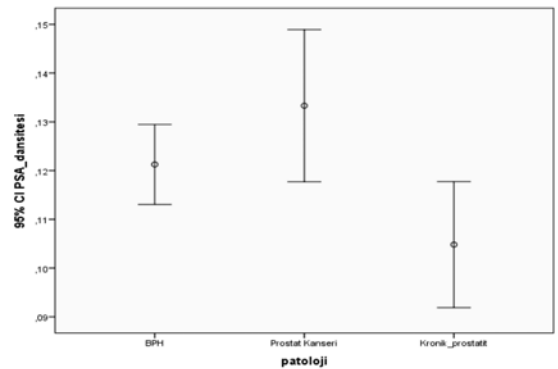
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık) ve analitik (Kolmogorow-Smirnow testi) kullanılarak incelendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Hastaların yaşları normal dağılım gösterdiğinden her üç grup arasındaki farklılıklar One-way ANOVA testi ile incelendi. fPSA, total PSA, prostat volümü, f/tPSA oranı ve PSAD'si normal dağılıma uymadığından gruplar arası karşılaştırmalar non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. P<0,05 olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastalar patoloji sonuçlarına göre BPH, BPH+KP ve PCa olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta 309 (%61,3) hasta BPH, 2. grupta 104 (%20,6) hasta BPH+ KP, 3. grupta 91 (%18,1) hasta ise PCa mevcuttu (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaş, tPSA, fPSA, prostat volümleri, f/tPSA ve PSAD sırasıyla şu şekildeydi (62,71 \pm 7,72 yıl (40-79), 6,30 \pm 2,27 ng/mL; 1,65 \pm 0,69 ng/mL;



Şekil 1. Üç grubun prostat spesifik antijen dansitesi diagramı

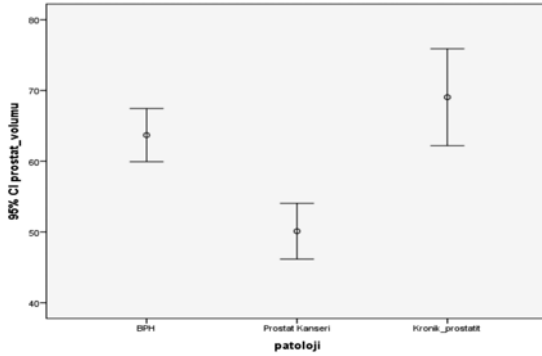
61,22±29,09 mL; 0,23±0,10; 0,12±0,06). Her üç grupta yaşlar benzerdi (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen her 3 gruptaki hastaların yaş (p=0,1), fPSA (p=0,58), tPSA (p=0,34), ve f/tPSA oranları (p=0,31) arasında fark yok iken prostat volümleri (p<0,001) ve PSAD (p=0,01) arasında anlamlı farklılık izlendi (Tablo 1). PCa'lı hasta grubunda PSAD (Şekil 1) diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Prostat volümü ise PCa'lı (Şekil 2) hasta grubunda anlamlı derecede düşüktü.

Tartışma

Benign Prostat Hiperplazi terimi prostat bezi içinde stromal-glanduler hiperplazi gelişmesi durumunun histolojik olarak tanımıdır. Dünya genelinde 60-70 yaşlarında %55 histolojik BPH görülürken, 85 yaşında bu oran %90'lardaydı (5). BPH'nin etiyojisi tam açıklanamamıştır. Fakat seks hormonları, androjenler ve östrojenlerin BPH gelişiminde önemli rol oynadığı görülmektedir (6).

Prostatit, tüm yaş ve etnik orijindeki erkeklerin %10-14'ünü etkileyen bir hastalıktır (7,8). Ayrıca 50 yaşın altındaki en sık ürolojik tanıdır ve yılda yaklaşık 2 milyon muayene başvurusuna sebep olmaktadır (9). Kronik prostatitte histolojik bulgular nonspesifiktir. Enflamatuvar reaksiyon akut prostatite göre daha fokal ve daha az yoğunudur. Ek olarak asiniler çevresinde, içinde ve stromada



Şekil 2. Üç grubun prostat volümü diagramı

plazma hücreleri, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu tipiktir (10). Bizim çalışmamızda histolojik olarak PCa tanısı olmamasına rağmen hem BPH hemde BPH+KP hasta grubunda serum PSA ve prostat volümü düzeyini yüksek tespit ettik. Her iki hasta grubunda yüksek serum PSA düzeyleri, sayıca artan asinus epitel hücrelerinin fazla PSA üretmesi ve fizyolojik bariyerin yıkılmasıyla ilişkili olabilir. Yine bizim çalışmamıza paralel olarak prostat kanseri bulunmayan hastalardaki PSA yüksekliğinde en önemli etkenlerin prostatın volümü artışı ve inflamasyonu olduğu bildirilmiştir (11). Öte taraftan kronik prostatitli hasta grubunda görülen serum PSA düzeylerindeki yükselme inflamatuvar süreçle birlikte glandüler hücreler tarafından PSA üretiminin artması fizyolojik bariyerin yıkılması ve vasküler permeabilite artışıyla açıklanabileceği düşünüldü. Ayrıca BPH ve KP+BPH grupların da f/tPSA oranı bakıldığında sırasıyla 0,23, 0,23 olarak; PSAD ise 0,12, 0,10 olarak tespit ettik. Bu da literatürle uyumluydu. Prostat kanseri ABD'de genel olarak erkeklerde, Avrupa'da ise yaşlı erkeklerde en sık görülen kanser türüdür (12,13). Erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (12). Prostat kanseri tanısında TRUS eşliğinde biyopsi altın standart olarak kabul edilmekte olup, güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (14). Her ne kadar altın standart olsada hastanın tolere etmesindeki sıkıntılar, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlar nedeniyle gereksiz biyopsiden kaçınılmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle gereksiz biyopsilerden kaçınmak için çeşitli araştırmacı gruplar tarafından öngörü nomogramları geliştirilmiştir. Bu nomogramlar oluşturulurken, yaş, ırk, aile öyküsü, PRM, PSA, PSAD ve TRUS bulguları gibi değişkenler temel alınmaktadır (15,16).

Çalışmamızdaki tüm hastaların PSA değerleri 2,5-10 ng/ml arasındadır ve prostat kanseri oranımız %18,1 olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında tPSA değerinin her zaman BPH, PCa ayırımı için yeterli olmadığı görülmektedir (17). Bizim verilerimiz de bu sonucu desteklemektedir.

Parmakla rektal muayenede şüpheli bulguları olan hastalarda biyopsi uygulanırken muayene bulguları şüpheli olmayan fakat PSA değeri 10 ng/mL üzerinde olan hastalarda prostat kanseri saptama olasılığı %50'ye yakındır (18). Fakat PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan ve PRM'sinde şüpheli bulguları olmayan

Tablo 1. Grupların yaş, free prostat spesifik antijen, toplam PSA, prostat volümü, f/tPSA, prostat spesifik antijen dansitesi ve patoloji sonuçlarına ait verilerin istatistiksel analiz sonuçları

	BPH	Prostat Kanseri	Kronik Prostatit	p değeri
Yaş	62,17±7,58	64,01±8,04	63,19±7,73	0,1
Free PSA	1,38±0,73	1,23±0,59	1,37±0,63	0,58
Toplam PSA	6,42±2,24	6,03±2,51	6,19±2,13	0,34
Prostat Volümü	63,69±30,84	45,73±10,41	69,05±30,76	<0,001
Free/Toplam PSA	0,23±0,11	0,21±0,08	0,23±0,10	0,31
PSA Dansitesi	0,12±0,06	0,13±0,06	0,10±0,05	0,01
Patoloji sonuçları	309 (61,3)	91 (18,1)	104 (20,6)	

PSA: Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi, BPH: Benign prostat hiperplazisi

hastalarda prostat kanseri belirleme oranını arttırmak ile gereksiz biyopsi oranını azaltmak arasında bir ikilem oluşmaktadır. Serbest PSA oranı, PSA düzeyi 4-10 ng/mL'de, biyopsi kararını vermede yardımcı olurken gereksiz biyopsi oranını azaltmayı sağlamayı amaçlamaktadır (19,20). f/tPSA oranı PSA ölçümünün özgüllüğünü arttırabilir ve benign-malign prostat hastalıkları ayırımında yardımcı olabilir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının da f/tPSA oranı eşik değeri arttırıldığına daha fazla prostat kanseri olgusu yakalanırken daha fazla sayıda gereksiz biyopsi yapılmaktadır (18). Bunun tersi olarak eşik değeri azaltıldığında ise gereksiz biyopsi oranı azaltılırken daha az sayıda prostat kanseri saptanabilmektedir (18). Buna paralel olarak Catalona ve ark. tarafından yapılan 773 hastalık çalışma sonucunda PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda eşik değeri %25 olarak alınan serbest PSA oranı ile kanserlerin %95'i saptanırken gereksiz biyopsi oranı %20 azaltılabilmektedir (21). Bizim çalışmamız da PCa grubunda f/tPSA oranı 0,21 olarak saptandı. Bu değer tPSA oranının 10ng/mL altında olduğumuzdan dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Eğer tPSA<0,20 ng/mL altında alındığında bu değer %16 düşüğünü tespit ettik.

Prostat kanseri veya BPH'ne bağlı PSA artışını ayırt etmek için kullanılan PSA parametrelerinden biri de PSAD'dir (22). PSAD ise PCa'nın BPH'ye göre her bir prostat hacim ünitesi başına dolaşıma daha fazla PSA salgılaması temeline dayanmaktadır. PCa'da PSAD artmaktadır (22). PSAD önemini vurgulayan Ghafoori ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada PSAD kullanımının prostat kanserinin teşhisinde PSA'nın etkinliğini arttırdığını saptamışlardır (23). Buna paralel olarak Catalona ve ark. da PSA 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda PSAD 0,15 kestirim değeri alınarak yapılan biyopsilerde kanserlerin %50'ye yakınının saptanabileceğini bildirmişlerdir (21). Böylece gereksiz biyopsi almakta kaçınılabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmada tPSA değeri 3 grup arasında anlamlı olmasa da PCa grubunda daha düşük olmasına rağmen PCa grubunda prostat volümü anlamlı olarak düşük ve PSAD ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu nedenin başlıca sebepleri arasında PSA<10 ng/mL alınması, PCa grubunda prostat volümünün düşüklüğü ayrıca PCa grubunun toplam gleason patern skoru ve tümör yüzdesinin düşüklüğü olduğunu düşünmekteyiz (PCa grubundaki hastaların patolojisi incelendiğinde tüm hastaların tümör yüzdesi olmamasına rağmen toplam gleason patern skoru verileri (%6'sının 2+3: 5, %60'ının 3+3: 6, %14'ünün 3+4: 7 ve kalan %14'ü ise 8 ile 10 arasındaydı). Bizim çalışmamıza paralel olarak Chen ve ark.'nın çalışmasında BPH grubunun ortalama prostat hacmi 42,81±18,15 ml, prostat kanseri grubunun ise 32,75±10,76 ml olarak ölçülmüş ve prostat hacminin bu iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu saptanmıştır (24). Bunun sonucunda da her üç grupta da tPSA<10ng/mL altında olan hastalarda f/ tPSA'ları arasında fark yok iken PSAD'leri arasında fark olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak çalışmada histopatolojik olarak prostat ca tanısı konan hastalarda prostat volümünün, BPH'li ve KP'li hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanırken PSAD'sinin de daha yüksek saptadık. Bu nedenle tPSA<10ng/mL olan hastalar da f/tPSA'dan ziyade PSA dansitesinin daha aktif kullanılarak gereksiz biyopsiden kaçınılabileceği sonucuna ulaştık.

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hasta onayı alınmamıştır.

Konsept: Soner Çoban

Dizayn: Soner Çoban, Ünal Kurtoğlu, Noyan Can Akdur, Sedat Öner

Veri Toplama veya İşleme: Soner Çoban, Muhammet Güzelsoy, Ali Rıza Türkoğlu, Ünal Kurtoğlu, Dursun Ünal, Noyan Can Akdur

Analiz veya Yorumlama: Soner Çoban, Muhammet Güzelsoy, Sedat Öner, Murat Demirbaş

Literatür Arama: Soner Çoban, Ali Rıza Türkoğlu, Muhammet Güzelsoy, Murat Demirbaş

Yazan: Soner Çoban

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama, M, et al. Prostate antigen: A new potential marker for prostate cancer. *Prostate*1981;2:89-96.
2. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
3. Nickel JC, Downey J, Hunter D, et al. Prevalence of Prostatitis Like Syndromes in a Population Based Study Using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol* 2001;165:842-845.
4. Porcaro AB, Novella G, Molinari A, et al. Prostate Volume Index and Chronic Inflammation of the Prostate Type IV with Respect to the Risk of Prostate Cancer. *Urol Int*. 2015;94:270-285.
5. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999;53(3 Suppl 3a):1-6.
6. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. *N Engl J Med* 1995;332:99-109.
7. Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, et al. Epidemiology of prostatitis in Finnishmen: Apopulation- based cross sectional study. *BJU Int* 2000;86:443-448.
8. Nickel JC, Downey J, Hunter D, et al. Prevalence of prostatitis like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001;165:842-845.
9. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224-1228.
10. Meares EM. Prostatitis and related disorders. Campbell's urology Seventh Edition Vol 1. Philadelphia; WB Saunders company 1991 p. 615-630.
11. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-413.
12. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
13. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al: Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013. pii: S0959-8049(13)00842-3.
14. Taş M, Kaygısız O, Inal G, et al. Comparison of patient comfort and complications of transrectal ultrasonography guided prostate biopsies using 16 and 18 gauge needles. *J Urol* 2005;31:119-122.
15. Kalra P, Togami J, Bansal B S G, et al. A neurocomputational model for prostate carcinoma detection. *Cancer* 2003;98:1849-1854.

16. Garzotto M, Hudson RC, Peters L, et al. Predictive modelling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels ≤ 10 ng/mL. *Cancer* 2003;98:1417-1422.
17. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
18. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al. Analysis of percent free prostate specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48(6A Suppl):55-61.
19. Marley GM, Miller MC, Kattan MW, et al. Free and complexed prostate specific antigen serum ratio to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;48(6A Suppl):16-22.
20. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, et al. Usefulness of the ratio free/total prostate specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 1996;48(6A Suppl):62-66.
21. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percent age of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
22. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-663.
23. Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, et al. Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men. *Urol J* 2009;6:182-188.
24. Chen CS, Wang SS, Li JR, et al. PSA density as a better predictor of prostate cancer than percent-free PSA in a repeat biopsy. *J Chin Med Assoc* 2011;74:552-555.



Prostat Kanseri Hastalarında Diyet ve Yaşam Stili Önerileri

Recommendations of Diet and Lifestyle in Prostate Cancer Patients

Dr. Serdar Çelik

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra dünya çapında en sık görülen ikinci kanserdir. Bu yüzden prostat kanserinde progresif hastalığı önleyici diyet ve yaşam stili değişikliklerini içeren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde sigara kullanımı, sedanter yaşam ve obezitenin progresyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Beslenme üzerine yapılan çalışmalarda ise kırmızı et, diyetel satüre yağ ve süt ürünlerinin progresyonu arttırdığı; yeşil çay, nar suyu ve soya ürünlerinin ise azalttığı söylenebilir. Fakat bilgilerin netleşmesi için geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, diyet önerileri, yaşam stili önerileri

Summary

Prostate cancer is the second most common cancer following lung cancer in worldwide. Therefore many studies were performed about diet and lifestyle changes for preventing progressive disease in prostate cancer. When these studies evaluated; smoking, sedentary lifestyle and obesity were found to be associated with the progression of prostate cancer. In studies on the diet; red meat, dietary saturated fat and dairy products can increase the progression of prostate cancer, while green tea, pomegranate and soy products can reduce. However large randomized controlled trials are needed to clarify the information.

Key Words: Prostate cancer, diet recommendations, lifestyle recommendations

Giriş

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra dünya çapında en sık görülen ikinci kanserdir (1). Prostat kanserinin dünya çapında en yüksek oranda gözleendiği toplum Afro-Amerikan toplumdur (2). Prostat kanseri karsinogenezinde birçok herediter ve davranışsal faktörler olduğu düşünülmele birlikte günümüzde kanıtlanmış risk faktörlerini sadece yaş, ırk ve aile öyküsü oluşturmaktadır (3). Birçok çalışmada diyet ve yaşam tarzının prostat kanseri karsinogenezinde kritik rol oynadığı, prostat kanseri tanısı alan hastalarda da progresyona ve prostat kanseri spesifik mortaliteye etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu yazıda diyet ve yaşam tarzının prostat kanseri gelişim ve progresyonuna etkisi literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Sigara ve Prostat Kanseri

Sigara kullanan hastalarda saptanan prostat kanseri evresinin ve hastalık progresyonunun kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda prostat kanserine bağlı ölüm oranlarının anlamlı arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4). Prostat kanseri tanısı alan hastaların ortalama 22 yıllık takibinin değerlendirildiği Health Professionals Follow-up Study (HPFS) kohort çalışmasında, sigara içenlerde prostat kanserine bağlı ölüm ve biyokimyasal rekürrens oranlarında %60 artış

saptanmıştır (5). Yapılan çalışmalarda <20 paket yılı sigara kullanımı olan, 10 yıldan uzun süredir sigarayı bırakmış olan hastalarda prostat kanseri tanısı anında riskin ortadan kalktığı gözlemlenmiş olup; >20 paket yılı sigara öyküsü olan, 10 yıldan daha az süredir sigarayı bırakmış hastalar ile halen sigara kullanımı olan hastaların ise tanısı anında eşit oranda risk altında olduğu belirtilmiştir (6,7). Sonuç olarak prostat kanseri tanısı alsın ya da almasın hastaların en kısa sürede sigarayı bırakmaları gerekmekte olup, prostat kanseri tanısı alan ve sigara kullanan hastaların yüksek progresyon riski altında olduğu bilinmelidir.

Fiziksel Aktivite ve Prostat Kanseri

Fiziksel aktivite ve egzersizlerin; enerji metabolizması, inflamasyon, oksidatif stres ve androjen reseptör sinyal yolları üzerinden prostat kanseri progresyonunu engellediği bilinmektedir. Yapılan bir prospektif kohort çalışmanın (HPFS) sonuçları göstermiştir ki fiziksel aktiviteler (bisiklet kullanımı gibi) agresif ve ölümcül prostat kanseri riskini azaltmaktadır (8). Aynı çalışmanın sonuçlarından biri de, prostat kanseri tanısı sonrası haftada 3 saat kuvvetli egzersiz yapan hastalarda <1 saat yapanlara göre prostat kanseri spesifik mortalitede %60 azalma olduğu (8). Diğer bir kohort çalışma olan Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor'da (CaPSURE)

HPFS ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Sonuç olarak prostat kanseri saptanan hastalarda kuvvetli fiziksel aktivite ve yüksek kardiyorespiratuvar sporlar (tempolu yürüyüş, bisiklet sürme gibi), prostat kanserinde hastalık progresyonunu azalttığı için mutlaka önerilmelidir.

Obezite ve Prostat Kanseri

Son çalışmalar obezite ile prostat kanseri progresyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Lokalize prostat kanseri tanısı alan 2546 kişilik hasta grubunda ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKI) değerinde 1 birim artışın prostat kanseri spesifik mortalitede %10 artışa neden olduğu, aynı zamanda VKI>30 kg/m² olan hastalarda ise bu riskin tam 2 kat artmış olduğu saptanmıştır (9). Altı çalışmanın incelendiği bir meta-analizde de yine VKI'sinde her 5 kg/m²'lik artışta prostat kanseri spesifik mortalitede %20, biyokimyasal rekürrenste %21 artış olduğu sonucuna varılmıştır (9).

Diyet ve Prostat Kanseri

Bazı besin maddelerinin ileri evre, metastatik ve fatal prostat kanseriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (10). Literatürde besin maddeleri ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Aşırı kırmızı et tüketimi ile prostat kanserine yakalanma riskinde artış olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Fakat hastalık progresyonuna olan etkisini inceleyen çalışmalar sınırlı kanıt düzeyine sahiptir. Kırmızı ette ve özellikle çok pişirilmiş kırmızı ette Heterosiklik Aminlerde (HCA) artış olmakta ve bu da genlerde mutasyona neden olmaktadır (11). Ayrıca karsinogenezi uyaran bir diğer faktör olan yağ maddelerinin kırmızı ette beyaz ete oranla daha fazla gözlendiği belirtilmektedir (12). Bir çalışmada incelenen 2212 hastada haftalık kırmızı et tüketimi <500 g olan hastaların >500 g olan hastalara göre prostat kanseri tanı oranlarını daha düşük olduğu gösterilmiştir (13). Buna karşın kırmızı et tüketimi ile prostat kanseri arasında herhangi bir anlamlı ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (14,15). National Cancer Institute (NCI) kontrolünde yapılan 29000 kişilik geniş çaplı bir kohort çalışmada 868 prostat kanserli olgu tanımlanmıştır. Çok pişirilmiş kırmızı et tüketiminde fenilimidazol pridin maruziyetinin arttığı gözlenmiş olup, bu hastalarda daha agresif prostat kanserinin gözlendiği belirtilmiştir (16,17). Başka bir derlemede de yüksek oranda kırmızı et tüketimi ile ileri evre prostat kanseri arasında anlamlı ilişki varlığı vurgulanmıştır (18). HPFS ya da CaPSURE çalışmalarında işlenmiş kırmızı et tüketiminin fazla olduğu hasta grubunda prostat kanseri spesifik mortalitede artış gözlenmekle birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İşlenmemiş ette ise herhangi bir risk artışı gözlenmemiştir (19). Sonuç olarak yüksek oranda kırmızı et tüketiminin prostat kanseri gelişiminde ve progresyonunda etkili bir faktör olduğu göz önünde bulundurulmalı ve haftalık kırmızı et tüketiminin <500 g olacak şekilde sınırlandırılması önerilmelidir.

Diyetsel yağların karsinogeneze olan etkisi bilinmekle birlikte mekanizması halen tam anlaşılamamıştır. Diyetle yüksek yağ alımının prostat kanser hücre büyümesi üzerine etkisi mevcuttur. Ayrıca yağların serum monosit-kemoatraktan-protein-1 (MCP-1) ve cc-kemokin-rseptör-2 (CCRC2) sinyal yolu üzerinden prostat kanser hücresi üzerine progresif etkileri bulunmaktadır (20).

Farklı tipte yağlar değerlendirildiğinde ise satüre yağ alımında ileri prostat kanserinde artış gözlenirken, monoansatüre ve poliansatüre yağlarda bu artış gözlenmemiştir (18). NIH-American Association of Retired Persons (AARP) diyet ve sağlık çalışmasında 2930 ileri evre olmak üzere 23281 prostat kanserli, toplam 288268 erkek hasta ortalama 9 yıl takip edilmiş olup, satüre yağ ve α -linoleic asit (ALA) alımının ileri evre prostat kanseri ve buna bağlı ölümlle ilişkili olduğu saptanmıştır (21). Başka bir çalışmada da prostatik ALA düzeyi ile agresif prostat kanseri arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (22). Sonuç olarak diyetsel yağlar alt tipleri ile değerlendirildiğinde, satüre yağ ve linoleik asitten zengin yüksek yağlı diyetle beslenen hastalarda prostat kanseri riskinde ve progresif hastalıkta artışa neden olduğu söylenebilir.

Süt ve süt ürünleri serum 1,25-dihidroksivitamin-D3 düzeyini azaltarak ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyini arttırarak dolaylı yoldan yaptığı etkilerle prostat kanseri riskinde 1,8-3,2 kat artışa neden olmaktadır (23,24,25). Fakat süt ürünlerinin ileri evre prostat kanseri üzerine etkisi henüz gösterilememiştir (26). Sütün yağ içeriğine göre yapılmış olan bir çalışmada düşük yağ ya da yağsız süt alımı fazla olan hastalarda agresif olmayan prostat kanserinde artış gözlenmişken, tam yağlı süt tüketen hastalarda ileri evre prostat kanseri ve prostat kanseri mortalitesinde artış olduğu saptanmıştır (27). Sonuç olarak aşırı tam yağlı süt tüketiminin prostat kanseri riskinde ve hastalık progresyonunda bir miktar artışa neden olduğu söylenebilir.

Domates ve domates ürünlerinin içeriğinde bulunan likopenin antioksidan özelliğinden dolayı DNA tamirinde önemli bir madde olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir meta-analizde likopen ile ilgili 21 çalışma değerlendirilmiş olup, prostat kanseri üzerine kısmi koruyucu özelliği olduğu kanısına varılmıştır (28). Yapılan randomize kontrollü kör bir çalışmada transüretal rezeksiyon prostat (TUR-P) ameliyatında yüksek dereceli Benign Prostat Hiperplazisi (HPIN) saptanan 40 hastaya günde 2 kez 4 mg likopen verilmiş ve 1 yıl sonunda prostat kanseri gelişiminde %66 azalma olduğu saptanmıştır (29). Bu çalışmaya göre toksisitesi olmayan ve tolerabilitesi iyi olan likofenin patolojik olarak HPIN saptanan hastalarda koruyucu ve tedavi edici bir madde olarak kullanılabileceği önerilmektedir (29). HPFS çalışmasında ise haftada 2 porsiyon domates sosu tüketen hastalarda prostat kanseri progresyonunda %20 azalma saptanmıştır (30). Sonuç olarak, domates ve domates sosu içeren besinlerin prostat kanserinden, HPIN'den ve hastalık progresyonundan koruyucu etkisinin olabileceği savunulabilir.

Lahana, brokoli, bürüksel lahanası ve karnabahar gibi sebzelerin içeriğinde bulunan izotiyosiyanatın antikanser özelliği olduğu gösterilmiştir (31). Birçok çalışmada bu maddenin anjiyogenezi, tümör invazyonunu ve ekstraselüler sinyal regülatör kinazları inhibe ettiği gösterilmiştir (32,33,34). Son çalışmaların birinde yüksek oranda tüketildiği hastalarda prostat kanseri saptanma oranında azalma olduğu saptanmıştır (35). Ayrıca prostat kanseri progresyonunda %59 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (36). Sonuç olarak izotiyosiyanat içeren besinlerin birçok faydası olmakla birlikte prostat kanseri saptanan hastalarda tüketimi önerilmelidir.

Nar suyu yüksek oranda tanin ve flavoid antioksidan içermektedir. Nar suyu apoptozisi uyaran ve hücre döngüsünü değiştirmeye uğratan önemli bir anti-tümöral özellik taşımaktadır (37). Ayrıca

androgen reseptör ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (38). Prostat kanseri nedenli tedavi gören ve yükselen PSA oranlarına sahip 46 hastanın değerlendirildiği bir faz 2 çalışmada hastalara günlük 8 ons nar suyu verilerek PSA takibi yapılmıştır. Ortalama PSA ikilenme zamanının 15 aydan 54 aya uzadığı ve hastalığın stabilize olduğu saptanmıştır (39). Faz 2b placebo kontrollü çift kör bir çalışmada ise PSA düzeyleri >5 ng/ml olan 102 prostat kanseri tanılı hasta değerlendirilmiştir. Hastalara ilk 4 hafta 500 ml sonraki 4 hafta ise 250 ml nar suyu verilerek kontrol PSA değerleri karşılaştırılmış olup, placebo grubu ile aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (40). Başka bir çalışmada ise radikal prostatektomi öncesi 4 hafta nar suyu ve placebo verilen toplam 70 hasta radikal prostatektomi sonrası klinik ve patolojik olarak karşılaştırılarak değerlendirilmiş olup, iki grup arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır (41). Sonuç olarak nar suyu alımının prostat kanserinden korunmada ve hastalık progresyonunu geciktirmedeki etkisi kesin olmamakla birlikte faydalı sonuçlara neden olabileceği söylenebilir. Fakat bulguların ve mekanizmaların netleşmesi açısından geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

İzoflavonlar soya fasülyesi, diğer baklagil ve kuruyemişlerde bulunan kuvvetli antioksidan maddelerdir. Ana soya türevi olan genistein, daidzein ve glycitein zayıf östrojen özellikleri gösteren (fitoöstrojenler) izoflavonlardır (42). Yüksek oranda soya tüketiminin olduğu uzak doğu asya ülkelerinde prostat kanseri görülme oranları da çok düşük düzeydedir. Bu yüzden soya izoflovanlarına potansiyel kimyasal kanser önleyici ajan gözüyle bakılarak ilaç sanayisinde kullanımları artmaktadır. İn-vitro çalışmalar bize bu maddelerin sinyal yollarında, onkogen ekspresyonunda ve steroid metabolizmasında inhibitör etkinlikleri olduğunu göstermiştir (43). Genistein içeren preparatların proliferasyonu azaltarak ve apoptozisi arttırarak androgen sensitif prostat kanserinin progresyonunu önlediği saptanmıştır (44). Bir derlemede prostat kanserli hastalarda günlük soya izoflovan alımı ile PSA'da azalma saptandığı belirtilmiştir (43). Son zamanlarda soya izoflovanlarının prostat kanserine etkisini araştıran 8 çalışmayı değerlendiren bir derlemede, 2 çalışmanın prostat kanserini önlemede anlamlı sonuçlar aldığını belirtilmişken, diğer 6 çalışmada herhangi bir faydasının olmadığı belirtilmiştir (45). Randomize placebo kontrollü bir çalışmada lokalize prostat kanserli hastalara 6 hafta soya izoflovanları verilerek radikal prostatektomi uygulanmıştır. Placeboya göre izoflovan alan grupta hücre döngüsü ve apoptoziste görev alan genlerde down-regülasyon gözlenmiş olup, serum hormon, kolesterol ya da PSA düzeyleri kısa vadeli tedaviden etkilenmemiştir (46). Son Japon derlemesinde izoflavonlar ve prostat kanseri riski arasındaki ilişki araştırılmış olup, insan bağırsak florası tarafından daidzeinden dönüştürülen ve başka bir izoflavon olan aglikondan biyolojik olarak daha aktif olan equol maddesinin prostat kanseri riskini azalttığı saptanmıştır. Barsak florasının equol dönüştürücüler yönünde değiştirilmesinin prostat kanserinden korumada uygulanabileceği önerilmiştir (47). Sonuç olarak soya içeren ürünlerin prostat kanserinden korunmada ve hastalık progresyonunu önlemede etkili olabileceği söylenebilir.

Yeşil çay içerisinde en çok polifenol bulunan besinlerden biridir. Yeşil çayın antikarsinogenez (apoptozis ve hücre döngüsü üzerinden), antiinflamatuvar (siklooksijenaz-2 (COX-2) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) üzerinden) ve androgen reseptör aksı üzerine olan etkilerinden dolayı prostat kanseri

progresyonunu azalttığı saptanmıştır (48). Uzakdoğuda prostat kanseri insidansındaki düşüklük ile yeşil çay tüketimindeki fazlalığı bağdaştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 130 prostat kanseri tanısı alan ve 274 kontrol hastası içeren popülasyonda yeşil çay tüketim dozu ile orantılı prostat kanseri görülme oranının azaldığı raporlanmıştır (49). Sonuç olarak yeşil çayın diyetle eklenmesinin prostat kanserinden korunmada ve progresyonu önlemede efektif bir öneri olabileceği söylenebilir. Brezilya fıstığı, ton balığı, kılıç balığı ve yumuşakçalarda bol miktarda bulunan selenyumun kanserden koruyucu etkisini ortaya koymak adına 1990'lardan bugüne birçok çalışma yapılmıştır (50). Yapılan bir çalışmada selenyumun apoptozisi uyardığı, hücre proliferasyonunu ve anjiogenezisi ise baskıladığı saptanmıştır (10). Selenyum düzeyinin düşük saptandığı hastalarda prostat kanserinin daha fazla ortaya çıktığını raporlayan çalışmalar mevcuttur (51). Fakat Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) çalışmasında selenyum ve Vitamin E'nin prostat kanserinden korunmada etkisinin olmadığı gösterilmiştir (52).

Birçok kanserden korunmada etkili olan ve güçlü antioksidan özelliğe sahip Vitamin E, 1994 yılında yapılan ATBC kanser çalışmasında sigara içen hastalarda prostat kanserinde azalma mevcutken sigara içmeyen grupta herhangi bir azalma olmadığı gösterilmiştir (53). Fakat SELECT çalışmasında Vitamin E'nin prostat kanserinden korunmada herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (52). Son yapılan çalışmalardan birinde ise dolaşımdaki γ -tokoferol düzeyi ile ileri evre hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (54). Sonuç olarak şu anki bilgilerimize dayanarak Vitamin E takviyesinin prostat kanseri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda A Vitamini takviyesinin prostat kanseri üzerine etkili bir yöntem olmadığı kanısına varılmıştır (55,56). D Vitamini takviyesindeki amaç dolaşımdaki D Vitamini metabolitlerini (25(OH)D ve 1,25(OH)2D) arttırarak kanserden korunabileceğidir (57). Bazı çalışmalarda D Vitamini düzeyinin çok düşük ve çok yüksek olduğu durumlarda prostat kanseri riskinin arttığı saptanmıştır (58). Yapılan geniş serili bir meta-analizde D Vitamini düşük ya da yüksek seviyelerinin prostat kanseri riskini ve progresyonunu etkilemediği gösterilmiştir (59). Aynı şekilde serum 25(OH)D düzeyini ve D vitamini reseptörü (VDR) polimorfizmini konu alan çalışmalarda da prostat kanseri riski ve hastalık progresyonuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir (60,61).

Daha önce yazılan bir derlemede genel görüş, selenyum ve vitaminlerin prostat kanseri riskinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı yönündeydi (62). Son yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde de yine aynı görüşün devam ettiği ve ayrıca prostat kanseri tanısı sonrası hastalık seyrinde de değişikliğe neden olmadıkları rahatlıkla söylenebilir.

Prebiyotikler, barsaklardaki bakteriler tarafınca fermente edilerek mikrobiyal dengeyi sağlayan besinlerdir. Bunlar; sarımsak, soğan, enginar ve kuşkonmazda bulunan oligosakkarit (frukto-oligosakkaritler (FOS) ve insülin) ve malto-oligosakkarit (maldreksitin) grubu prebiyotiklerdir (63). Prebiyotikler birçok mekanizma ile kanserden korunmada rol alırlar. Bunlar; tümör supressör etkisi olan bifidobakterilerin artması, glutatyon gibi gıda kaynaklı kanserojen maddeleri inaktive edilmesi, kanserojen etkilere sahip bazı bakteriyel enzimlerin azalması, kısa zincirli yağ asitleri gibi antikanser metabolitlerin artması, apoptozisin artması ve tümör büyümesinde etkili fosfolipit, trigliserit ve

düşük ağırlıklı lipoproteinlerin azalmasıdır (64,65). Probiyotikler ise canlı bakteri içeren ve yine intestinal florayı düzenleyen etki mekanizması prebiyotiklere benzer özellikte maddelerdir (66). Sonuç olarak prebiyotik ve probiyotiklerin birçok faydası olmakla birlikte prostat kanseri üzerine olan etkisi hala gösterilememiştir.

Kombine Yöntemler ve Prostat Kanseri

HPFS çalışmasında sigara kullanmayan ya da sigarayı bırakalı >10 yıl olan, BMI<30 kg/m² olan, kuvvetli fiziksel aktivite ya da tempolu yürüyüş yapan ve fazla miktarda domates, işlenmemiş et tüketen hastalarda progresif prostat kanseri oranında %40 azalma gözlenmiştir (67). Kombine yöntemlerin uygulandığı diğer çalışmalar da göstermiştir ki, prostat kanseri tanısı sonrası diyet ve yaşam tarzı önerilerinin uygulandığı hastalarda hastalık progresyonda azalma gözlenmiştir (68,69,70).

Prostat Kanseri Progresyon Riskini Azaltmak Adına Hastalara Sunulabilecek Başlıca Öneriler

- 1- Sigaranın kesinlikle bırakılması önerilmelidir.
- 2- Günlük fiziksel aktiviteler uygulanması ve haftada en az 3 saat kuvvetli egzersiz yapılması önerilmelidir.
- 3- VKI<30 kg/m² olacak şekilde fazla kiloların verilmesi önerilmelidir.
- 4- Sağlıklı besin maddelerinin (domates, lahana-brokoli, soya, yeşil çay, nar suyu) tüketiminin artırılması önerilmelidir.
- 5- Kırmızı et tüketiminin haftalık <500 mg olacak şekilde kısıtlanması ve özellikle işlenmiş kırmızı et tüketiminin azaltılması önerilmelidir.
- 6- Yüksek yağlı (özellikle doymuş yağ asidi ve linoleik asit içeriği fazla) besin maddelerinin ve yağlı süt ürünlerinin diyet ile alınımının azaltılması önerilmelidir.
- 7- Taze sebze ve meyve tüketiminin artırılması önerilmelidir.
- 8- Selenyum ve vitamin desteği ile ilgili herhangi bir öneri sunulmamaktadır.

Sonuç

Sigara kullanımı, sedanter yaşam, obezite ile kırmızı et, diyetsel satüre yağ ve süt ürünleri gibi besin maddelerinin fazla tüketiminin prostat kanseri ve hastalık progresyon riskini arttırdığı çalışmalarla saptanmış olup, tüm bu etkenlerin minimize edilmesine yönelik öneriler hastalara sunulmalıdır. Günlük fiziksel aktivite ve haftada en az 3 saat kuvvetli egzersizin hem yaşam kalitesine, hem psikolojik sürece hem de hastalık progresyonunu engellemeye yönelik önemli katkısı olacaktır. Aynı şekilde taze meyve ve sebze ile yeşil çay, nar suyu ve soya ürünlerinin tüketiminin de prostat kanseri progresyonuna karşı koruyucu özellikleri olabileceği aklımızda bulundurulmalıdır. Ancak daha kesin sonuçlara ulaşılabilmesi için bu bulguların ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Selenyum ve vitaminler ile prebiyotik ve probiyotiklerin prostat kanseri üzerine etkisi şu an için gösterilebilmiş değildir. Sonuç olarak tüm bunların netleşmesi açısından farklı yaşam tarzlarını, bazal beslenme özelliklerini, genetik altyapıyı ve diğer pek çok değişkenleri göz önüne alan geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Konsept: Serdar Çelik

Dizayn: Serdar Çelik

Veri Toplama veya İşleme: Serdar Çelik

Analiz veya Yorumlama: Serdar Çelik

Literatür Arama: Serdar Çelik

Yazan: Serdar Çelik

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-2917.
2. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest?. *Epidemiologic Rev* 2001;23:3-13.
3. Shavers VL, Underwood W, Moser RP. Race/ethnicity and the perception of the risk of developing prostate cancer. *Am J Prev Med* 2009;37:64-67.
4. Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, et al. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking--50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer* 2014;120:1914-1916.
5. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, et al. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 2011;305:2548-2555.
6. Daniell HW. A worse prognosis for smokers with prostate cancer. *J Urol* 1995;154:153-157.
7. Gong Z, Agalliu I, Lin DW, et al. Cigarette smoking and prostate cancer-specific mortality following diagnosis in middle-aged men. *Cancer Causes Control* 2008;19:25-31.
8. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the Health Professionals Follow-up Study. *J Clin Oncol* 2011;29:726-732.
9. Ma J, Li H, Giovannucci E, et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:1039-1047.
10. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and regression. *J Clin Oncol* 2005;23:8152-8160.
11. Felton JS, Knize MG, Wu RW, et al. Mutagenic potency of food-derived heterocyclic amines. *Mutat Res* 2007;616:90-94.
12. Tappel A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease & other diseases. *Med Hypotheses* 2007;68:562-564.
13. Arab L, Su J, Steck SE, et al. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations reduces prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans. *Nutr Cancer* 2013;65:633-643.
14. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J* 2010;9:50.
15. Sander A, Linseisen J, Rohrmann S. Intake of heterocyclic aromatic amines and the risk of prostate cancer in the EPIC-Heidelberg cohort. *Cancer Causes Control* 2011;22:109-114.
16. Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, et al. A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res* 2005;65:11779-11784.
17. Punnen S, Hardin J, Cheng I, et al. Impact of meat consumption, preparation, and mutagens on aggressive prostate cancer. *PLoS One* 2011;6:e27711.
18. Gathirua-Mwangi WC, Zhang J. Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:96-109.
19. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res* 2011;4:2110-2121.

20. Huang M, Narita S, Numakura K, et al. A high-fat diet enhances proliferation of prostate cancer cells and activates MCP-1/CCR2 signaling. *Prostate* 2012;72:1779-1788.
21. Pelsler C, Mondul AM, Hollenbeck AR, et al. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:697-707.
22. Azrad M, Zhang K, Vollmer RT, et al. Prostatic alpha-linolenic acid (ALA) is positively associated with aggressive prostate cancer: a relationship which may depend on genetic variation in ALA metabolism. *PLoS One* 2012;7:e53104.
23. Moreno J, Krishnan AV, Peehl DM, et al. Mechanisms of vitamin D mediated growth inhibition in prostate cancer cells: inhibition of the prostaglandin pathway. *Anticancer Res* 2006;26:2525-2530.
24. Torfadottir JE, Steingrimsdottir L, Mucci L, et al. Milk intake in early life and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2012;175:144-153.
25. Qin L, Xu J, Wang P, et al. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer: meta-analysis of case-control studies. *Nutr Cancer* 2004;48:22-27.
26. Pettersson A, Kasperzyk JL, Kenfield SA, et al. Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:428-436.
27. Song Y, Chavarro JE, Cao Y, et al. Whole milk intake is associated with prostate cancer-specific mortality among U.S. male physicians. *J Nutr* 2013;143:189-196.
28. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:340-345.
29. Mohanty NK, Saxena S, Singh UP, et al. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia. *Urol Oncol* 2005;23:383-385.
30. Chan JM, Holick CN, Leitzmann MF, et al. Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence, and death (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:199-208.
31. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 2004;134:3479S-3485S.
32. Singh SV, Srivastava SK, Choi S, et al. Sulforaphane-induced cell death in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280:19911-19924.
33. Melchini A, Traka MH, Catania S, et al. Antiproliferative activity of the dietary isothiocyanate erucin, a bioactive compound from cruciferous vegetables, on human prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 2013;65:132-138.
34. Watson WG, Beaver ML, Williams ED, et al. Phytochemicals from cruciferous vegetables, epigenetics, and prostate cancer prevention. *AAPS J* 2013;15:951-961.
35. Bosetti C, Filomeno M, Riso P, et al. Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2012;23:2198-2203.
36. Richman EL, Carroll PR, Chan JM. Vegetable and fruit intake after diagnosis and risk of prostate cancer progression. *Int J Cancer* 2012;131:201-210.
37. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 2004;7:274-283.
38. Hong MY, Seeram NP, Heber D. Pomegranate polyphenols downregulate expression of androgen-synthesizing genes in human prostate cancer cells overexpressing the androgen receptor. *J Nutr Biochem* 2008;19:848-855.
39. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4018-4026.
40. Stenner-Liewen F, Liewen H, Cathomas R, et al. Daily pomegranate intake has no impact on PSA levels in patients with advanced prostate cancer - results of a phase IIb randomized controlled trial. *J Cancer* 2013;4:597-605.
41. Freedland SJ, Carducci M, Kroeger N, et al. A double-blind, randomized, neoadjuvant study of the tissue effects of POMx pills in men with prostate cancer before radical prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:1120-1127.
42. Andres S, Abraham K, Appel KE, Lampen A. Risks and benefits of dietary isoflavones for cancer. *Crit Rev Toxicol* 2011;41:463-506.
43. Messina M, Kucuk O, Lampe JW. An overview of the health effects of isoflavones with an emphasis on prostate cancer risk and prostate-specific antigen levels. *J AOAC Int* 2006;89:1121-1134.
44. Bemis DL, Capodice JL, Desai M, et al. A concentrated aglycone isoflavone preparation (GCP) that demonstrates potent anti-prostate cancer activity in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2004;10:5282-5292.
45. van Die MD, Bone KM, Williams SG, et al. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJU Int* 2014;113:119-130.
46. Hamilton-Reeves JM, Banerjee S, Banerjee SK, et al. Short-term soy isoflavone intervention in patients with localized prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e68331.
47. Sugiyama Y, Masumori N, Fukuta F, et al. Influence of isoflavone intake and equol-producing intestinal flora on prostate cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1-4.
48. Johnson JJ, Bailey HH, Mukhtar H. Green tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: a translational perspective. *Phytomedicine* 2010;17:3-13.
49. Jian L, Xie LP, Lee AH, et al. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer* 2004;108:130-135.
50. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. Nutritional prevention of cancer study group. *JAMA* 1996;276:1957-1963.
51. Brinkman M, Reulen RC, Kellen E, et al. Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? *Eur J Cancer* 2006;42:2463-2471.
52. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Am Med Assoc* 2009;301:39-51.
53. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440-446.
54. Bauer SR, Richman EL, Sosa E, et al. Antioxidant and vitamin E transport genes and risk of high-grade prostate cancer and prostate cancer recurrence. *Prostate* 2013;73:1786-1795.
55. Pasquali D, Rossi V, Prezioso D, et al. Changes in tissue transglutaminase activity and expression during retinoic acid-induced growth arrest and apoptosis in primary cultures of human epithelial prostate cells. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:1463-1469.
56. Neuhaus ML, Barnett MJ, Kristal AR, et al. Dietary supplement use and prostate cancer risk in the carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2202-2206.
57. Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-1231.

58. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team: Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case control study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:796-804.
59. Gilbert R, Martin RM, Beynon R, et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Contr* 2011;22:319-340.
60. Holt SK, Kolb S, Fu R, et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. *Cancer Epidemiol* 2013;37:666-670.
61. Guo Z, Wen J, Kan Q, et al. Lack of association between vitamin D receptor gene FokI and BsmI polymorphisms and prostate cancer risk: an updated meta-analysis involving 21,756 subjects. *Tumour Biol* 2013;34:3189-3200.
62. Yüksel I, Kaplan M. Prostat kanseri önlenebilir mi? *Bulletin of Urooncology* 2011;2:17-21.
63. Fasting ND, Karr-Lilienthal LK, Spears JK, et al. A novel resistant maltodextrin alters gastrointestinal tolerance factors, fecal characteristics, and fecal microbiota in healthy adult humans. *J Am Coll Nutr* 2008;27:356-366.
64. Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, et al. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2014Jun;16:11-30.
65. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104(Suppl 2):S1-S63.
66. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011;5:71-86.
67. Chan JM, Van Blarigan EL, Kenfield SA. What should we tell prostate cancer patients about (secondary) prevention? *Curr Opin Urol* 2014;24:318-23.
68. Kenfield SA, Kasperzyk JL, Jahn JL, et al. Development and validation of a lifestyle score for prevention of lethal prostate cancer. In: American Association for Cancer Research, advances in prostate cancer research. San Diego, CA: AACR;2014.
69. Ornish D, Lin J, Daubenmier J, et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008;9:1048-1057.
70. Ornish D, Magbanua MJ, Weidner G, et al. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:8369-8374.



Prostat Biyopsisi Negatifliğinde İzlenecek Yol Ne Olmalıdır?

What is the Approach to Negative Prostate Biopsies?

Dr. Bora İrer¹, Dr. Güven Aslan²

¹İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşref Paşa Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Günümüzde prostat kanserinin tanısında altın standart genişletilmiş transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisidir. Buna rağmen ilk biyopsi ile tanı konamayan hastalarla sıklıkla rastlamaktayız ve bu hastalara tekrar biyopsi kararı vermemiz gerekebilir. Eğer hastada Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği ve şüpheli prostat muayene bulgusu devam ediyorsa, ilk biyopsi patoloji raporunda atipik küçük asiner hücreli proliferasyon veya multiple odaklarda yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varsa tekrar prostat biyopsi kararı alınabilir. İlk biyopsisi negatif olan hastalarda transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisinde prostatın anterior ve apeks bölgesinden eksik örnekleme yapılmış olabileceği için tekrar biyopside anterior prostat ve apeksten de örneklemlerin yapıldığı transrektal veya transperineal saturasyon biyopsileri ya da multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde prostat biyopsileri önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat biyopsisi, tanı

Summary

Today, the golden standard in diagnosis of prostate cancer is extended transrectal ultrasound guided prostate biopsy. However we often come across with undiagnosed patients at the first biopsy and we might need to decide a repeat prostate biopsy in these patients. If the Prostate Specific Antigen (PSA) elevation and suspicious prostate examination persists in the patient, if the first biopsy pathology reports atypical small acinar proliferation or multiple focus high grade prostatic intraepithelial neoplasia, we can decide a repeat prostate biopsy. In patients with previous negative biopsy, because of the possibility of missing sampling at the anterior or apex regions of prostate, repeating the transrectal or transperineal saturation needle biopsy with sampling from anterior and apex of prostate and multiparametric magnetic resonance imaging guided prostate biopsies are suggested.

Key Words: Prostate cancer, prostate biopsy, diagnosis

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde deri kanserlerinden sonra görülen en yaygın kanserdir (1) ve tanılarının büyük çoğunluğu Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği ve parmakla rektal muayenesi anormal olan erkeklere yapılan Transrektal Ultrason eşliğinde Prostat Biyopsisi (TRUS-PB) ile konmaktadır. İlk TRUS-PB %40-50 gibi kanser yakalama oranı ile önemli bir tanı aracı olsa da iyi bilinen konulardan bir tanesi de geleneksel TRUS-PB veya genişletilmiş 12 korlu TRUS-PB'de %30 oranında kanser tanısı konamamaktadır (2,3). Bu durumun en sık sebepleri anterior prostat ve apeksin eksik örneklenmesidir. Bunun bir sonucu olarak 8-14 kordan oluşan genişletilmiş prosedürler standart biyopsiler haline gelmiştir. Ancak kanser tanı oranı tekrarlanan biyopsilerde %18 ile %32 arasında değişmektedir (4) ve ikinci biyopsiden sonra %4-8 değerlerine düşmektedir (5). Bu sebepten ötürü negatif biyopsiye rağmen hastaların büyük çoğunluğunda prostat kanseri mevcuttur ve PSA düzeyinin yükselmeye devam ettiği durumlarda daha ileri tetkikler ve prostatın ayrıntılı olarak incelenmesi gerekebilir.

Negatif Prostat Biyopsisinin Değerlendirilmesi

Tekrar biyopsi kararını ve yöntemini seçmeden önce hastanın negatif biyopsisinin ne anlama geldiği ortaya konulmalıdır. Biyopside alınan korların sayısı, yeri, tekrarlayan biyopsi sayısı, patoloji raporunun ayrıntısı, örneğin Yüksek Dereceli Prostatik Intraepitelyal Neoplazi (HGPN) ve Atipik Küçük Asiner Proliferasyon'un (ASAP) bulunup bulunmaması önemlidir. Patoloji raporundaki HGPN varlığının saptanamayan kanser ile ilişkisi, HGPN'in saptandığı odak sayısına bağlıdır. Tek odakta HGPN anlamsızken birden fazla odakta HGPN saptanması altta yatan kanserle ilişkilidir (6). ASAP varlığı ise tanısı konamamış kanserin daha önemli habercisidir ve yapılan çalışmalar ASAP'lı hastalarda erken dönemde yapılan prostat biyopsisi ile kanser saptanma oranları %40'lara kadar çıkarmaktadır (7). HGPN ve ASAP varlığında yada şüpheli olgularda ikinci bir patoloğun biyopsi materyalini histopatolojik olarak yeniden değerlendirmesi yararlı olabilir (8). PSA yüksekliğinin devam etmesi PSA düzeyinin sabit kalması veya düşmesine göre kanser varlığı açısından daha anlamlıdır. Ancak yüksek PSA büyük prostat boyutuna ya da prostattaki inflamasyonun varlığına

bağlı olabilir. Literatürde PSA düzeyi yüksek olan ve kanser saptanamayan hastaların büyük çoğunluğunda bir miktar kronik prostatit bulunduğunu bildiren ve tüm biyopsilerde inflamatuvar hücrelerin varlığını gösteren çalışmalar vardır (9,10). Yüksek PSA'nın medikal tedavisinde antibiyoterapinin yeri tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar ampirik antibiyotik kullanımının biyopsi ihtiyacını azaltmadığını göstermiştir (11). Maliyet ve direnç gelişimi gibi risk faktörleri göz önüne alındığında pratik uygulamadan kalkmıştır. Antibiyotik kullanımının aksine finastaride ve dutastaride gibi 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kanser saptamadaki yararları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Prostat kanseri bulunmayan hastalarda bu ilaçların en az 6 ay kullanımı takiben PSA seviyelerinde %40-50'ye varan azalma olmayan ya da medikasyona rağmen PSA'da yükselme olan hastalarda prostat kanseri şüphesi artmaktadır ve tekrar biyopsi yapılabilir (12). Ayrıca prostat masajı sonrası idrar sedimentinde bakılacak Prostat Kanseri Antigen 3 (PCA3) testi bize ilk biyopsi sonucunda kanser saptanamayan hastalarda tekrar biyopsi kararını vermede yardımcı olabilir (13).

Bu nedenlerden ötürü, PSA yüksekliği ve şüpheli prostat muayenesi olan ilk prostat biyopsisi negatif olan hastalarda kor sayısı, seans sayısı, patoloji raporunda multifokal HGPIN veya ASAP olup olmaması değerlendirilip, halen saptanmamış prostat kanseri göz önünde bulundurulmalı ve hastanın tekrar prostat biyopsisi planlanmalıdır.

Tekrar Prostat Biyopsisi Kararı Verilen Hastalarda Kullanılacak Yöntemler

Günümüzde ilk negatif biyopsiyi takiben ikinci biyopsinin ne kadar süre sonra yapılacağı ile ilgili kesin kanıt yoktur. Ancak geçen süre uzadıkça kanser yakalama oranının arttığıda bilinmektedir. Tekrarlanan biyopsilerde prostat kanseri saptanması oranını arttırmak için bir çok teknik denenmiş ve test edilmiştir. Transperineal veya transrektal yaklaşımla yapılan saturasyon prostat biyopsisi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi kullanıma girmiştir.

Satürasyon Biyopsisi

Literatürde prostat boyutları büyüdükçe geleneksel sekstant biyopsilerin başarısının düştüğünü bu yüzden büyük prostatlar için daha fazla kor sayısında biyopsi alınması gerektiğini ve geleneksel TRUS-PB ile prostatın apikal ve anterior bölgelerinden yeterli kor alınmadığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (14,15). Radikal prostatektomi örneklerinde prostat kanseri dağılımının araştırıldığı çalışmalarda tümör sıklığının en yüksek oranda prostatın orta kısmında ikinci sırada ise apekte (%85,5, %82,3) olduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca prostatın anterioruna yerleşen tümörleri saptamak için posterioruna yerleşen tümörleri saptamak için kullanılan daha fazla sayıda biyopsi gerektiği gösterilmiştir (17). Bu bilgiler sonucunda saturasyon biyopsileri dizayn edilmiştir. Prostatın boyutlarından, yaştan veya diğer parametrelerden etkilenmeden yapılan satürasyon biyopsilerinde en az 20 kor biyopsi alınmaktadır. Korlar daha çok prostatın anterior ve apikal bölümlerine yönelmektedir. Bir önceki biyopsi şekline bağımsız olarak tekrar biyopsi yapılan hastalarda satürasyon biyopsisi ile kanser yakalama oranları %30 olarak saptanmışken, daha önce birkez biyopsi yapılan hastalarda kanser saptama oranı %33, birden fazla biyopsi yapılan hastalarda kanser yakalama oranları %24 olarak bulunmuştur (18,19,20,21). Satürasyon biyopsisi yapılan

hastaların hemen hepsinde hematüri, hematospermi ve rektal kanama görülmüş, bu komplikasyonların oranı sextant TRUS-PB'ye göre yüksek ancak genişletilmiş TRUS-PB ile aynı düzeyde bulunmuştur (22,23). Transperineal brakiterapi gridi kullanılarak yapılan satürasyon biyopsilerinin kanser yakalama oranları transrektal yolla yapılanlarla benzer iken hastalarda daha fazla üriner retansiyon görülmüştür (24).

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Anatomik, fonksiyonel ve moleküler bilgi sağlayan Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MP-MRG) prostat kanserinin tespitinde ve lokalize etmede en son teknoloji olarak kullanıma girmiş ve ümit verici sonuçlar toplanmaya başlanmıştır. MP-MRG anatomik bilgiyi sağlayan T2-ağırlıklı görüntülerin yanı sıra dinamik kontrastlı çalışma, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR spektroskopik çalışma gibi fonksiyonel tetkiklerden oluşmaktadır (25). Gün geçtikçe artan sayıda merkez prostat biyopsi öncesinde ya da negatif prostat biyopsisi sonrasında MP-MRG yapmaya başlamıştır.

Literatürde MP-MRG ve MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinin TRUS-PB ile tanı konamayan, klinik olarak önemli prostat kanserlerinin tespitini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bir veya daha fazla negatif prostat biyopsisi olan hastalarda 3 Tesla MP-MRG ile tespit edilen şüpheli alanlara MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde %41 oranında prostat kanseri tespit edilmiş ve bu kanserlerin %87'si klinik olarak önemli kanser olarak belirlenmiştir (26). Başka bir çalışmada en az iki negatif prostat biyopsisi olan hastalarda MP-MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde prostat kanseri yakalama oranı %59 olarak tespit edilmiş ve bu saptanan kanserlerin %68'inin prostatın anterior bölümünde olduğu belirtilmiştir (27). Bu durum TRUS-PB'de prostatın eksik örneklendiğini ve özellikle anterior bölgedeki kanserlerin atlandığını göstermektedir. Ayrıca yüksek PSA'sı ve negatif prostat biyopsisi olan hastalarda, klinik olarak önemli prostat kanserlerini ayırt etmede MP-MRG'nin bir triaj test olarak kullanılabilirliğini ve bu hastaların gereksiz biyopsilerden korunacağını gösteren çalışmalar yapılmıştır (28).

MP-MRG prostat kanserinin görüntülenmesinde en ümit verici tetkik olmasına rağmen, MRG kılavuzluğunda prostat biyopsisinde, biyopsi tabancası kapalı tünel içinde elle manipüle edilmektedir. Bu sebeple her işlem sonrası hastanın tarayıcı tünel içine girip çıkması gerekmekte ve bu da zaman kaybına yol açmaktadır. Bir çok çalışmada bu zorluğu ortadan kaldırmak için robotlar ya da manipülatörler kullanılmaya başlanmıştır (29). MR uyumlu bir robotun tasarlanması ve kullanılması zor bir iş olduğu için bu robotların pratik uygulamaya geçmesi zaman alacaktır. Bu zorluklara rağmen ilk biyopsisi negatif olan hastalarda, MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde transrektal ve transperineal satürasyon biyopsilerine göre daha az sayıda kor biyopsi ile prostat kanseri saptanacağı gösterilmiştir (30).

Sonuç

İlk prostat biyopsisi negatif olan hastaların değerlendirilmesi ve bu hastalarda izlenecek yol çok önemlidir. Tekrar biyopsi kararını vermeden önce hastanın yaşı, ek hastalıkları, daha

önce yapılan biyopsinin şekli, önceki biyopsideki kor sayısı, biyopsi patoloji sonucu, prostat boyutu ve PSA düzeyi ortaya konmalıdır. Eğer hastada PSA yüksekliği ve şüpheli prostat muayene bulgusu devam ediyorsa, ilk biyopsi patoloji raporunda atipik küçük asiner hücreli proliferasyon ve multiple odaklarda yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varsa tekrar prostat biyopsi yapılmalıdır. İlk biyopsisi negatif olan hastalarda TRUS-PB'de prostatın anterior ve apeks bölgesinden eksik örnekleme yapılmış olabileceği için tekrar biyopside anterior prostat ve apekten de örneklemlerin yapıldığı transrektal veya transperineal saturasyon biyopsileri ya da multiparametrik MRG kullanılarak yapılan MRG eşliğinde prostat biyopsileri önerilmektedir. Bu üç tekniğin kanser saptama hızında birbirine bariz üstünlüğü olmadığı için yöntem seçiminde maliyet, teknolojik üstünlük, yöntem ulaşılabilirlik, alınacak kor biyopsi sayısı, önceki biyopsi yöntemi gibi kriterler göz önüne alınmalı tetkikin değil hastanın lehine karar verilmelidir.

Konsept: Bora İrer,

Dizayn: Bora İrer, Güven Aslan

Veri Toplama veya İşleme: Bora İrer

Analiz veya Yorumlama: Bora İrer

Literatür Arama: Bora İrer

Yazan: Bora İrer

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *Ca Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
2. Serag H, Banerjee S, Saeb-Parsy K, et al. Risk profiles of prostate cancers identified from UK primary care using national referral guidelines. *Br J Cancer* 2012;106:436-439.
3. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;1309-1322
4. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol* 2008;8:14.
5. Djovan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop. *J Urol* 2001;166:1679-1683.
6. Schoenfeld L, Jones JS, Zippe CD, et al. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007;99:770-774.
7. Abouassaly R, Tan N, Moussa A, et al. Risk of prostate cancer after diagnosis of atypical glands suspicious for carcinoma on saturation and traditional biopsies. *J Urol* 2008;180:911-914.
8. Wolters T, van der Kwast TH, Vissers CJ, et al. False-negative prostate needle biopsies: frequency, histopathologic features and follow-up. *Am J Surg Pathol* 2010;34:35-43.
9. Morote J, Lopez M, Encabo G, et al. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol* 2000;37:537-540.
10. Schattman PH, Hoeks L, Wyndaele JJ, et al. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000;37:404-412.
11. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, et al. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723-1726.
12. Pannek J, Marks LS, Pearson LD, et al. Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:449-453.
13. AuPrich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-1054.
14. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997;49:55-59.
15. Djovan B, Zlotta AR, Remzi M, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how to do affect the utility of PSA based-diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999;54:846-852.
16. Takashima R, Egawa S, Kuwano S, et al. Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;59:692-697.
17. Bott SR, Young MP, Kellett MJ, et al. Contributors to the UCL Hospitals' Trust Radical Prostatectomy Database. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU Int* 2002;89:886-889.
18. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, et al. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000;163:158-162.
19. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-91 ; discussion 91-2.
20. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505.
21. De la Taille A, Antiphon P, Salomon L, et al. Prospective evaluation of a 21- sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003;61:1181-1186.
22. Raberts JC, Jones JS, Patel A, et al. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* 2004;172:94-97.
23. Stav K, Leibovici D, Sandbank J, et al. Saturation prostate biopsy in high risk patients after multiple previous negative biopsies. *Urology* 2008;71:399-403.
24. Bott SR, Henderson A, Halls JE, et al. Extensive transperineal template biopsies of prostate: modified technique and results. *Urology* 2006;68:1037-1041.
25. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
26. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JC, et al. Three-tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;62:902-909.
27. Hambrook T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010;183:520-527.
28. Abd-Alazeez M, Ahmed UH, Arya M, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level- Can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urol Oncol* 2013;32:45.17-45.22.
29. Zangos S, Melzer A, Eichler K, et al. MR-compatible assistance system for biopsy in a high-field-strength system: initial results in patients with suspicious prostate lesions. *Radiology* 2011;259:903-910.
30. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: Meta- Regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One* 2013;8:e57480.



Metastatik Prostat Kanserinde Aralıklı veya Devamlı Androjen Baskılama Tedavisi: Derleme

Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Review

Dr. Mehmet Yıldızhan¹, Dr. Mehmet Dünder², Dr. Mehmet Şirin Ertek²

¹Mardin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

Metastatik prostat kanserli hastalarda devamlı androjen blokajının sağladığı kanser kontrolü ve sağkalım avantajının aralıklı androjen baskılama tedavileri ile sağlanıp sağlanmayacağını değerlendirmek. Androjen baskılama tedavileri yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda radyoterapi ile birlikte, ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastalarda ilk sıra tedavi seçeneğidir. Bu tedaviyle ortaya çıkacak hormonal değişiklikler kısa ve uzun dönem yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu yan etkilerin bir kısmı tedavi edilebilir olmakla birlikte, tedaviye toleransın anlamlı oranda azalmasına neden olmakta ve süreç bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir. Yan etkilerden sakınmak ancak kanser tedavi sürecini aksatmamak adına son zamanlarda kullanımı popülerite kazanmış aralıklı hormonal tedaviler gündeme gelmiştir. Bu derlemede uzun dönem devamlı ve aralıklı androjen baskılama tedavilerinin avantaj ve dezavantajları sunulmaya çalışılmıştır. Her iki tedavi yaklaşımını değerlendiren bir çok çalışmada asemptomatik, iyi motive olmuş metastatik hastalarda ve radyoterapi sonrası relaps gösteren, başlangıçtaki indüksiyon tedavisinden sonra ciddi PSA yanıtı alınmış hastalarda aralıklı tedavi iyi bir seçenek gibi görülmektedir. Aralıklı androjen baskılama tedavisinin kanser spesifik sağkalımın uzatılmasına katkı sağlayıp sağlamadığına dair veriler henüz yeterli değildir. Yaşam kalitesindeki iyileşme her iki tedavi kolunda benzer olarak görülmesine rağmen androjen baskılama tedavi kolunda seksüel aktivite skorlarının yüksek olması ve sıcak basması yan etkilerinin düşük olması bir avantaj gibi görülmektedir. Yine de androjen baskılama tedavisi için en uygun adaylar prostatektomi veya radyoterapi sonrası relaps olan metastazı olmayan ve ılımlı agresif tümörler gibi görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, aralıklı androjen baskılama, devamlı androjen baskılama

Summary

To determine whether intermittent androgen deprivation therapy would provide the cancer control and survival benefit as continuous androgen deprivation therapy in patients with metastatic prostate cancer. Androgen deprivation therapy is the first-line treatment in advanced stage or metastatic prostate cancer. Androgen deprivation therapy with radiation can be given in high risk localized prostate cancer. Hormonal changes caused by this treatment will lead to both short and long-term adverse effects. Although some of these adverse effects are treatable, they significantly decrease the tolerance to the treatment and may even cause discontinuation of the treatment. Intermittent hormonal therapies have recently become popular in order to avoid adverse effects during cancer treatment. In this review article, we presented the advantages and disadvantages of continuous and intermittent androgen deprivation therapies. Many studies that assess both treatment strategies have shown that intermittent therapy may be a good option for patients who are asymptomatic, well-motivated patients with metastatic disease, patients who showed relapse after radiation therapy and patients who show major PSA response after initial induction treatment. Data about whether intermittent androgen deprivation therapy increases cancer-specific survival are still insufficient. Although increase in quality of life is similar in both treatment arms, higher sexual activity scores and less hot flashes in the intermittent androgen deprivation therapy arm seem to be an advantage. Still, the best candidates for intermittent androgen deprivation therapy are patients who relapsed after prostatectomy or radiation therapy without systemic metastases and patients with mildly aggressive tumors.

Key Words: Prostate cancer, intermittent androgen deprivation, continuous androgen deprivation

Giriş

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde, İngiltere'de ve Batı Avrupa'daki yaşlı erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Bu yüksek insidansına rağmen hastalık metastatik evrede bile olsa tedaviye yanıt vermekte ve hatta lokalize hastalıkta kür sağlanabilmektedir (2).

İlerlemiş prostat kanserli erkeklerde Androjen Baskılama Tedavisi (ABT), tedavinin iskeletini oluşturmaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nda da (AUK) ifade edildiği gibi, ABT'nin ana bileşeni GnRH analoglarıdır (3). Cerrahi kastrasyon halen ABT'nede altın standart tedavi yaklaşımıdır, ancak negatif fizyolojik etkileri, geri dönüşümsüz olması ve aralıklı tedaviye olanak vermemesi en büyük sakıncalarıdır.

ABT, yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda radyoterapi ile birlikte, ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastalarda ilk sıra tedavi seçeneğidir. ABT tedavisiyle ortaya çıkacak hormonal değişiklikler kısa ve uzun dönem yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu yan etkilerin bir kısmı tedavi edilebilir olmakla birlikte, ABT'ye toleransın anlamlı oranda azalmasına neden olmakta ve süreç bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir. Yan etkilerden sakınmak ancak kanser tedavi sürecini aksatmamak adına son zamanlarda kullanımı popülerite kazanmış aralıklı hormonal tedaviler gündeme gelmiştir. Bu derlemede uzun dönem devamlı ve aralıklı androjen baskılama tedavilerinin avantaj ve dezavantajları sunulmaya çalışılmıştır.

Prostat hücreleri; büyümek, çoğalmak ve fonksiyon için androjen bağımlıdır. Testosteron tümörojenik olmadığı halde tümör hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için hayati önemdedir (4). Devamlı Androjen Baskılama (DAB), malign prostat hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için androjen stimülasyonunun gerekli olduğu tezi üzerine geliştirilmiştir. Uzun süreli kastrasyon prostat hücrelerinde apoptozisi uyarmaktadır. Böylece malign hücreler ortadan kaldırılmaya çalışılır. Ortalama 24 aylık bir zamandan sonra tümör hücreleri ABT'ye duyarsız hale gelmekte ve relaps göstermekte ve bu dönem kastrasyon bağımsız büyüme süreci olarak tanımlanmaktadır. Deneysel bilgilerimiz kastrasyon bağımsız sürecin, kastrasyon sonrası erken dönemde, kök hücrede androjenin indüklendiği farklılaşmanın durduğu dönemle eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir (5). Progresyondan önce kastrasyona son vermenin, androjen bağımlı kök hücrelerin çoğalmasına neden olarak, sonradan ortaya çıkan herhangi bir tümörün büyümesi anlamına gelebileceği ileri sürülmüştür. Bundan dolayı kök hücre androjen kesilmesine bir kez daha duyarlı hale getirilmelidir. Böylelikle Aralıklı Androjen Baskılama (AAB), androjen bağımsız klonlar oluşuncaya kadar ertelenmelidir. AAB hormona bağımsız klonların ortaya çıkışını geciktirecektir.

Aralıklı Androjen Baskılama Tedavisi (AABT) ilk kez Klotz ve ark. tarafından, PSA'nın henüz klinik kullanıma girmediği çağlarda, Dietilstilbestrol (DES) ile tedavi edilen semptomatik 20 metastatik prostat kanserli erkekte uygulanmıştır. Hastaların iyi klinik yanıt verdiği zamanlarda DES kullanımı kesilmiş ve hastalar semptomatik olduğu dönemde yeniden başlanmıştır. Böylelikle yan etkilerin azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması sağlanmıştır (6). AABT'nin teorik temeli Bruchovsky ve ark. tarafından geliştirilmiş ve ileri sürülmüştür. Çalışmalarında, prostat kanser hücrelerinin androjene yeniden maruziyetinin, androjen bağımlı hücrelerin apoptoz potansiyelini arttırdığını ve yeniden başlattığını bulmuşlardır (5).

Keto ve ark.'nın, ABT süresince PSA seviyelerinin nadir düzeylere inmesiyle prostat kanseri spesifik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan 294 hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmada, Radikal prostatektomi sonrası ABT başlanan PSA nadir seviyesi yüksek seyreden hastalar, kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) gelişimine, metastazlara ve sonuçta ölüme daha fazla yakınlık göstermiştir. PSA nadir seviyesi gruplara ayrıldığında PSA: 0,01-0,2 ng/ml ve PSA>0,2 ng/ml olan gruplarda, PSA saptanamayan hastalara kıyasla bu anlamda daha riskli bulunmuştur. Dört yıl içinde KDPK gelişim riski PSA saptanamayan grupta %7, PSA: 0,01-0,2 ng/ml olan grupta %27, PSA>0,2 ng/ml olan grupta %93

olarak saptanmıştır. Dört yıl içinde metastaz gelişim riski PSA saptanamayan grupta %3, PSA: 0,01-0,2 ng/ml olan grupta %14, PSA>0,2 ng/ml olan grupta %72 olarak saptanmıştır (7). AABT düşünülen olgularda aşağıda sıralanan ilkeler göz önünde bulundurulmalıdır (8).

- Başlangıçtaki hormonal tedavi indüksiyon fazı 3-6 ay sürmelidir.
- Başlangıçtaki indüksiyon fazının PSA seviyelerinde açıkça bir etki gösterdiği görülmelidir.

a. Metastatik hastalığı olan olgularda PSA<4,0 ng/ml olmalı (PSA<0,2 olması en iyi prognozu göstermekte ve tercihen <2 ng/ml) (9).

b. Rekürren hastalığı olanlarda PSA<0,5 ng/ml olmalıdır.

- Hastalık progresyonuna dair kanıtlar olunca tedaviye yeniden başlanmalıdır.

a. Metastatik hastalığı olanlarda PSA 10-15 ng/ml olduğu zaman

b. Metastatik hastalığı olmayanlarda PSA 3-10 ng/ml olduğu zaman

- Tedaviye yeniden başlandığında en az 6 ay devam edilmelidir.
- Her 3-6 ayda PSA değerlendirmesi ve klinik değerlendirme yapılmalıdır.

• Kastrasyon dirençli durumun ilk işaretleri görülünceye kadar tekrarlayan tedavi sikluslarında aynı kurallar geçerlidir.

Metastatik hastalıklar başlangıçta ABT ile tedavi edilmelidir. Yedi aylık ABT tedavisinden sonra hastalar PSA değerlerine göre kategorize edilir (3).

- Düşük risk grubu : <0,2 ng/ml (ortanca sağkalım 75 ay)

- Orta risk grubu : 0,2-4,0 ng/ml (ortanca sağkalım 44 ay)

- Yüksek risk grubu: >4,0 ng/ml (ortanca sağkalım 13 ay)

Finn Prostat VII çalışmasına, lokal ileri veya metastatik hastalığı olan 554 hasta dahil edilmiştir (10). Altı aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, PSA nadir değeri 10 ng/ml'nin altına düşen veya tedavi öncesi PSA'sından %50 veya daha fazla düşme olan hastalar AABT ve DABT alan iki gruba randomize edilmiştir. AABT kolunda tedavi 10 ng/ml'nin altına düştüğü zamanlarda durdurulmuş ve 20 ng/ml'yi aştığı zamanlarda yeniden başlanmıştır. Her bir tedavi siklus süresi AABT'de en az 6 ay olarak belirlenmiş. Ortalama 65 aylık bir takip süreci sonucunda hastaların %71'i (392) kaybedilmiştir. Bu kayıpların %68'i (186) AABT kolunda ve %74'ü (206) DABT kolunda yaşanmıştır. Çalışmada progresyonsuz sağkalım, kanser spesifik sağkalım ve tüm sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Her iki tedavi kolunda bu hedeflerden hiçbirinde istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

Calais da Silva ve ark.'nın yaptığı Southern European Urooncology Group (SEUG) çalışmasında, lokal ileri veya metastatik hastalığı olan 766 hasta, GnRH analogu ve siproteron aseatatın kullanıldığı 3 aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, PSA nadir değeri 4 ng/ml'nin altına düşen veya tedavi öncesi PSA'sından %80 daha fazla düşme gösteren hastalar (626), AABT ve DABT alan iki gruba randomize edilmiştir (11). Tüm sağkalım ve hastalık progresyon sürecinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. AABT kolunda kanser ölümleri fazlayken DABT kolunda kardiyovasküler sistem ilişkili ölümler fazlaca izlenmiş. Ancak, AABT kolunda tedavi maliyetleri açık ara azalmış olarak izlenmiş. Kastrasyon rezistansına kadar geçen süre açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Langenhuijsen ve ark.'nın gerçekleştirdiği TULP çalışmasında, metastatik prostat kanseri olan 193 hasta, 6 aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, 96'sı DABT koluna ve 97'si AABT koluna

randomize edilmiştir. İki yıllık progresyon riski başlangıç PSA<50 ng/ml olanlarda %25, PSA 50-500 ng/ml olanlarda %55 ve PSA>500 ng/ml olanlarda %76 olarak görülmüştür. AABT uygulanan ve nadir PSA değeri <0,2 ng/ml olan hastaların 2 yıllık progresyon riski DABT uygulananlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek (AABT kolunda %53, DABT kolunda %31; p=0,03) izlenmiştir (12). Gruplar arasında yaşam kalitesi bakımından farklılık izlenmezken DABT kolunda yan etkiler daha fazla gözlenmiştir. Başlangıç PSA'sı yüksek olan, ağrılı metastatik hastalar ve ABT sonrası nadir PSA seviyesi halen yüksek olan hastalar ABT ile kötü prognoza sahip olan hastalardır ve bu hastalarda AABT iyi bir seçenek değildir.

PSA değeri >20 ng/ml ve metastatik prostat kanseri olan 383 hastayla gerçekleştirilen, çok merkezli, TAP22 çalışmasında altı aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşen 173 hasta AABT ve DABT kollarına randomize edilmiştir (13). AABT kolunda PSA 4 ng/ml'nin altına düştüğünde tedaviye ara verilmiş ve 10 ng/ml'yi aştığında yeniden başlanmıştır. Çalışmadaki primer hedef tüm sağkalım ve ikincil hedefler ise progresyonsuz sağkalım, hastalık ilişkili yaşam kalitesi ve tedavi güvenliği olarak belirlenmiştir. Progresyonsuz sağkalım (p=0,75) ve tüm sağkalım (p=0,73) anlamında tedavi kolları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

SWOG 9346, Hussain ve ark. tarafından yapılan, metastatik (lenf nodu, kemik ve visseral metastazı olan) hastalarda AABT ile DABT'yi kıyaslayan şimdiki kadar yapılmış en büyük çalışmadır (14). Seçilmiş 3040 hastadan, ABT (Goserelin ve bikalutamide) ile 7 aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, PSA seviyesi 4 ng/ml ve altına düşen 1535 hasta randomize edilmiştir. Bu, M1b hastaların en fazla %50'sinin AABT'ye aday olabileceğini tekrar göstermiştir. AABT kolunda PSA 4 ng/ml'nin altına düştüğünde tedaviye ara verilmiş ve PSA 20 ng/ml'yi aştığında tedaviye yeniden başlanmıştır. Çalışmanın primer hedefi tüm sağkalımı ve ikincil hedefi tedavi ilişkili yaşam kalitesini bozan üç semptom olan impotans, libido ve enerji durumunu kıyaslamak olarak planlandı. Ortalama 9,8 yıllık bir takip sürecinden sonra AABT alan grupta ortanca sağkalım 5,1 yıl ve DABT alan grupta 5,8 yıl olarak görüldü. AABT kolunda hastaların %23'ü en az 10 yıl yaşarken DABT kolunda ise bu oran %29 olarak izlenmiştir. Yazar çalışma sonuçlarının ikna edici olmadığını ve AABT alan grupta %20'den fazla bir ölüm riskinin görmezden gelinemeyeceğine dikkat çekmiştir. Çalışma, 3. ayda erektil ve mental fonksiyonların AABT alan grupta daha iyi olduğunu ancak sonrasında bu farkın önemini kaybettiğini göstermiştir. Bu AABT kolundaki hastalardan geri DABT'ne dönmek zorunda kalan hastaların değerlendirilmesindeki kontaminasyondan kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmanın post hoc tabakalandırma analizinde minimal hastalığı olup AABT alan hastalarda ortanca sağkalım 5,4 yıl ve DABT 'de 6,9 yıl (HR, 1,19; %95, CI, 0,98-1,43) (14). Yaygın hastalığı olanlarda ortanca sağkalım AADT grubunda 4,9 yıl ve DABT grubunda 4,4 yıl (HR, 1,02; %95 CI, 0,85-1,22) olarak bulundu.

Yan Etkiler ve Yaşam Kalitesi

DABT birçok erken ve uzun dönem yan etkilerle ilişkilidir. Sıcak basmaları ve seksüel fonksiyonda bozulma en yaygın ve en erken görülen yan etkilerdir (15). Ancak yaşam kalitesinde iyileşmenin, faz 3 çalışmaların tedavisiz döneminde AABT

kolunda beklendiği kadar iyi olmadığı gözlemlenmiştir (12,16,17,18). TAP22 çalışmasında AABT kolunda (%84,4), DABT koluna (%93,6) kıyasla anlamlı oranda daha az yan etkiler izlenmiştir (p<0,001) (13). SEUG çalışmasında, sıcak basması ve seksüel fonksiyonların, seksüel aktivitenin artmış olduğu izlenmiştir (p<0,001) (11). Finn Prostat çalışmasında sıcak basması sıklığının daha az olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür (p=0,44) (10). SWOG çalışmasında, erektil fonksiyonlarda ve mental durumda 3. ayda AABT kolunda daha iyi sonuçlar alınmış ancak sonrasında bu iyilik halinin ortadan kalktığı görülmüştür (14). Bu çalışma sonuçlarına göre, sıcak basması ve seksüel disfonksiyon gibi erken dönem yan etkilerde AABT lehine olan bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Gandaglia ve ark.'nın Amerikan toplumunda ABT'nin böbrek yetmezliği ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada 69,292 metastazı olmayan prostat kanserli hastalar 10 yıl boyunca izlenmiştir. Beş yıllık ve 10 yıllık takiplerde ABY gelişim riski ADT alan grupta sırasıyla %18,6 ve %30,7 saptanmışken ADT almayan grupta bu risk sırasıyla %13,6 ve %24,9 bulunmuştur. Bu çalışma, GnRH analoglarının Akut Böbrek Yetmezliği'ne (ABY) giden süreçleri hızlandırdığını ortaya koymuştur. Ancak orşiektominin ABY ile ilişkisi görülmemiştir (19).

DABT, metabolik sendrom ve kemik mineral dansitesinde azalma gibi uzun dönem yan etkilerin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. GnRH analogları, abdominal kilo artışı sağlamakta, kas kütlelerinde ve insülin duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır (20,21). Bu metabolik değişiklikler kardiyovasküler problem görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. FDA, GnRH analoglarının kullanımında diyabet, kalp krizi, ani ölüm ve inme sıklığında bir artış olduğunu açıklamıştır (22). Keating ve ark.'nın 2009 yılında yayımlanan ve 37,443 prostat kanserli hastada ABT ile diyabet, kalp krizi, ani kardiyak ölüm ve inme riskini inceledikleri çalışmalarında ABT aleyhine sonuçlar elde etmişlerdir. Takip süresince hastaların %2,3'ünde kalp krizi, %3,6'sında ani kardiyak ölüm veya hayatı tehdit eden aritmi ve %3,2'sinde iskemik inme veya geçici iskemik atak gözlemlenmiştir. Kombine ABT alan ve öncesinde diyabetes mellitus hikayesi olmayan 22,356 hastanın %22,2'sinde (4967) sonradan diyabet ve yine öncesinde koroner hastalığı olmayan 23,068 hastanın %20,7'sinde (4775) koroner kalp hastalığı ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde orşiektomide de istatistiksel anlamlı oranda bu hastalık risklerinde artış gözlemlenmiştir. Tek başına oral antiandrojen tedavi alan hastalarda koroner kalp hastalığı için risk artışı mevcutken, diyabet, kalp krizi, ani kardiyak ölüm veya inme riskinde bir değişiklik izlenmemiştir (23). 2011 yılında yayımlanan Rodriguez ve ark.'nın çalışmaları da bu savı destekler nitelikteydi (24).

Otuz bin hastanın incelendiği prospektif Danish çalışmasında ABT ile kalp krizi gibi kardiyovasküler hastalıklar ve inme ilişkisi incelenmiştir. Medikal endokrin tedavi ile tedavi edilmiş hastalarda kalp krizi ve inme riskinde bir artış izlenmiştir. Ancak androjen baskılanmasının orşiektomi ile sağlandığı hastalarda kalp krizi ve inme riskinde bir artış izlenmemiştir (25). Azoulay ve ark., İngiltere'de gerçekleştirdikleri ve 2011 yılında yayımlanan çalışmalarında yeni tanı konulan 22,310 prostat kanserli hastada inme riskini incelemişlerdir. GnRH agonisti kullanımının %18 oranında inme/geçici iskemik atak riskinde artışa yol açtığı ve

aynı risk artışının (%47) oral antiandrojen kullanan hastalarda da izlendiği görüldü. Ancak Danish çalışmasının tam aksine bu riskin en fazla bilateral orşiektomi uygulanmış hastalarda (%77) olduğu görüldü. Bu ilaçların 4 aydan daha süreli kullanımında bir risk görülmemiş ancak 5-24 ay arası kullananlarda inme/geçici iskemik atak sıklığının %40'tan fazla olduğu, 25 aydan daha uzun süreli kullanımlarda ise bu risk artışının önemini kaybettiği görülmüştür (26). SEUG çalışmasında, DABT kolunda kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski daha yüksek bildirilmiştir (%16,7 vs. %13,1) (12). FinnProstat çalışmasında tedavi kolları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (11). Bu konudaki sınırlı bilgiler nedeniyle halen net bir durum ortaya koymak mümkün değildir, randomize kör çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik mineral dansitesinde azalma DABT ile ortaya çıkmakta ve bu durum osteoporoz ve kemik fraktür riskini arttırmaktadır.

Tedavi Maliyetleri

AABT ile DABT arasındaki tedavi maliyetlerini kıyaslayan çok fazla çalışma yoktur. Niraula ve ark. AABT ile tedavi edilen hastalarda ortalama %48 oranında tedavi maliyetlerinde bir azalma sağlanmıştır (27). Hering ve ark. da 48 aylık bir tedavi süresinde AABT kolunda tedavi maliyetlerinde %50 kadar bir kar sağlanmıştır (28).

Kılavuzlar Eşliğinde Genel Bir Bakış

Uluslararası Üroloji Dernekleri'nin kılavuzlarına bakıldığında, AADT'yi ilerlemiş prostat kanserinde bir tedavi alternatifi olarak sunan ilk öneriler Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunun (AUB) 2012 güncellenmesinde önerilmiş ve sonrasında bu öneriye devam edilmiştir. AUK 2014 güncellemesinde: asemptomatik, iyi motive olmuş metastatik hastalarda ve radyoterapi sonrası relaps gösteren, başlangıçtaki indüksiyon tedavisinden sonra major PSA yanıtı alınmış hastalarda aralıklı tedavi önerilmektedir (3). Amerika Üroloji kılavuzlarında henüz aralıklı tedavi ile ilgili bir öneriye yer verilmemiştir (29). Amerika klinik onkologlar topluluğu (American Society Of Clinical Oncology-ASCO) mevcut verilerin yetersizliği nedeniyle AABT'nin klinik çalışmalar dışında kullanımını önermemektedir (30). National Comprehensive Cancer Network (NCCN), metastatik hastalıkta AABT ile DABT'yi kıyaslayan faz 3 çalışmaların sonuçlarının istatistiksel olarak ikna edici olmadığını ifade etmiştir. Eretil fonksiyonların ve mental sağlığın 3. ay değerlendirmesinde DABT ile kıyaslandığında AABT lehine olduğunu, özellikle tedavisiz dönemlerde PSA ve testosteron seviyesinin yakın takibi ve gereğinde görüntüleme yapılarak hastalık progresyonu izlendiği durumda derhal DABT'ye geçilmesini önermektedir (31).

Sonuç

Lokal ileri, rekürren veya hormon duyarlı metastatik prostat kanserli hastalarda, tüm sağkalım süresi göz önüne alındığında AABT ile DABT arasında herhangi bir farklılık izlenmedi. AABT'nin kanser spesifik sağkalımın uzatılmasına katkı sağlayıp sağlamadığına dair veriler henüz yeterli değildir. Yaşam kalitesindeki iyileşme her iki tedavi kolunda benzer olarak görülmesine rağmen AABT kolunda seksüel aktivite skorlarının yüksek olması ve sıcak basması yan etkilerinin düşük olması

bir avantaj gibi görülmektedir. Yine de AABT için en uygun adaylar prostatektomi veya radyoterapi sonrası relaps olan metastazı olmayan ve ılımlı agresif tümörler gibi görülmektedir. Bu hastalarda AABT'nin seçilmesi aynı etkiyi daha az maliyetle sağlamaktadır. Tümör volumü büyük olan, lenf nodu tutulumu ve kemik metastazı olan, PSA>100 ng/ml veya PSA çiftlenme zamanı kısa olan yüksek riskli hastalarda DABT kullanılması önerilmelidir.

Konsept: Mehmet Yıldızhan

Dizayn: Mehmet Yıldızhan

Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Yıldızhan

Analiz veya Yorumlama: Mehmet Dündar

Literatür Arama: Mehmet Şirin Ertek

Yazan: Mehmet Yıldızhan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU Int* 2007;99 Suppl 1:19-22; discussion 23-24.
2. National Cancer Institute: Prostate Cancer Treatment (PDQ®). General Information About Prostate Cancer. Accessed on 16 December 2013.
3. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
4. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, molecular biology and physiology of the prostate In: Wein AJ, et al (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed; 2012:2533-2569.
5. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-2282.
6. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, et al. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986;58:2546-2550.
7. Keto CJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Detectable Prostate-Specific Antigen Nadir During Androgen- deprivation Therapy Predicts Adverse Prostate Cancer-Specific Outcomes: Results from the SEARCH Database. *Eur Urol* 2014;65:620-627.
8. Wolff JM, Abrahamsson PA, Irani J, et al. Is intermittent androgen-deprivation therapy beneficial for patients with advanced prostate cancer? *BJU Int* 2014;114:476-483.
9. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-3990.
10. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate study VII:intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187:2074-2081.
11. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer:results from a randomised phase 3 study of the South european urooncological group. *Eur Urol* 2009;55:1269-1277.
12. Langenhuisen JF, Badhauser D, Schaaf B, et al. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:549-556.
13. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-1269.

14. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittant versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-1325.
15. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, et al. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276-282.
16. Miller K, Steiner U, Lingnau A. Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:185.
17. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, et al. Intermittent androgen deprivation in patients with psa-relapse after radical prostatectomy-first results of a randomized prospective phase 3 clinical trial. *Eur Urol Suppl* 2003;2:24.
18. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
19. Gandaglia G, Sun M, Hu JC, et al. Gonadotropin-releasing Hormone Agonists and Acute Kidney Injury in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;1125-1132.
20. 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.
21. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-1308.
22. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication 10.10.2010 accessed jan 17,2012
23. Keating NL, O'Malley J, Freedland SJ, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: Observational Study of Veterans With Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46.
24. Martín-Merino E, Johansson S, Morris T, et al. Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Coronary Heart Disease and Heart Failure in Patients with Prostate Cancer A Nested Case-Control Study in UK Primary Care. *Drug Saf* 2011;34:1061-1077.
25. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population based cohort study. *Eur Urol* 2014;65:704-709.
26. Azoulay L, Yin H, Benayun S, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1244-1250.
27. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029-2036.
28. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, et al. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276-282.
29. Prostate cancer: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. 2007. update. American Urological Association
30. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605.
31. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site



Prostat Kanseri Doku ve Serum Biyomarkerlarında Güncel Durum Değerlendirilmesi

Evaluation of the Current Situation Tissue and Serum Biomarkers in Prostate Cancer

Dr. Enis Kervancıoğlu¹, Dr. Murat Koşan²

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın birçok bölgesinde en sık tanı alan kanserdir ve erkekler arasında kanserden ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. Hayat boyu prostat kanseri olma riski %16'dır. Şu anda kabul edilen tek tarama aracı Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Parmakla Rektal Muayene'dir (PRM). PSA, prostata spesifik ancak kansere spesifik olmayan bir belirteçtir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi hastalıklarda da yüksek serum PSA değerleri saptanabilir. Bu nedenle, tek başına serum PSA ölçümü prostat kanserinin tespit edilebilmesi açısından spesifitesi düşük bir yöntemdir ve yanlış pozitif sonuçlara, gereksiz biyopsilere neden olmaktadır. Dolayısıyla klinik önemsiz kanserin gereksiz tanı alması ve daha kötüsü erken evre kanserlerin tanı almayabilmesi gibi sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunlarla karşılaşmamak için son yıllarda PSA'ya yardımcı ya da onun yerini alabilecek kansere spesifik biyomarkerlar araştırılmaya başlanmıştır. Bu makalede, prostat kanserinde son yıllarda araştırılmış ve yayınlanmış olan PSA ve PSA dışı doku ve serum biyomarkerlarında güncel durum değerlendirilmesi yapılmış amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat kanseri doku ve serum belirteçleri, PSA dışı biyomarkerlar

Summary

Prostate cancer, is the most commonly diagnosed cancer in the United States and in many parts of the world and ranks 2nd in death from cancer among men. Lifetime risk of developing prostate cancer is 16%. Currently the only accepted screening tool Prostate Specific Antigen (PSA) and Digital Rectal Examination (DRE). PSA is a specific biomarker but non-specific for prostate cancer. In diseases such as Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and prostatitis high serum PSA levels can be detected. Therefore, identifying prostate cancer only with serum PSA measurement has lower specificity and may lead to false positive results and unnecessary biopsies. Some encountered problems such as unnecessary diagnoses of clinically insignificant cancer and the non-diagnosis of early stage cancers can take. In recent years there are too many studies to investigate new biomarkers for replacing or helping PSA. The aim of this article was the evaluation of the current situation for PSA and non-PSA tissue and serum biomarkers which are published.

Key Words: Prostate cancer, tissue and serum biomarkers in prostate cancer, non-PSA biomarkers

Giriş

Prostat kanseri, batı toplumlarında erkeklerde en sık rastlanılan solid doku kanseridir (1). Prostat Spesifik Antijen (PSA), 1986 yılında prostat kanserli hastaların takibinde kullanılmak amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır. Prostat kanserinin taramasında kullanımı ise 1994 yılında onaylanmıştır (2). Onaylanmasının ardından PSA kullanımı hızlı bir şekilde yaygınlaşmıştır. Ancak, PSA'nın bu kadar yaygın kullanımı, klinik önemi olmayan prostat kanserlerine tanı konmasına ve bunların fazladan tedavi edilmesine neden olmaktadır. Günümüzde prostat kanseri tanısı, tarama yöntemi olarak kullanılan PSA ölçümü ve Parmakla Rektal Muayene'ye (PRM) dayanmaktadır. Bilindiği üzere PSA organ spesifitesi yüksek fakat kanser spesifitesi düşük bir belirteçtir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve prostat enfeksiyonlarında da PSA

düzeyleri yüksek olabilir. Serum PSA seviyeleri kullanılarak yapılan taramalar sonucunda hastalığa özgü mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Ancak PSA'nın bu yararı yapılan prostat biyopsilerinde %70-80'e ulaşan artışa neden olmuştur (3). Bunların sonucunda gereğinden fazla klinik önemsiz hastalığın tespiti nedeniyle, gereğinden fazla tedavilerin uygulanması gündeme gelmiştir.

Serum PSA ölçümleri, tam istenilen bir belirteç olmamasına rağmen günümüzde prostat kanseri tanısı için en sık kullanılan tarama yöntemidir. Fakat PSA'nın kanser spesifitesinin düşük olmasının doğurduğu sorunlar nedeni ile PSA'dan daha etkin farklı biyomarkerların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu bağlamda, son yıllarda ideal biyomarker tespiti için çok sayıda araştırmalar ve çalışmalar yapılmıştır. Bunun sonucunda PSA etkinliğini artırmak için PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/kompleks PSA gibi PSA türevleri

gündeme gelmiştir. Bu türevlerin daha çok PSA değeri 4-10 ng/ml olan ve gri zon olarak da tabir edilen değerlerde kullanımı ön plana çıkmıştır.

PSA dansitesi: PSA dansitesi (PSAD), total PSA (tPSA) düzeyinin transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile saptanmaktadır. PSAD ile PSA seviyesi 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda kanser ve BPH ayırımını yapabilmeyi amaçlamaktadır. İlk olarak 1992 yılında PSA seviyesinin, prostat hacmi ile korelasyonu temeline dayanarak kullanımına başlanmıştır. Eşik değer olarak 0,15 ng/mL/cc seçilmesi halinde PSAD'nin kanser saptamada iyileşme sağlayabileceği belirtilmiştir (4). Catalona ve ark. ise bu değer kullanılması halinde kanserlerin %50'sinin saptanamayacağını bildirmiştir (5). Bir başka çalışmada ise eşik değerinin, tPSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olanlar için 0,10 ng/mL/cc, tPSA değeri 10-20 ng/mL/cc olanlar için ise 0,19 ng/mL/cc kullanılması PSAD sensitivitesini arttıracığı rapor edilmiştir (6). Fakat yöntemin uygulanmasında TRUS'nun hastalara vermiş olduğu rahatsızlık, tanı maliyetindeki artış ve ölçümde yapılan değişiklikler nedeni ile PSAD uygulaması sınırlıdır.

PSA hızı: PSA hızı (PSA-V), zaman içindeki PSA değişimlerini gözlemek amacıyla kullanılmaktadır. En az 12-18 aylık periyot içinde üç ayrı PSA ölçümüne ihtiyaç duyulmaktadır. PSA-V değeri 0,5 ng/mL veya üzerinde yıllık artış göstermesi, %72 sensitivitede ve %95 spesifitede kanser saptanma olasılığını göstermektedir (7). Fakat PSA'nın farklı zamanlarda ölçüm tutarsızlıkları ve çeşitli nedenlerden etkilenebilmesi uygulamada sorunlara neden olmaktadır.

PSA ikiye katlanma zamanı: PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT), özellikle tedavi sonrası nüksün öngörülmesinde kullanılmaktadır. PSA-DT 10 aydan kısa olan hastaların daha kötü prognoza ve metastazsız sağ kalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (8). Yapılan diğer çalışmalarda düşük PSA-DT sürelerinin cerrahi ve radyoterapiden sonra PSA nüksü olmuş hastalarda artmış kansere spesifik mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). PSA-DT zamanı bağımlı bir tetkik olmasından dolayı biyopsi kararı vermede etkili değildir ve genellikle tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır.

Serbest/toplam PSA: Gri zondaki (4,1-10 ng/mL) düşük s/t PSA değerleri yüksek olasılıkla prostat kanserine bağlı PSA artışını düşündürmektedir. Immunoassey tanı yöntemlerinin gelişmesinden sonra s/t PSA oranının kanser hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır. Prostat kanserli hastalarda düşük s/t PSA değerlerinin daha agresif hastalıkla ilişki olduğu rapor edilmiştir (10). PSA 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda eşik değer %25 kabul edildiğinde prostat kanserlerinin %95'ine teşhis konulabildiği %20 hastanın gereksiz biyopsiden korunabildiği bildirilmiştir (11). Benzer bir çalışmada ise s/t PSA değeri %10'un altındaki erkeklerde %56 oranında prostat kanseri saptanmışken, oranı %25'in üstünde olan erkeklerde ise %25'in altında kanser saptandığı bildirilmiştir (5). Prostat kanseri ile BPH'yi birbirinden ayıracak kesin s/t PSA eşik değeri bulunmamakla birlikte yüksek eşik değerleri sensitiviteyi artırıp spesifiteyi azaltarak bazı kanserlerin gözden kaçmasına neden olabilmektedir.

Yaşa özgü PSA: Prostat kanseri olmayan hastalarda PSA seviyesi prostat büyüklüğü ve glandüler epitelyum miktarını yansıtmaktadır. Dolayısıyla prostat boyutunun yaş ile beraber artması, PSA seviyesinde artışa neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada genç hastalarda kanser saptama oranını, yaşlı

hastalarda ise PSA testinin spesifitesini arttırmak için yaşa bağlı referans aralıklarının (40-49 yaş: 0-2,5 ng/mL, 50-59 yaş: 0-3,5 ng/mL, 60-69 yaş: 0-4,5 ng/mL, 70-79 yaş: 0-6,5 ng/mL) %95 spesifitede yararlı olduğu bildirilmiştir (12). Bu referans aralıkları kullanarak yapılan başka bir çalışmada 60 yaş altı hastalarda 74 ilave kanser olgusu tespit edilmiş ve bu kanserlerin %80'inde organa sınırlı kanser olduğu gösterilmiştir (13). Yaşa özgü PSA kullanımı ile ilgili belirsizlikler mevcutken, genç erkeklerde daha düşük PSA referans aralıklarının kullanılması ile daha çok gereksiz biyopsi ve maliyetlerde artış söz konusu iken aksine yaşlı bireylerde ise var olan hastalığın teşhis edilememesine bağlı sorunların olacağı çoğu ürologlar tarafından bilinmektedir.

Prostat Spesifik Antijen Dışı Biyomarkerlar

PSA dansitesi ve hızı gibi tetkikler spesifitede iyileşme sağlanmasına rağmen klinik uygulamadaki zorluklar nedeniyle yaygın kullanıma girememiştir. Yaşa özgü PSA referans aralıklarının kullanılması, yanlış negatif biyopsi uygulamalarını azaltmakta fakat bazı klinik önemli kanserlerin gözden kaçmasına neden olmaktadır. PSA seviyesi 4-10 ng/mL olan erkekler için spesifiteyi en çok arttıran tetkiklerden biri s/t PSA oranıdır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki PSA türevleri istenilen spesifite ve sensitiviteye sahip olamamaları ve kullanım zorlukları nedeni ile PSA dışı doku ve serum biyomarkerlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Genetik ve moleküler çalışmaların artmasıyla yeni belirteçler ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu testlerin prostat kanserinin tanı ve tedavisinde PSA'dan ne kadar üstün oldukları zamanla belli olacaktır. Bu belirteçler çeşitli yöntemler kullanılarak tespit edilse de temel olarak kan, doku ve idrar örneklerinde elde edilmektedir.

Human Kallikrein 2: Human kallikrein 2 (hK2), PSA gibi bir serin proteazdır ve PSA ile %80 aminoasit dizilim benzerliği gösterir. Her ikisi de esas olarak prostattan salgılanır. Prostat dokusunda, plazmada, semende ve serumda hK2 miktarı, toplam PSA'nın %2'si kadardır. hK2, PSA'ya benzer şekilde kanda serin proteaz inhibitörlerine bağlı veya serbest dolaşır (14). PSA gibi prostat kanserinde aşırı eksprese edilir ve hK2 seviyeleri serumdan ölçülebilir. Serum hK2 seviyelerinin, PSA türevleri ile kombine edilerek kullanımı prostat kanseri tanısında yardımcı olabileceği hakkında çalışmalar mevcuttur (14). hK2'nin radikal prostatektomi yapılanlarda kötü differansiyasyonu, ekstrakapsüler yayılımı ve biyokimyasal nüksü öngörebildiği öne sürülse de bu bulgular başka çalışmalar tarafından desteklenmemiştir (15). hK2'nin prostat kanseri tanı ve evrelemesindeki rolü kesinlik kazanmış olmasa da, PSA ve türevleri ile kombine kullanımında, prostat biyopsilerini tahmin etmede, tek başına PSA'ya göre %68'den %83'e çıkmaktadır. Bu da biyopsi ihtiyacını %50 azaltmakta ve tanı atlanan yüksek dereceli tümör oranını %8'lerde tutmaktadır (16).

Prostat Kanseri Antijeni 3: Prostat kanseri antijeni (PCA-3), diğer adıyla DD3 9. kromozomda bulunan ve kodlama yapmayan bir RNA olup, günümüzde klinik kullanımda prostat kanseri için en spesifik belirteçtir. PCA-3 RNA ekspresyonu sadece prostat dokusunda gerçekleşmekte olup, insanda başka hiçbir organ veya tümörde bulunmamaktadır (17). PCA-3 geni ilk defa 1990'lı yıllarda prostat kanserli dokuda izole edilmiştir. Prostat kanseri için bir biyomarker olabileceği ise 1999 yılında PCA-3 mRNA'nın artmış ekspresyonunun radikal prostatektomi spesmenlerinde normal dokuya göre daha fazla bulunmasının gösterilmesiyle söz konusu olmuştur (17). Birçok çalışmada,

prostat kanserli dokularda PCA-3'ün normal dokulara göre ortalama 66 kat daha fazla üretildiği, bunun yanında %10'dan daha az kanserli hücre içeren prostatlarda dahi ortalama 11 kat artış olduğu gösterilmiş ve bu biyomarkerin prostat kanseri spesifitesine dikkat çekilmiştir. Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) bazlı PCA-3 testi ile rektal muayene sonrası alınan ilk idrarda prostat kanser hücrelerinin saptanması gündeme gelmiştir (18). Örnek toplanması için ortak bir konsensus olmasada genel olarak kabul gören yaklaşım prostatı lateralden mediale doğru her lobu ayrı ayrı 3 kere güçlü bir şekilde sıvazladıktan sonra alınan ilk 20-30 cc'lik idrar örneklerinin incelenmesi şeklindedir. Bu yöntemle gizlenmiş birkaç kanserli hücrenin bile, PCR tekniği sayesinde tespit edilebileceği düşünülmüş ve TMA (transkripsiyon aracılı amplifikasyon paneli, APTIMAR) bazlı PCA-3 testi FDA tarafından onaylanmıştır. Prostat biyopsilerinde kanseri tespit edebilme olasılığını tahmin edebilmek için kantitatif bir ölçüm yöntemi olarak PCA-3 mRNA/PSA mRNA oranı düşünülmüş ve PCA-3 skoru olarak adlandırılmıştır. Bu değer ne kadar yüksek ise pozitif biyopsi olasılığı da o kadar yüksektir (19). PCA-3 skoru 5'in altında olan hastalarda %14 pozitif biyopsi sonucuna karşın, PCA-3 skoru 100'ün üzerinde olanlarda yaklaşık %70 pozitif sonuç bildirilmiştir (20). Yapılan çalışmalarda ortalama PCA-3 skorlarının pozitif biyopsi saptanan grupta negatif biyopsi saptanan gruba ve prostat kanseri için risk taşımayan sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandığı bildirilmiş ve PCA-3 skoru için 35 değeri, sensitivite ve spesifiteyi en iyi dengeleyen kestirim değeri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmalarda PSA'nın spesifitesi %47 iken PCA-3 testinin sensitivitesi %66 ve spesifitesi %77 olarak tespit edilmiş ve PSA'dan üstün olduğu gösterilmiştir (19). Haese ve ark. re-biyopsi sonuçlarını öngörmede sPSA/tPSA oranı ile PCA-3 testinin tanısal doğruluğunu karşılaştırmışlar ve PCA-3 testini daha üstün bulmuşlardır. Bu çalışmada kestirim değeri 20 kabul edildiğinde re-biyopsilerde %44 azalma olurken, klinik önemli kanserlerin sadece %9'unu kaçırmışlardır (21). Biyopsi sonucunu kestirebilmek ve risk altındaki kişileri belirleyebilmek için PCA-3'ü de içeren nomogramlar geliştirilmiş ve PCA-3'ün biyopsinin öngörü kesinliğini arttırdığı, biyopsi kararı vermede yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (22). Bu çalışmalara karşın tümör hacmi, gradei ve evresi ile arasında yakın ilişkiye sahip olduğuna dikkat çeken çalışmalarda mevcuttur (19). PCA-3 skoru, PSA gibi prostat hacmi, hasta yaşı, BPH, prostatit ve hatta 5-alfa-redüktaz inhibitörleri gibi kanser dışı nedenlerden etkilenmez. Bu nedenlere bağlı yalancı PSA yüksekliği durumlarında, prostat kanserini tespit etmek için PSA'dan daha spesifik olan PCA-3 testi kullanılabilir (23). Prostat kanserinin öncü lezyonlarından olan High Grade İntraprostatik Neoplazi'nin (HGPN) tespitinde rol oynayabileceği de gösterilmiştir. HGPN olan hastaların PCA-3 skorlarının, olmayanlara göre %16 daha fazla olduğu bildirilmiş ve bu sonuçlar göz önüne alınarak HGPN tanısı almış olan hastaların takibinde artmış PCA-3 skoru re-biyopsi yapma kararını vermede etkili olabileceği düşünülmüştür (21). İleride prostat kanseri için iyi bir biyomarker olabileceği düşünülen PCA-3 skorunun, yapılmış çalışmalara göre klinik kullanımını dört başlık altında inceleyip, tedavi planını yapmak mümkündür. Negatif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru varlığında konservatif takip, negatif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru varlığında MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri, pozitif biyopsi ve düşük

PCA-3 skoru varlığında aktif izlem, pozitif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru varlığında ise mutlak tedavi gerekliliği gibi tedavi algoritmi oluşturulabilir (24). Bu noktada da PCA-3 skoru için eşik değer sorunu gündeme gelmektedir. Eşik değerinde henüz net bir konsensus olmaması nedeni ile PCA-3 skoru kullanımı kısıtlanabilmektedir ve geniş serili daha homojen gruplar içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Önümüzdeki yıllarda PCA-3, prostat kanserine olan yüksek spesifitesi nedeni ile diğer biyomarkerlerle birlikte kullanılarak prostat kanserli hastaların tedavisinde önemli bir yön gösterici olmaya adaydır.

TMPRSS2-ERG Gen Transfüzyonu: Karsinogenezin başlangıç aşamalarında, genlerdeki yeniden düzenlenmelerin önemli rolü olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda androjen bağımlı transmembran serin 2 gen (TMPRSS2) ve ETS ailesinden olan ERG geni arasındaki füzyonunun varlığı prostat kanserinde gösterilmiştir (25). ERG prostat kanseri gelişiminde anahtar rolü oynayan bir onkogendir ve prostat kanserinde TMPRSS2 ve ERG geni arasındaki füzyon en çok rastlanan genetik bozukluktur. Bu iki gen 21. kromozomda yer alır ve DNA kaybı olduğu zaman aralarında füzyon gerçekleşir (26). Bu genlerinin füzyonlarının prostat kanseri gelişiminde etkisi olduğunu gösterilmesi ile bunların bir biyomarker olarak kullanımı gündeme gelmiştir. TMPRSS2-ERG gen füzyonu, PCA-3'te olduğu gibi prostat masajı sonrasında alınan idrarda tespit edilebilir. Yapılan bir çalışmada 19 prostat kanserli hastanın 8'inde PCR yöntemi ile prostat masajı sonrası elde edilen idrar örneklerinde TMPRSS2-ERG gen füzyonu gösterilmiştir (27). PSA seviyesi 3 ve üzerinde olan 108 prostat kanserli hastayı içeren başka bir çalışmada TMPRSS2-ERG füzyonunun prostat kanserini tanımada sensitivitesi %37, spesifitesi ise %97 olarak bildirilmiştir (28). Prostat kanserli hastalarda füzyonun gösterilmesi hormon tedavisine alınacak cevabın değerlendirilmesinde yardımcı olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Karnes ve ark. ERG pozitif hastaların adjuvan hormonal tedaviye, negatif olanlara göre daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir (29). Ayrıca kastrasyon dirençli prostat kanserli hastaların %41'inde TMPRSS2-ERG gen füzyonu mevcut olup, dolaşımdaki tümör hücrelerinde tespit edilebileceği ve abirateron kullanan 15 hastanın, gen füzyonu olan 12'sinde PSA'da %90'dan fazla düşüş olduğu gösterilmiştir (30). TMPRSS2-ERG gen füzyonunun prognoz üzerine etkisinin olup olmadığı konusunda yapılan birçok çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında füzyonun daha yüksek tümör evresi, gleason skoru ve ölüme yol açan agresif kanser fenotipinin gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalarda gen füzyonu ve prognoz arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (31). TMPRSS2-ERG gen füzyonunu prostat kanserine olan yüksek spesifitesi nedeni ile prostat kanseri olanları olmayanlardan ayırmak için biyomarker olarak kullanılması için umut vericidir. Fakat daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Alfa-Metilaçil-Koenzim A Rasemaz: Beşinci koromozom üzerine yer alan alfa-metilaçil koenzim A rasemaz (AMAKR) oksidatif metabolizmada ve dallı zincirli yağ asitlerinin sentezinde görev alan bir enzimdir. Prostat kanserli dokularda bu gende artış olduğu gösterilmiştir (32). Ayrıca Chan ve ark. bu enzimle prostat kanseri gelişimi arasındaki potansiyel ilişkiyi göstermişlerdir. AMAKR'nin mRNA'sı serum ve idrarda RV-PCR yöntemi ile tespit edilebilir.

AMAKR'ye karşı oluşan otoantikörlerin serumda ölçümünün yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (33). AMAKR'nin prostat kanseri için bir moleküler biyomarker olabileceğini belirten bir çalışmada, 137 prostat kanserli doku ve 70 benign prostat doku monoklonal bir antikör ile boyanmıştır. Yüz otuz yedi kanserli dokunun tamamında AMAKR'nin ekspresyonu olduğu ve sensitivitesinin %100, spesifitesinin %88 olduğu gösterilmiştir (34). Luo ve ark. da AMAKR ekspresyonu ve p63 antikörlerini beraber kullanarak prostat kanseri tespitinde doğruluk payını arttırılabileceğini göstermişlerdir (32). Üriner AMAKR skorunun prostat kanserini tespit etmede serum PSA ölçümüne üstün olduğu, sensitivitesinin %70 ve spesifitesinin %71 olarak tespit eden bir çalışmada, AMAKR'nin PCA-3 ile birlikte kullanımında sensitivite ve spesifite değerlerinin sırasıyla %81 ve %84'e çıkacağını bildirilmiştir (35). Günümüzde AMAKR, immün boyama yöntemiyle prostat biyopsilerinde atipik lezyonlara prostat kanseri tanısı konulması için standart olarak kullanılmaktadır (36). Klasik boyama yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip AMAKR immüni boyama yöntemi yaygınlığını giderek artmaktadır.

Glutasyon S-Transferaz P 1: Glutasyon S-transferaz (GST) ailesinin enzimlerinin hücre metabolizmasında birçok fonksiyonu mevcuttur. Bunların en önemlisi, zararlı substratların vücuttan uzaklaştırılmasıdır (37). Prostat kanseri dokusunda GSTP1 geninin hipermetilasyona uğrayıp ekspresyonunda azalma olduğu buna karşın normal prostat epitelinde ise çok yüksek oranda ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipermetilasyon sonucu GSTP1 yokluğu prostat kanserinde en sık karşılaşılan moleküler değişikliktir (38). Bu çalışmalar, GSTP1 geninin kodladığı enzimlerin prostat hücrelerinde koruyucu rol üstlendiğini ve ekspresyonunun azalmasının prostat kanseri oluşumunda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda GSTP1 metilasyonunun, prostat kanserini saptamadaki spesifitesi %93 ile %100 arasında, sensitivitesinin ise %21 ile %39 arasında olduğu gösterilmiş fakat prostat masajı sonrasında alınan idrarın incelenmesi sonucunda sensitivitenin %75'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (39). Günümüzde GSTP1 hipermetilasyonu prostat kanseri tanısı için kullanılabilirliği düşünülse de yeteri kadar verilerin olmaması kullanımını kısıtlamaktadır.

Prostat Spesifik Membran Antijeni: Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA), prostat epitel hücrelerinden ekspresyonu olan hücre zarı glukoproteinidir. Prostata oldukça spesifiktir fakat çok az miktarda diğer dokularda da ekspresyon olabilir. İmmünohistokimyasal yöntem kullanılarak malign prostat dokusunda benign prostat dokusuna göre prostat epitel hücrelerinde daha fazla ekspresyon edildiği gösterilmiştir (40). PSMA prostat kanserli hastaların serumlarında daha yüksek bulunmuş ve PSMA artışının gleason skoru artışı ve özellikle kastrasyonla dirençli prostat kanserinde evre progresyonuyla da uyumlu olduğu gösterilmiştir (41). Buna karşın hastalığın takibinde PSA'ya bir üstünlüğünün olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (42). Yüksek riskli prostat kanseri olgularının incelendiği bir çalışmada ise yüksek PSMA ekspresyonunun, biyokimyasal nüksü öngörmede bağımsız bir faktör olduğu ve bu nedenle adjuvan tedavi planlamada değerli olabileceği düşünülebilir.

Endoglin (CD 105): Endoglin, damar endotelinde yer alan bir transmembran glikoproteinidir ve görevi ise anjiyogenezisi

düzenlemektir (43). Endoglinin, prostat kanseri progresyonu ve metastazlarında etkili olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda, kanser dokusunun gelişmemiş damar yapılarında daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir (44). Başka bir çalışmada ise preoperatif serum endoglin düzeyinin lenf nodlarına metastaz ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi gösterilmiştir (45).

Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu: Urokinaz plazminojen aktivasyonu (UPA), tümör büyümesinin çeşitli evrelerinde ve ekstraselüler matriksin yıkımında görev almaktadır. Bu nedenle potansiyel bir biyomarkerdir (43). Serin proteaz olan UPA, reseptörüne bağlanarak (UPAR) ekstraselüler matriks proteinleri yıkımından sorumludur. Radikal prostatektomi materyallerinde immünohistokimyasal olarak gösterilen UPA agresif kanser nüksü ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (46). Geniş çaplı yapılan bir çalışmada da, preoperatif serum UPA ve UPAR düzeylerinin, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ve uzak metastaz gelişimi ile yakından ilişkili olabileceği bildirilmiştir (47).

Transforming Growth Faktör-Beta 1 ve Interlökin-6: Transforming growth faktör-β1 (TGF-β1) proliferasyon, immün yanıt ve anjiyogeneziste rol alan büyüme faktörüdür. Interlökin-6'da (IL-6) immün yanıtı ve hematopoetik mekanizmaları düzenleyen sitokindir. Prostat kanseri agresifliğini ve ilerlemesini öngörmede her iki sitkoninde faydalı olabileceği düşünülmüştür (43). Bundan yola çıkarak radikal prostatektomi sonrası nüksü belirlemede kullanılan nomogramlara TGF-β1 ve IL-6 eklenerek, standart nomogramların öngörücü doğruluk oranını %75'ten %84'e yükseltmiştir (48). Bu sonuçları destekleyen çalışmalar devam etmektedir.

Androjen Reseptörü: Deneysel ve insan çalışmaları yardımı ile prostat kanserinin ilerlemesinde ve hormon dirençli hale gelmesinde androjen reseptörünün (AR) etkisinin olduğu bilinmektedir. Radikal prostatektomi yapılmış hastalarla yapılan çalışmada yüksek AR varlığının, biyokimyasal nüks olasılığını düşürdüğü bildirilmiştir (49). AR'nin prostat kanserindeki prognostik değeri başka çalışmalarda da desteklenmiştir. Fakat, AR'nin genotipindeki değişiklikler nedeni ile tespitinde zorluklar olabilir ve daha ayrıntılı genetik incelemeler gerekebilir.

Ki-67: Ki-67 tümör proliferasyonunu gösteren, tedavi almış prostat kanseri hastalarında prognostik değeri gösterilmiş bir proteindir (50). Fakat günlük kullanıma girmesi için destekleyici çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

P53: p53 birçok kanserde tümör baskılayıcı gen olarak görev almaktadır. Prostat kanserinde de prognostik önemi mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, p53'ün prostat kanserinde prognostik öneminin olduğu fakat bu değer Ki-67'den daha az olduğu belirtilmiştir (51).

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri: Tümör hücrelerinin, kan dolaşımına geçerek metastaza neden olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki tümör hücrelerini (DTH) tespit edebilmekte günümüzde mümkün olmaktadır. FDA tarafından onaylanmış ve prognostik tümör belirteci olarak kullanılan CellSearchTM isimli sistem ile DTH'ni sayarak, metastatik prostat kanserli hastalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmek mümkündür (52). Kastrasyon dirençli 63 prostat kanserli hasta ile yapılan çalışmada, DTH'ni tespit edilmiş ve immünohistokimyasal boyama ile prostat kanseri özelliği gösteren hücrelerin genotipini floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile çıkartılmıştır (53). DTH'nin FISH yöntemi ile genetik profilendirilmesi %87'nin

üzerinde başarı oranına sahip olduğu ve kastrasyon dirençli prostat kanseri takibinde kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (54).

Prostate Health Index (Ph İndeksi): PSA, prostat epitelyum hücrelerinde pro-PSA olarak üretildikten sonra normal şartlarda hK2 ve diğer proteazlarla proteolitik sürece uğrayarak dolaşıma salınır. Fakat prostat kanserinde hücre bozulması sonucu, kana daha fazla pro-PSA salınır. Prostat kanser hücrelerinde kansere bağlı proteolitik süreçte bozulmalar olur ve pro-PSA'nın PSA'ya küçülmesi aşamasında sorunlar çıkar. Dolaşıma pro-PSA'nın (-2), (-4), (-5)-pro-PSA izoformları salınır (43). Prostat kanseri ve serum pro-PSA ilişkisi gösterilmesiyle Phi indeksi kullanımı gündeme gelmiştir. Phi indeksi, (-2) pro-PSA/fPSAxPSA1/2 formülü ile hesaplanır. Serum PSA değeri 2-10 ng/mL arasında olup, prostat biyopsisi yapılan 892 hasta ile yapılan çalışmada, Phi indeksi %25'in üzerinde olduğunda kanser tespit edilme olasılığının %18, %55'in üzerinde olduğunda bu oranın %52 olduğu gösterilmiş ve Phi indeksinin, yalnız başına t-PSA, f-PSA, pro-PSA'ya göre spesifite ve sensitivitesinin daha üstün olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, Phi indeksinin yaş ve prostat hacminden etkilenmediği ve gleason skoru ile ilgili olup, kanserin biyolojik davranışını yansıttığı bildirilmiştir (55).

Dolaşımdaki Micro-RNA'lar: Micro-RNA'lar (miR), protein kodlayan genlerin ekspresyonunu kontrol eden, küçük, kodlama yapmayan RNA'lardır. Tümör oluşumu ve metastazı hakkında potansiyel bir belirteçtir (56). miR21, miR125b, miR221 ve miR222'ler onkojenik mikroRNA ailesindedir ve agresif prostat kanseri ile ilişkilidir (57). Prostat kanserinde miR21'in ekspresyonu artarak PTEN ve diğer tümör süpresor genlerini bastırıp tümörün büyümesini kontrol eder (58). Prostat kanseri tanısında, miRNA ve PSA birlikteliği fayda sağlayabilir. Fakat nükleik asit elde etmede zorluklar ve bunların sınırlı kullanımları nedeni ile miRNA çalışmaları klinik kullanımda yer bulamamaktadır.

Sonuç

Prostat kanseri teşhisi için, yapılan birçok çalışmalara rağmen henüz istenilen bir biyomarker bulunamamıştır. Günümüzde halen PSA ölçümü kanser tespiti için çok sık kullanılmaktadır. PSA'nın kansere olan spesifitesindeki düşüklük nedeni ile PSA'ya yardımcı ya da alternatif ideal bir biyomarker arayışlarının gelecekte de devam edeceği aşikardır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalardan da anlaşılacağı üzere TMPRSS2-ERG gen füzyonu ve PCA-3 testi, PSA'ya alternatif ve prostat kanserine olan yüksek sensitivite ve spesifiteleri nedeni ile en sık üzerinde durulan testlerdir. Yeni biyomarker arayışları devam ederken maliyet analizleri de mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

Analiz ve yorumlama: Murat Koşan, Enis Kervancıoğlu

Konsept: Enis Kervancıoğlu, Murat Koşan

Dizayn: Enis Kervancıoğlu

Literatür Arama: Murat Koşan

Yazan: Enis Kervancıoğlu, Murat Koşan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
2. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
4. Seaman EK, Whang IS, Cooner W, et al. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994 ;43:645-648.
5. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
6. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer* 2005;104:993-1003.
7. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-1167.
8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
9. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-439.
10. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997;49:379-384.
11. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, et al. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-373.
12. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993;42:276-282.
13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-659.
14. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* 2000;55:694-699.
15. Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined "triple"-reverse transcription-PCR analysis for prostate-specific antigen, human kallikrein 2, and prostate-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5808-5814.
16. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19.
17. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-5979.
18. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15; discussion 15-16.
19. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089-1095.

20. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-1592.
21. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-1088.
22. Perdonà S, Cavadas V, Di Lorenzo G, et al. Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol* 2011;59:81-87.
23. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012;187:795-801.
24. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:255-261.
25. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644-648.
26. Perner S, Demichelis F, Beroukhi R, et al. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:8337-8341.
27. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2006;8:885-888.
28. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5103-5108.
29. Karnes RJ, Chevillat JC, Ida CM, et al. The ability of biomarkers to predict systemic progression in men with high-risk prostate cancer treated surgically is dependent on ERG status. *Cancer Res* 2010;70:8994-9002.
30. Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:2912-2918.
31. Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. *Cancer Res* 2009;69:1400-1406.
32. Luo J, Zha S, Gage WR, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res* 2002;62:2220-2226.
33. Sreekumar A, Laxman B, Rhodes DR, et al. Humoral immune response to alpha-methylacyl-CoA racemase and prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:834-843.
34. Jiang Z, Woda BA, Rock KL, et al. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1397-1404.
35. Ouyang B, Bracken B, Burke B, et al. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:2508-2513; discussion 2513-2514.
36. Jiang Z, Woda BA. Diagnostic utility of alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy. *Adv Anat Pathol* 2004;11:316-321.
37. Jakoby WB. The glutathione S-transferases: a group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1978;46:383-414.
38. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN, et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1634-1637.
39. Bryzgunova OE, Morozkin ES, Yarmoschuk SV, et al. Methylation-specific sequencing of GSTP1 gene promoter in circulating/extracellular DNA from blood and urine of healthy donors and prostate cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1137:222-225.
40. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl 1:85-89.
41. Murphy GP, Holmes EH, Boynton AL, et al. Comparison of prostate specific antigen, prostate specific membrane antigen, and LNCaP-based enzyme-linked immunosorbent assays in prostatic cancer patients and patients with benign prostatic enlargement. *Prostate* 1995;26:164-168.
42. Beckett ML, Cazares LH, Vlahou A, et al. Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:4034-4040.
43. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, et al. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl 1:61-75.
44. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, et al. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *Prostate* 2002;51:268-275.
45. Fujita K, Ewing CM, Chan DY, et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer. *Int J Cancer* 2009;124:664-669.
46. Gupta A, Lotan Y, Ashfaq R, et al. Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2009;55:1124-1133.
47. Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* 2007;25:349-355.
48. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3573-3579.
49. Li R, Wheeler T, Dai H, et al. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:928-934.
50. Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S, et al. Ki-67 and outcome in clinically localized prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study. *Br J Cancer* 2009;100(6):888-893.
51. Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, et al. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int* 2009;10:20-24.
52. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302-6309.
53. Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, et al. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2023-2029.
54. Leversha MA, Han J, Asgari Z, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of circulating tumor cells in metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2091-2097.
55. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-1655.
56. Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;59:671-681.
57. Sun T, Wang Q, Balk S, et al. The role of microRNA-221 and microRNA-222 in androgen-independent prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2009;69:3356-3363.
58. Nikitina EG, Urazova LN, Stegny VN. MicroRNAs and human cancer. *Exp Oncol* 2012;34:2-8.



Prostat Kanserinde Fokal Tedaviler: HIFU Güncel Durum Değerlendirilmesi

Focal Therapy for Prostate Cancer: Current Status of HIFU

Dr. Tayyar Alp Özkan¹, Dr. Saadettin Eskiçorapçı²

¹Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye
²Aabadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Güncel tedavi kılavuzlarında Prostat Kanseri (PCa) tedavisinde Radikal Prostatektomi (RP), brakiterapi ve pelvik radyoterapi ilk sırada önerilmektedir. Bu makalede lokalize PCa hastalarında High Intensity Frequency Ultrasound treatmentnin (HIFU) etkinliği ve onkolojik sonuçları güncel literatür çerçevesinde derlenmiştir. HIFU ultrason dalgalarının iç bükey bir ultrason probu ile çıkış noktasından yaklaşık 3-4 cm uzaklıkta bir alanda etkili olacak şekilde odaklanması prensibine dayanmaktadır. İlk defa 1995 yılında RP yapılacak tek taraflı tümörü olan (T2a-T2b) 29 hastada kullanılmış ve PCa tedavisinde tümör ablasyonunu başarılı bir şekilde yaptığı gösterilmiştir. Avrupa'da rutin tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak Amerika Birleşik Devletlerinde Food and Drug Administration (FDA) onayı bulunmadığı için sadece klinik çalışmalarda kullanılabilir. Diğer definitif tedavilere göre yeni bir tedavi yöntemi olan HIFU'nun 10 yıllık orta vadeli sonuçları ortaya çıkmaya başlamıştır. Özellikle düşük risk grubu hastalarda tedavi başarısı yüksektir. Ancak yayınlanan çalışmalarda tüm gruplarda %80 negatif biyopsi başarısı sağlayan bir tedavi seçeneği olarak primer definitif tedaviler arasına girmesi için daha kesin sonuçlara ihtiyacı vardır. Başarı oranları düşük de olsa tüm PCa'nın risk gruplarında (düşük, orta, yüksek) kullanılabilmesi, başarısız HIFU, radyoterapi veya brakiterapi sonrası kurtarma tedavisi olarak uygulanabilmesi ile dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, fokal tedavi, HIFU

Summary

First choice treatment options for Prostate Cancer (PCa) are Radical Prostatectomy (RP), brachytherapy and pelvic radiation therapy in current guidelines. The aim of this paper was to review effectiveness and oncological results of high intensity frequency ultrasound treatment (HIFU) in patients with localized PCa. HIFU technology is based on a principle of focused ultrasound (US) waves in an area-sized 3x3x11 mm with a convex ultrasound probe. HIFU ablation was first successfully used in 1995 for 29 pre-radical prostatectomy patients with unilateral tumors (T2-T2b). This treatment option mostly used in Europe in US it has not been approved yet by Food and Drug Administration (FDA) and is used only for clinical trials. HIFU is a relatively new treatment method and 10 years of mid-term results for survival were began to emerge. HIFU biopsy success rates are about 80%. There need to be more accurate and improved results in order to define it as a new definitive treatment option for prostate cancer. Although it has low success rates, it can be used for all risk groups (low, medium, high), it can be used as a rescue treatment after unsuccessful HIFU treatment, radiotherapy and brachytherapy.

Key Words: Prostate cancer, focal therapy, HIFU

Giriş

Güncel tedavi kılavuzlarında Prostat Kanseri (PCa) tedavisinde Radikal Prostatektomi (RP), Brakiterapi (BrT) ve pelvik Radyoterapi (RT) ilk sıralarda önerilmektedir (1). Doğal seyri oldukça uzun olan PCa'nın özellikle son 20 yılda tedavi ile onkolojik sonuçları iyileşmiş ve hastalısız sağkalım süreleri uzamıştır. Buna bağlı olarak tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkiler, yaşam kalitesine olan olumsuz etkileri nedeniyle daha az yan etkileri olan tedavilerin arayışını gündeme getirmiştir.

Fokal tedaviler kriyo-cerrahi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) kılavuzlarda ilk sıralarda önerilen tedavilere bağlı yan etkilerden korunarak daha az morbidite ile uzun süreli

kanser kontrolünü sağlamayı amaçlamaktadır (2). Bu makalede HIFU'nun lokalize PCa hastalarında etkinliği ve onkolojik sonuçları güncel literatür çerçevesinde derlenmiştir.

HIFU Teknolojisi

HIFU Ultrason (US) dalgalarının iç bükey bir prob yardımı ile çıkış noktasından 3-4 cm uzakta 3 mm x3 mm x11 mm boyutlu bir alanda etkili olacak şekilde odaklanması prensibine dayanmaktadır (Şekil 1). Bu enerji odak noktasında soğutulmuş dokuda 80 °C'den daha yüksek sıcaklıklar ortaya çıkartır. Tedavide US dalgalarının mekanik ve termal etkileri yanında kavitasyon ile doku hasarına yol açması ve toplam etki olarak

koagülasyon nekrozuna yol açarak gerçekleşir (1). Tedavi ve görüntüleme için iki ayrı US probu tek başlıkta birleştirilmiştir. Transrektal yapılan tedavi prostat sınırlarının koronal ve sagittal planlarda işaretlenmesi ile başlar. İşaretli alana bilgisayar yardımlı bir program ile çizilmiş sınırlar içerisinde belirli frekans ve güçte HIFU uygulanarak başlar. Mevcut teknoloji ile saatte yaklaşık 10 gr doku tedavi edilebilmektedir (1,3,4).

Diğer definitif ve ablatif tedavilerden farklı olarak HIFU tedavisi sonrası hastalık nüksünde yeniden HIFU uygulanabilmektedir. Ayrıca RT ve BrT sonrası nükslerde kullanılabilen bir kurtarma tedavisidir (1,5).

Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

PCa için klinik kullanıma sunulduğu ilk yıllarda ek hastalık, yaş gibi nedenlere bağlı RP yapılamayan veya RT ve RP kabul etmeyen hastalara klinik çalışmalar kapsamında uygulanmıştır. Klinik verilerin olgunlaşması ile özellikle Avrupa'da PSA \leq 15 ng/mL, Gleason Toplamı (GT) $<$ 8 ve klinik evre T1-2 hastalıkta tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlamıştır (6).

Hasta seçim kriterleri oldukça sınırlı olan yayınlanmış ilk çalışmalarda şifa amaçlanmadığı için tedavi başarısı değerlendirilirken PSA \leq 4,0 ng/mL ve negatif biyopsi kriterleri kullanılmıştır (5,6,7). İlerleyen yıllarda tedavi başarısı kriterleri daha sıkılaştırılmıştır. Çalışmalarda önce RT için tanımlanmış olan 'The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology' (ASTRO) kriterleri (PSA nadir'e ulaşıldıktan sonra 3 defa üst üste PSA yükselmesi) ve daha sonra Phoenix kriterleri (PSA nadir+2 ng/mL) HIFU sonrası takipte de kullanılmıştır (8,9,10). Yapılan HIFU çalışmalarında PSA nüksü, hastalısız sağkalım değerlendirmesi gibi birbirinden farklı sonlanım noktaları tanımlanmıştır. Kendine özgü bir biyokimyasal nüks tanımı olmayan HIFU için PSA nadir değeri üzerinden 1,2 ng/mL daha fazla artış olması Stuttgart kriterleri olarak tanımlanmıştır (6). PSA nüks kriterleri üzerinde halen bir ortak görüş sağlanmamış olsa da Stuttgart kriterleri geçerlik çalışması yapılmış ve klinik çalışmalarda tercih edilmeye başlamıştır (11,12). Yapılan çalışmalarda farklı PSA nüks kriterinin kullanılması, farklı sonlanım noktaları olması çalışmaların çapraz değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Sonuç olarak tanımlanan ortak PSA nadir ve PSA nüks kriterlerinin kullanımı ile rutin biyopsinin yerine biyopsi tetikleyicisi olarak PSA kinetiği kullanılması hem çalışmaların raporlanmasında hem de klinik açıdan faydalı olacaktır.

Lokalize Prostat Kanserinde HIFU Uygulaması

Diğer definitif tedavilere göre yeni bir tedavi yöntemi olan HIFU'nun 10 yıllık orta erimli sonuçları ortaya çıkmaya başlamıştır. İlk defa 1995 yılında RP yapılacak tek taraflı tümörü olan (T2a-T2b) 29 hastada kullanılmış ve PCa tedavisinde tümör ablasyonunu başarılı bir şekilde yaptığı gösterilmiştir (13). Avrupa'da rutin tedavi seçenekleri arasında yer edinmiş olmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde Food and Drug Administration (FDA) onayı bulunmadığı için henüz sadece faz 3 klinik çalışmalarda kullanılabilmektedir. Avrupa üroloji kılavuzunda HIFU hastalarına uzun dönem (>10 yıl) karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarının olmadığı açıklandıktan sonra sadece lokalize düşük dereceli PCa için (öneri derecesi 3, kanıt derecesi C) önerilmektedir (1).

Kullanılmakta olan iki ticari HIFU sistemi bulunmaktadır. Tedavide kullanılan bu cihazlar zamanla geliştirilerek

günümüzde 3. jenerasyona ulaşmıştır. Prototiplerden başlayarak farklı jenerasyon cihazların kullanımı nedeniyle yayınlanan çalışmaların sonuçları ve yan etkileri homojen değildir. Temelde aynı prensip ile çalışan Ablatherm® (EDAP TMS SA, Vaulx en Velin, Fransa) ve Sonablate® (Focus Surgery inc, indianapolis, ABD) arasında problemlerin odak uzaklıkları gibi teknik özellikler ile hasta pozisyonu açısından farklılıklar bulunmaktadır. Ancak her iki cihazın birbiri ile karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmadığı için bu farklılıkların sonuçlarını değerlendirmek mümkün değildir.

Tedavi Etkinliği ve Onkolojik Sonuçları

Onkolojik sonuçların nasıl değerlendirileceği net olmasa da sonuçlar olumlu görünmektedir. Thüroff ve ark. çalışmasında hastaları D'Amico risk gruplarına ayırarak tedavi başarısını karşılaştırmışlardır. Erken dönem cihazların kullanımı nedeni ile tedavi iki seans olarak her prostat lobuna ayrı ayrı uygulanmıştır. Biyopsi pozitifliği tedavide başarısızlık olarak kabul edilmiştir. Tedavi sonrası negatif biyopsi oranı tüm hastalarda %87,2 iken düşük risk grubunda bu oran %92,1'e kadar yükselmiştir. 2,25 veya 3,0 MHz frekans ve 4 ile 5 saniye atış süreleri ile 4 farklı tedavi protokolü kullanılmıştır. Yüksek frekans (3,0 MHz) ve daha uzun atış süresi (5 sn) ile tedavi edilen hastalarda negatif biyopsi oranı %95 iken düşük frekans (2,25 MHz) ve kısa atış süresi (\leq 4,5 sn) ile tedavi edilen hastalarda negatif biyopsi oranı %44,4'e kadar düşmüştür ($p<$ 0,001) (14). Bu çalışmada kullanılan rektal soğutma sisteminin henüz bulunmadığı prototip cihazlar kullanılmıştır. Kısa atış süresi nedeniyle prototip cihazların kullanıldığı hastalarda negatif biyopsi oranı düşük iken ilerleyen teknoloji ile sonuçlar daha iyileşmiştir.

HIFU tedavisi Fransa'da oldukça fazla kabul görmüş bu sayede yüksek hasta sayılı çalışmalara kaynak olmuştur. Fransa kaynaklı çok merkezli bir çalışmada 803 hastaya ait ortalama 42 aylık takip süreli sonuçları bildirilmiştir. Çalışmada her 3 jenerasyon Ablatherm® HIFU cihazı da kullanılmıştır (1997-1999 Prototip, 1999-2005 Ablatherm® Maxis, 2005 sonrası Ablatherm®integrated). Çalışmanın sonlanım noktası negatif biyopsi olarak tanımlanmış ve Phoenix kriterleri biyopsi tetikleyicisi olarak kullanılmıştır. Çalışma süresince 2. ve 3. jenerasyon cihazlarla birlikte klinik değişikliklere bağlı 723 hastaya HIFU ile birlikte Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TURP) uygulandığı bildirilmiştir. Tedavi sonrası 589 hastaya biyopsi yapılmış biyopsi yapılan hastalarda negatif biyopsi oranı %78 olarak bildirilmiştir. Negatif biyopsi oranları yüksek risk grubunda %72 iken düşük risk grubunda %85'e kadar çıkmıştır. PSA nüksü biyopsi sonucu ne olursa olsun hastalık nüksü olarak kabul edilmiş ve ek tedavi (RT veya hormonoterapi) uygulanmıştır. Sekiz yıllık sonuçlarda Kansere Özgü Sağkalım (KÖS) %99 iken genel sağkalım %89 olarak bildirilmiştir. Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda (yaş, GT, PSA, T evresi, prostat hacmi, pozitif biyopsi oranı ile) GT ve PSA'nın hastalık ilerlemesinde (PSA artışı, biyopsi pozitifliği veya adjuvan tedavi [RT, Hormonoterapi]) istatistiksel anlamlı bağımsız prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. HIFU öncesi PSA değerlerine göre \leq 4, 4-10 ve $>$ 10 ng/mL olarak gruplandırıldığında PSA $>$ 10 ng/mL grubunda hastalık ilerleme riskinin 3,8 kat fazla (%95 CI: 1,90-7,73, $p<$ 0,001) olduğu bildirilmiştir. Gleason derecesine göre gruplamada GT 8'den büyük olan grubun ilerlemesinin 1,9 kat (%95 CI: 1,20-3,03, $p=$ 0,007) daha fazla olduğu bildirilmiştir (15). Ortaya çıkan sonuçlara dayanarak hasta seçiminde PSA ve Gleason

derecesinin kullanılması önerilebilir. Bu çalışma 2014 yılında güncellenmiştir. 1997-2009 yılları arasında 12 yıllık bir zaman diliminde süregelen çalışmada ortalama 6,4 yıl takip edilen 1002 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. Düşük risk grubunda %76, orta risk grubunda %63, yüksek risk grubunda %57,8 yıl biyokimyasal nüks olmadığı ve 10 yıllık genel sağkalım %80, KÖS %97 olarak bildirilmiştir. Bu uzun takip süresinde metastaz oranı %4 ve 10 yıllık metastaz olmadan sağkalım oranı %94 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın güncellenen çok değişkenli analizinde T evresi, PSA, GT ve uygulanan HIFU tedavi sayısı biyokimyasal nüks için istatistiksel anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Ayrıca biyokimyasal nüks için PSA nadirin 0,3 ng/ml'den daha düşük olmasının önemi vurgulanmıştır (16).

Blana ve ark. çalışmalarında 6,4 yıl takip süresi ile orta erimli sonuçlarını yayınlamışlardır. HIFU sonrası 5. yıl hastaliksiz sağkalım %66'lık oranla düşük olmasına rağmen hastanın PCa'ya bağlı ölmediği ve genel sağkalımın %90 olduğu bildirilmektedir (10). Düşük hastaliksiz sağkalıma rağmen KÖS'ün bu kadar yüksek olması yavaş ilerleyen PCa'nın ve etkin kurtarma tedavilerinin sonucudur. Bu çalışmada nüks olan hastaların yarısına HIFU sonrası kurtarma tedavisi olarak tekrar HIFU uygulanmıştır. HIFU sonrası hastalık nüksünde tekrar uygulanan HIFU kurtarma tedavisi olarak da başarılı olmaktadır. Artan klinik bilgi ve gelişen cihazlar ile birlikte tedavi protokolleri de değişmektedir. Prototip cihazlarda rektal soğutma sistemi öncesi yan etkilerden kaçınmak için düşük frekans ve kısa atış süresi kullanılmıştır. Rektal soğutma ile daha yüksek frekans ve uzun atış süreli tedavilerin uygulanması mümkün olmuştur (4,17). Kullanıma başlandığı ilk yıllarda tedavide tek başına HIFU uygulanırken, zamanla TURP ile kombine edilerek HIFU'nun daha büyük boyutlu prostatlar için de kullanımı mümkün olmuştur. Ayrıca prostat boyutu TURP ile yeteri kadar küçültülemeyen hastalarda tedaviye hormonoterapi eklenerek HIFU endikasyonu daha da genişletilmiştir (16).

Limani ve ark. yakın tarihte yayınladıkları çalışmalarında 10 yıllık sonuçlarını bildirmişlerdir. Çalışmaya yaş, ek hastalıklar nedeniyle RP yapılmamış veya RT kabul etmeyen hastalar dahil edilmiştir. Hasta seçim kriterleri oldukça geniş olan bu çalışmada prostat boyutu 40 gr üzerinde olan hastalara önce hormonoterapi uygulanmıştır. Yüzde 72 hastada üriner enfeksiyon riskini ve kateterizasyon süresini azaltmak için operasyon sonrası TURP yapılmıştır. Çalışmada PSA nadir <0,5 ng/mL kabul edilmiş ve %65 hastada tedavi sonrası bu değere ulaşılmıştır. Çok

değişkenli analizde biyokimyasal nüks için PSA nadirin bağımsız değişken olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir. Biyokimyasal nüks 10 yıllık takip sonrasında düşük risk grubunda %40, orta risk grubunda %68 olarak saptanmıştır. Yüksek risk grubunda ise tüm hastalarda biyokimyasal nüks izlenmiştir (11). Bu sonuçlara göre HIFU yüksek risk grubu hastalarda nüks olasılığı ve ek tedavilerin gerekliliği ile değerlendirilmelidir. Orta risk grubunda biyokimyasal nüks bağılı tekrar HIFU veya hormonoterapi gerekliliği anlatılarak tedavi önerilmelidir.

2008'de yayınlanan bir çalışmada tedavi başarısızlığı Phoenix kriterleri (nadir PSA+2 ng/mL veya pozitif biyopsi veya kurtarma tedavisi) ile tanımlanmıştır. Yüz üç hastanın ortalama 4,9 yıllık takip sonuçlarının verildiği çalışmada HIFU sonrası PSA nadir değerleri ≤0,2 ng/mL (grup 1), 0,2-1 ng/mL (grup 2) ve >1 ng/mL (grup 3) olarak gruplandırılmıştır. Çok değişkenli analizde hastaliksiz sağkalım için (tedavi öncesi PSA, GT, yaş, prostat hacmi, T evresi ile karşılaştırıldığında) sadece PSA nadirin bağımsız prognostik değişken olduğu saptanmıştır. PSA nadir için grup 1 ile karşılaştırıldığında tedavi başarısızlığı grup 2 için 7,4 (%95 CI: 1,2-43,9 p=0,027) ve grup 3 için 58,3 (%95 CI: 11,2-303,7 p<0,001) kat artmış olarak saptanmıştır (18). Bu sonuçlara bağlı olarak henüz fikir birliği sağlanmamış olsa da PSA nadirin 0,2 ng/mL den küçük olması kabul görmeye başlamış bazı çalışmalarda bu eşik değer kullanılmıştır (6,15).

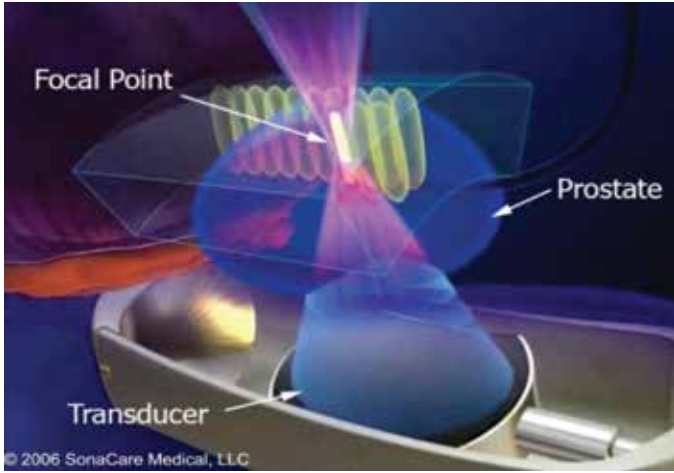
HIFU hem RT, BrT sonrası hemde fokal tedaviler sonrası tekrarlayan hastalıkta kurtarma tedavisi olarak tekrar kullanılabilir. Özellikle RT sonrası nüksde başarılı bir kurtarma tedavisi olabilmektedir. Hem primer tedavi hem de kurtarma tedavisi olarak düşük risk hastalarda daha iyi olmak üzere orta ve yüksek risk hastalarda da oldukça iyi sonuçlar elde edilmektedir (Tablo 1) (15).

HIFU Yan Etkileri

HIFU tedavisi sonrası en sık karşılaşılan yan etkiler erektil disfonksiyon (%44), mesane çıkım yolu tıkanıklığı (%17), üretra darlığı (%12), inkontinans (%8) ve üriner enfeksiyon (%7,5) olarak sıralanmaktadır. Ayrıca daha seyrek diğer yan etkiler idrar retansiyonu, kronik perineal ağrı, epididimit ve prostatit görülmektedir. HIFU'nun en çok endişe edilen ve geniş kapsamlı ciddi tedavi gerektiren komplikasyonu üretro-rektal fistül oranı ise %1 olarak bildirilmektedir (17).

Tablo 1. HIFU çalışmalarının sonuçları

Yazar, tarih	Hasta sayısı (n)	Evre	Yaş (Ortalama)	Prostat hacmi (ml)	Takip Süre (ay)	Negatif biyopsi (%)	Kansere özgü sağkalım (%)
Chaussy (2)	184	T1-2, Nx, M0	72	26	6	80	80
Gelet (5)	82	T1-2, Nx, M0	71	34,9	17	78	62
Thüroff (14)	402	T1-2, Nx, M0	69,3	28	13,5	87,2	87
Blana (10)	140	T1-2, N0, M0	69,1	23,9	86,4	93,4	66
Poissonier (21)	227	T1-2	69		27,5	86	66
Crouzet (16)	1002	T1-3	71	23	83	63	94
Uchida (22)	918	T1-3, N0, M0	68	22,3	18	-	97,4
Ganzer (18)	103	T1-2	65,7	24	59	91	-



Şekil 1. HIFU dalgalarının iç bükey prob ile odaklanması

Akut idrar retansiyonunun en önemli nedeni termal hasara bağlı prostat ödemi ve ortaya çıkan nekrotik doku artıklarının işeme ile atılmasında ki zorluktur (11). Tedavi öncesi yapılan TURP ile bu yan etki anlamlı derecede sınırlandırmaktadır (17).

Prototip cihazlardan sonra gelişen teknoloji ile daha etkin ve daha az yan etkili tedaviler mümkün olmaya başlamıştır. On iki yılda 3 jenerasyon cihazında kullanıldığı onkolojik sonuçlarına yukarıda yer verilen çalışmada yeni ve eski jenerasyon cihazlar arasında inkontinans oranı %6,4'den %3,1'e kadar inmiş mesane çıkım yolu darlık oranı ise %34,9'dan %5,9'a kadar gerilemiştir (16). Bu çalışma ile orta-uzun dönem HIFU tedavisinin güvenilirliğine dair olumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır.

HIFU tedavisi yüksek erektil disfonksiyon oranları ile ilişkilendirilmektedir. Ancak çalışmaların çoğunluğunda ortalama yaş 69'un üzerinde bildirilmiştir. Eretil disfonksiyon oranı yüksek olan ileri yaş grubu bu hastalarda HIFU sonrası ortaya çıkan erektil disfonksiyon yüksek görülmekle birlikte sonuçlar tartışmaya açıktır. Ayrıca çalışmalarda kullanılan farklı ölçekler çalışmalar arası çapraz değerlendirme yapılmasını da zorlaştırmaktadır.

HIFU sonuçlarını netleştirmek amacıyla ABD'de iki ayrı prospektif çalışma başlatılmıştır. Bu iki çalışmanın yayınlanmış olgu serileri sonrası ilk karşılaştırmalı çalışmalar olmaları nedeniyle bir çok klinik soruya cevap vermesi mümkün olabilir. HIFU'nun BrT ile karşılaştırıldığı ilk çalışmada (NCT00770822) birincil sonlanım noktası tedavi sonrası 24. ay PSA'nın 2 ng/mL'den daha yüksek olup olmayacağıdır. Aralık 2013'de son hasta alımı yapılan çalışmanın sonuçları beklenmektedir. Bir diğer çalışmada ise (NCT00295802) HIFU ve kriyoterapi ile 24. ay ASTRO kriterlerine göre PSA ve hastaların belirlenen PSA nadir değeri $\leq 0,5$ ng/mL'ye erişimi araştırılmaktadır. Hasta alımı tamamlanan bu iki prospektif çalışma randomize olmasalar da ilk prospektif çalışmalar olmaları nedeniyle oldukça önemlidir (19).

Sonuç

Lokalize PCa tedavisi için kılavuzlarda önerilen altın standart tedavi halen RP'dir. Hastanın kliniği, tümörün evre ve derecesi, PSA seviyesi gibi değişkenler göz önünde bulundurularak RP dışında RT ve BrT'de yüksek kanıt dereceleri ile önerilmektedir.

Bekle-gör (WW) ve aktif izlem önerilen diğer yöntemlerdir. Doğal seyri oldukça uzun olan PCa için yeni yayınlanmaya başlayan 10 yıl takip süreli çalışmalar ancak orta erimli sonuçlar hakkında bilgi vermektedir. PCa'da %80 civarında negatif biyopsi başarısı sağlayan bir tedavinin definitif tedavi arasında sayılabilmesi mümkün değildir. FDA onayı bulunmayan henüz uzun erimli sonuçları ve kontrollü çalışmaları olmayan HIFU'nun halen deneysel bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır. Tüm bu olumsuzluklara rağmen tüm risk gruplarına (düşük, orta, yüksek) uygulanabilmesi, özellikle düşük risk grubunda çok yüksek hastalısız sağkalım sağlayabilmesi ileride umut vericidir.

Konsept: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Dizayn: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Literatür Arama: Saadetin Eskiçorapçı

Analiz veya Yorumlama: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Literatür Arama: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Yazan: Tayyar Alp Özkan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2014.
2. Eskiçorapçı S, Toktaş C. Prostat kanserinde fokal tedavi gelecekte standart tedavilerin yerini alabilir mi? Üroonkoloji Bülteni 2011;2:56-62.
3. MD MOK. chapter 106 - High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer. Tenth Edition: Elsevier Inc.; 2012. sf. 2897-902.e1
4. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. European Urology 2010;58:803-815.
5. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. J Endourol 2000;14:519-528.
6. Blana A, Brown SCW, Chaussy C, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. BJU Int 2009;104:1058-1062.
7. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. J Urol 1999;161:156-162.
8. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1035-1041.
9. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9:439-443.
10. Blana A, Murat FJ, Walter B, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. Eur Urol 2008;53:1194-11201.
11. Limani K, Aoun F, Holz S, et al. Single High Intensity Focused Ultrasound Session as a Whole Gland Primary Treatment for Clinically Localized Prostate Cancer: 10-Year Outcomes. Prostate Cancer 2014:1-7.
12. Ripert T, Azemar M-D, Menard J, et al. Six years' experience with high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. BJU Int 2010;107:1899-1905.

13. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;55:3346-3351.
14. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;17:673-677.
15. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multicentric Oncologic Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer in 803 Patients. *Eur Urol* 2010;58:559-566.
16. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients. *Eur Urol* 2014;65:907-914.
17. Lukka H, Waldron T, Chin J, et al. High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: a Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:117-127.
18. Ganzer R, Rogenhofer S, Walter B, ve ark. PSA Nadir Is a Significant Predictor of Treatment Failure after High-Intensity Focussed Ultrasound (HIFU) Treatment of Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008;53:547-553.
19. Ganzer R, Blana A. Do We Have Enough Evidence to Recommend the Routine Use of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer? *Eur Urol* 2010;58:816-818.
20. Chaussy CG, Thuroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:293-299.
21. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51:381-387.
22. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, et al. Improved Outcomes with Advancements in High Intensity Focused Ultrasound Devices for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2015;193:103-110.



Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar

Radical Prostatectomy and Lymphadenectomy in the High-Risk Prostate Cancer: Surgical Technique, Functional and Oncologic Outcomes

Dr. Hayrettin Şahin, Dr. Hasan Deliktaş

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

Özet

Yüksek riskli prostat kanserinin kesin tanımını yapmak zordur. D'Amico, PSA >20 ng/ml, biyopsi gleason skoru 8-10 yada klinik evre \geq T2c hastaları yüksek riskli prostat kanseri olarak tanımladı. Yüksek riskli prostat kanseri potansiyel olarak öldürücü bir hastalıktır ve yeni tanı konan olguların %14-24'ünde görülür. Bu hastalarda radikal prostatektomi ve lenfadenektominin rolü tartışmalıdır. Ancak, güncel literatürde yüksek riskli prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi ile birlikte genişletilmiş lenfadenektomi uygulanmasını destekleyen çok sayıda yayın vardır. Bu nedenle radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenfadenektomi, seçilmiş yüksek riskli hastalarda birincil tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır. Bu tedavi uzun süreli progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, yüksek risk, radikal prostatektomi, lenfadenektomi, tedavi

Summary

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 \geq T2c. High-risk prostate cancer is potentially lethal disease and accounts for 14-24% of all new diagnosis. The current role of radical prostatectomy and lymphadenectomy in patients with high-risk prostate cancer remains controversial. But, there are many substantial results that support the use of radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection for patients with high-risk prostate cancer in current literature. So, radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection must be represented as a primary treatment option for selected high-risk patients. This treatment can result in long-term progression-free survival.

Key Words: Prostate cancer, high-risk, radical prostatectomy, lymphadenectomy, treatment

Giriş

Prostat kanseri en sık görülen kanser olup erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Amerika'da 2014 yılında 233,000 yeni olgu beklenmektedir (1). Klinik olarak prostat kanserini; lokalize, lokal ileri evre ve metastatik olmak üzere üç grupta inceleyebiliriz. 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) \geq 20 ng/ml ya da

Gleason Skoru (GS) 8-10 ya da klinik evre \geq T2c'den birine sahip olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir (3).

Risk grupları PSA ya da PSA kinetikleri, klinik evre ve biyopsi GS kullanılarak belirlenir. Ancak bu risk sınıflamalarında ve tanımlamalarında sorunlar olup fikir birliği yoktur. Bu sorunlar: 1. Klinik evrelemede Parmakla Rektal İnceleme (PRI) ile %35,4 oranda doğru evreleme yapılamamakta ve genellikle daha yüksek evreleme söz konusu olmaktadır (10). Başlangıçta yüksek riskli olarak tanımlanan hastaların %21-63'ü Radikal prostatektomi (RP) sonrası patolojik olarak organa sınırlı bulunmuştur (11). Ayrıca PRI, olguların %30-50'sinde ekstraprostatik yayılımı saptamada yetersizdir (12). Daha iyi bir evreleme yapabilmek için bazı çalışmalar yapılmış ya da yapılmaktadır. Difüzyon ağırlık Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve magnetik rezonans spektroskopisi gibi daha spesifik tanı yöntemleri kullanımı klinik evrelemeyi daha doğru yapmamızı sağlayabilir.

Ancak günümüzde bunların kullanımı tekniğin standardize olmaması ve fiyat yüksekliği nedeniyle yaygın değildir (13).

2. Biyopsi GS'leri ile RP sonrası skorlar arasında uyumsuzluklar vardır. Biyopside GS 8 denilen hastaların %51,3'ü RP sonrası daha düşük derecede bulunmuştur (13). Donohue ve ark. (14) RP yaptıkları 4043 olgunun biyopsi ve RP sonrası GS'lerini 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 (15).

3. Cerrahi öncesi PSA değerleri kanser dışı nedenlerden de etkilenebilmektedir.

Yeni tanı konulan prostat kanserli hastaların %14-24'ü klinikopatolojik tümör görünümü bakımından yüksek riskli olarak kabul edilir (16). Literatürde 8 çalışmayı kapsayan ve 4708 RP sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre farklı yüksek risk tanımlamaları kullanılan çalışmalarda yüksek riskli prostat kanseri oranları %3 ile %38 arasında bulunmuştur (11). Yüksek riskli hastaların optimal tedavi şekli tartışmalıdır ve kabul edilmiş standart bir tedavi şekli yoktur. Bu hastaların primer tedavilerinde tek başına ya da kombine olarak kullanılabilen tedavi seçenekleri: RP, radyoterapi (RT) ve hormonal tedavidir. Bu tedavi seçeneklerinden hangisinin optimal olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Önceleri bu hastalar sıklıkla ya RT ya Androjen Baskılama Tedavisi (ABT) yada her ikisi ile birlikte tedavi edilirdi. Yan etkilerde artma, cerrahi sınır pozitiflikleri ve yetersiz hastalık kontrolü nedenleriyle yüksek riskli hastalarda cerrahi tedaviden kaçınılmıştır (17). Sadece cerrahi ya da radyoterapi ile yapılan tekli tedavilerde progresyonsuz sağkalım yalnızca %50'dir (3). Uygulanan definitif tedavi yöntemlerine karşın yüksek riskli prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı 10 yıl içinde biyokimyasal nüks göstereceklerdir (18). 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 (19).

Radikal Prostatektomi

Geleneksel olarak ürologlar, yüksek riskli prostat kanserlerinin tedavisi için RP'den çok RT ya da ABT önermektedirler. Popülasyon bazlı Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) kanser verilerinin sonuçları incelendiğinde klinik olarak T3 hastalığı olanlarda RP uygulanma oranları 1995-2001 yılları arasında %18,1'den %9,3'e düşerken RT'de %20 bir artış gözlenmiştir (20). CaPSURE verilerinde, yüksek riskli yeni tanı konmuş lokalize prostat kanserli hastaların çoğunda, hastalığın

tedavisinin olmadığını kabul edildiği ve tek tedavi seçeneği olarak ABT'nin sunulduğu görülmektedir (21). Yani tüm veriler yüksek riskli prostat kanserlerinde RP'nin gereğinden az uygulandığını göstermektedir.

Yüksek riskli kanserlerde hekimlerin RP'yi önermede tereddütlü davranışları ve hastanın kabul etmede zorlanmasındaki en büyük neden bu hastalarda RP uygulamanın teknik olarak güç olması ve buna bağlı olarak morbiditenin daha fazla gözlenmesidir. Ancak günümüzde radikal prostatektomiye anatomik yaklaşımdaki gelişmeler nedeniyle hem morbidite hem de fonksiyonel sonuçlar düzelmiştir. 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 (22). Benzer şekilde RP yapılan klinik T3 hastalardaki perioperatif mortalite oranları klinik T2 hastalarinkinden daha kötü olmadığı bildirilmiştir (23).

Radikal prostatektomi uygulanan büyük merkezlerin sonuçlarından elde edilen 5 yıllık ve 10 yıllık biyokimyasal nüksüzlük oranları sırasıyla %30-70 ve %15-60'dır (24,25,26). Bir çalışmada klinik T1c-T3b prostat kanserlerde RP yapılan hastalar ile RT uygulanan hastalar retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Sekiz yıllık takip sonucunda kötü risk grubundaki hastalarda metastatik progresyon oranları; RT 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 olabildiği 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 (11,27).

Tüm bu bilgiler ışığında yüksek riskli (D'Amico sınıflamasına göre) hastalarda RP monoterapi olarak düşünülmelidir. Ancak

Tablo 1. Yüksek riskli prostat kanseri tanımları

Kaynak	Tanımlama
D'Amico ve ark. (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 ve ark. (8)	Kattan nomogramında 5 yıllık progresyonsuz olasılığı ≤%50
D'Amico ve ark. (9)	Preoperatif PSA hızı>yıllık 2 ng/ml

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

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 Radikal Prostatektominin Avantajları

1. Cerrahinin kritik faydası doğru patolojik evreleme olanağı sağlamasıdır. Cerrahi sonrasında evre ya da GS'sinde ya da her ikisinde %30-50 değişiklik olmakta ve bu durum risk sınıflamasında ciddi değişikliklere yol açmaktadır (13). Doğru evreleme cerrahi sonrası sekonder tedavi için yol gösterici olacaktır. Üç randomize çalışma RP sonrası lokal olarak ilerlemiş tümörlerde adjuvan RT'nin faydalı olacağını göstermiştir (28,29,30). Başka bir çalışmada cerrahi sonrası LN pozitif hastalığı olanlar için adjuvan ABT ile anlamlı olarak artmış sağkalım bildirilmiştir (31). Radikal prostatektomi sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonu, görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan mikrometastazların saptanmasını sağlayabilmektedir. Böylece bu hastalarda erken adjuvan ABT'nin başlanmasına olanak sağlanmaktadır. O nedenle mümkün olduğunca doğru evreleme yapıp tedavi yükünü minimize etmek gerekir. Çünkü ABT'nin: %44 diyabet riskinde artma, %16 koroner arter hastalığı riskinde artma, %11 myokard infarktüsü riskinde artma ve %16 ani kardiyak ölüm riskinde artmaya neden olduğu belirtilmiştir (32). Ayrıca ABT; osteoporoz, libido ve ereksiyonlarda azalma, sıcak basması, kırık riskini de artırır (33).

2. Lokal tümör kontrolünün ilerlemiş prostat kanserinde sağkalım üzerine faydalı olduğu tespit edilmiştir (13). Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi sonrası 10 yıllık kansere özgü sağkalım %90'dır. Yossepowitch ve ark. 8 farklı yüksek riskli PK tanımladılar. Bu tanımlara bağlı RP sonrası 10 yıllık kümülatif kansere özgü mortalite insidansı %3-11'di (27).

3. Yüksek riskli hastalık nedeniyle RT uygulanan hastalar RP yapılanlara oranla 3,5 kat daha fazla hormon tedavisi alırlar. Dolayısıyla ABT'nin risklerine daha fazla maruz kalırlar (34).

Yüksek Riskli Hastalarda Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomide amaç; negatif cerrahi sınır sağlayarak kanserin tam olarak çıkarılması, minimal kan kaybı, ciddi perioperatif komplikasyon gelişimine izin vermemek, potens ve idrar kontinansının tam olarak geri dönmesini sağlamaktır. Bu hedeflerin hepsini birden her zaman sağlamak mümkün değildir. Öncelikle onkolojik açıdan cerrahi sınır negatifliğinin sağlanması önemlidir.

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 yapılmalıdır. Özellikle posterior apikal kısımda diseksiyon distale doğru uzatılmalıdır. Postoperatif dönemde kontinansın erken sağlanması için üretra ve periüretral kasların aşırı diseksiyonundan kaçınılmalıdır. Posterior da denoviller

fasyasının altında cerrahi sınır pozitifliğini azaltmak için derin diseksiyon rutin olarak yapılmalıdır (2).

Rezeksiyonda seminal veziküllerin bütünüyle çıkarılması önemlidir çünkü seminal veziküllerin tam diseksiyonu cerrahi sonrası uygulanması olası adjuvan tedavilerin etkinliğini arttırmaktadır (35).

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. Nörovasküler demetin diseksiyonu sırasında özellikle retrograd doku diseksiyonunda güçlük karşılaşırsa diseksiyon entegre olarak uygulanmalıdır. Tümör yayılımından şüphelenilen yerlerden intraoperatif frozen gönderilmeli ve buralara gerekirse ek rezeksiyon uygulanmalıdır (13).

Cerrahi işlem robot yardımıyla da yapılabilmektedir. Değişik yayınlarda açık cerrahi ile daha fazla Lenf Nodu (LN) çıkarıldığı bildirilmesine karşın, robot yardımıyla RP deneyimli cerrahlar tarafından uygulandığında onkolojik olarak açık kadar etkin olabilir (36). Yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle robot yardımıyla RP yapılan ve 1360 hastayı içeren 12 yayının değerlendirildiği bir çalışmada genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND) yapılanların 1/3'ünden fazlasında LN pozitif bulunmuş. Organa sınırlı hastalık %35, cerrahi sınır pozitifliği %35 olarak tespit edilmiş. Kontinans oranı 12. ayda %51-95, potens geri dönmesi %52-60 olarak saptanmış. Olguların %3'ünde lenfosel saptanmış. Üç yılda biyokimyasal nüksüz sağkalım %45-86 olarak rapor edilmiştir (33).

Yüksek Riskli Prostat Kanserlerinde RP Sonuçları

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 ark. bir çalışma yapmıştır (37). D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek riskli 175 olgunun RP spesmenleri incelenmiş ve olguların %35'inde organa sınırlı hastalık olduğu saptanmıştır. 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 ark. 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 (38). Gleason skorunun RP sonuçlarına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada GS≥8 olan ve RP uygulanan 116 hastanın sonuçları 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 olarak saptanmıştır (39). Bu bulgu RP sonrası kötü sonuçları öngörmeye GS'nin önemini vurgulamakta ayrıca GS arttıkça RP sonrası takiplerin daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermektedir.

Yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle 1991-2011 yılları arasında 7 merkezde RP yapılan 2065 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama takip 70 ay olup, 5 yıllık toplam biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %55,2, 10 yıllık kansere özgü mortalite %14,8 bulunmuş. Cerrahiden sonraki 36 ay içinde biyokimyasal nüks gelişen hastalarda 10 yıllık kansere özgü mortalite oranları daha yüksek olarak tespit edilmiş (%19,1'e %4,4). Bu çalışmanın çok değişkenli analizinde biyokimyasal nüks zamanı kansere özgü mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak görülmüş ve bu nedenle erken biyokimyasal nüks olanlarda daha agresif tedaviler önerilmiştir (40).

Retrospektif çok merkezli bir çalışmada yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle (PSA>20 ng/ml, klinik evre \geq 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 etkililikten, kansere özgü ölümlerde bunların etkisi minimal bulunmuştur (41).

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 (42). 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 görecekt hastaların belirlenmesi için spesmen sınırlı hastaların cerrahi öncesi ayrımını 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 sınırlı 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 (23). Van Poppel ve ark. (43) tarafından, monoterapi olarak RP'nin T3 hastalıkta özellikle PSA<10 ng/ml olan, lenf nodu ve vezikula seminalis tutulumu olmayan hastalarda etkin bir tedavi olduğu bildirilmiştir.

Yüksek Riskli Hastalarda Lenfadenektomi

Prostat kanserinde nodal evrelendirmeyi değerlendirmenin en iyi yolu PLND olmasına karşın, PLND yapılması ve genişliği üzerinde halen tartışmalar devam etmektedir. Cerrahide pozitif LN saptanma olasılığı %3-24'tür (44). Prostat kanserinde PLND'ye geleneksel yaklaşım tamamen tanısız bir işlem olduğu ve onkolojik sonuçlar üzerinde çok az bir etkisinin olduğu

yönündedir. Buna karşın LN pozitifliklerinde erken ABT'nin faydası gösterilmiştir (31). Bu nedenle LN pozitifliğinin erken tanısı, daha erken tedaviye olanak sağlar. Ayrıca, RP ile birlikte yapılan PLND'nin potansiyel terapötik değerinin de olduğu kabul edilir (44).

Boyutu 11 mm'den küçük olan lenf nodlarının preoperatif görüntüleme yöntemleriyle tanı konma olasılığı sınırlıdır (45). Büyük bir metaanalize göre LN saptama konusunda BT'nin duyarlılığı %42, MRC'nin ise %39 bulundu. Bu nedenle LN değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem PLND'dir (44).

Operasyon öncesi yapılan görüntüleme yöntemlerinin doğruluk oranlarını arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. 11-kolin pozitron emisyon tomografi (PET/BT) ve difüzyon ağırlıklı MRG ile, geleneksel BT'ye göre bir üstünlük elde edilememiştir (46,47). Fludeoksiglukoz 18 ile yapılan PET/BT, lenf nodu tutulumunun saptanmasına yönelik yoğun olarak çalışılmıştır. Fludeoksiglukoz 18-PET/BT yapıldıktan sonra PLND uygulanan 132 hastalık prospektif bir çalışmada spesifisite %96 olarak saptanmasına karşın sensitivite %45'de kalmıştır (48). Geleneksel MRG'ye lenfotrofik süpermanyetik demir partiküllerinin ilavesi ile yapılan lenfanjiyografi (MRL) araştırılmıştır. Çok merkezli, prospektif bir çalışmada 375 hastada bu yöntem geleneksel BT ile karşılaştırıldı. Spesifisite her iki yöntemde de yüksek bulunurken (%93'e %97), MRL sensitivitede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (82'ye %34) (49). Lenf nodu saptanmasında MRL ümit verici görünmekle birlikte rutin kullanıma girebilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Preoperatif LN tutulumunu öngörmek için nomogramlar da kullanılabilir. Nomogramların çoğu %2-4'ten daha fazla LN invazyon olasılığı varsa PLND yapılmasını tavsiye eder. Ancak nomogramların çoğu büyük oranda düşük riskli hastaların verileri kullanılarak elde edilmiştir ve yüksek risk grubu için faydalı olmayabilir (44).

D'Amico sınıflamasına göre yüksek risk grubundaki 1360 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada hastalar 3 alt gruba ayrılmıştır. Buna göre; iyi prognozlu (tek yüksek risk faktörüne sahip), orta prognozlu (PSA>20 ng/ml ve klinik evre T3-4) ve kötü prognozlu (Biyopsi GS 8-10+PSA>20 ng/ml ve/veya klinik evre T3-4). Bu alt gruplamaya göre LN tutulum oranları sırasıyla %17,7, %34,9 ve %42 bulunmuştur (50). Bu alt sınıflama yeni bir öngörü aracı olarak kullanılabilir gibi gözükmektedir.

Diseksiyon İşlemi ve Genişliği

Prostatın lenfatik dağılımını belirlemek üzere MRG lenfanjiyografi kullanılarak yapılan bir çalışmada lenf nodu dağılımının obturator fossada %81, internal iliaklarda %46, kommon iliakta %24, eksternal iliakta %8 ve prerrektal/preskrallerde %14 bulunmuştur (51). Radikal prostatektomi sırasında uygulanan PLND sınırlı ya da genişletilmiş olarak yapılabilir. Sınırlı PLND, obturator ve eksternal iliak LN'lerini içerirken genişletilmiş PLND'nin sınırları konusunda çeşitli yayınlar vardır. Ancak çoğu yazar minimum, sınırlı PLND'ye ek olarak hipogastrik nodların çıkarılması konusunda hemfikirler. Bununla birlikte, presakral, kommon iliak ve presiatik LN diseksiyonları da tanımlanmıştır (44).

Gerçekte RP sırasında PLND'nin uygun endikasyonları ve genişliği konusunda kılavuzlarda anlaşmazlıklar vardır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU), RP uygulanan tüm yüksek risk grubundaki hastalarda ve seçilmiş orta riskli hastalar için genişletilmiş PLND

önerir (5). Benzer olarak NCCN kılavuzu %2'den fazla LN metastaz riski varsa genişletilmiş PLND önerir (52). Bununla birlikte Amerikan Üroloji Derneği (AUA), yalnızca yüksek riskli hasta grubunda PLND önerir ve bunun genişletilmiş ya da sınırlı yaklaşımla yapılıp yapılmamasını belirtmez (4).

Heidenreich ve ark. 103 ardışık hastada genişletilmiş PLND uyguladı ve hastaların %42'sinde standart nodların dışında pozitif LN saptadı. Ayrıca obturatuvar LN negatifken internal iliak ve presakral bölgelerde LN saptanan hasta olduğunu da bildirdiler (53).

Briganti ve ark. LN invazyonu olan 63 hastanın patoloji örneklerini yeniden değerlendirdi ve %55 olguda obturator nodlar dışında pozitif LN buldu, ayrıca obturator LN tutulumu yokken %33,1 hastada obturator dışı LN tutulumu vardı (54).

Bivalacqua ve ark., 2 cerrah tarafından RP sırasında ya sınırlı ya da genişletilmiş PLND yapılan 4265 hastanın uzun süreli onkolojik sonuçlarını yayınladı. Buna göre genişletilmiş PLND'nin sınırlı PLND'ye göre, 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım (%30,1'e %7,1) ve 10 yıllık metastazsız sağkalımda (%62,2'ye %22,2) anlamlı bir avantaja sahip olduğunu bildirdi (55).

Standart (obturator ve eksternal iliak LN) ile genişletilmiş PLND'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada yüksek risk grubunda 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranını standartta %51,1, genişletilmiş ise %71,4 olarak bulmuştur (56).

lyi dizayn edilmiş çalışmalar LN pozitifliği saptanan hastaların adjuvan tedaviden yarar gördüğünü göstermiştir (44).

Abdollah ve ark. 8 LN çıkarılan hastalarda 10 yıllık kansere özgü sağkalımı %74,7 bulurken, 45 LN çıkarılanlarda bu oranı %97,9 bulmuştur (57).

Genişletilmiş PLND, eksternal iliak arter ve venin etrafı, obturator siniri tamamen ortaya çıkaracak şekilde obturator fossa ve internal iliak arterin medial ve lateralindeki LN'lerini içerecek şekilde yapılmalıdır. Buna ek olarak ureterin çaprazladığı yere kadar olan kommon iliak LN'leri ile presakral LN'lerinin de dahil edilmesini önerenler vardır. Diseke edilen LN'lerinin ayrı ayrı patolojik inceleme için gönderilmesi de önerilmektedir (5).

PLND'nin Komplikasyonları

Direk olarak PLND'ye bağlı komplikasyon oranları %4,1-19,8'dir. Sık olmasa da üreteral yaralanma, vasküler yaralanma ve obturatuvar sinir yaralanması gibi intraoperatif komplikasyonlar tanımlanmıştır. Venöz Tromboembolizm (VTE) riski de PLND yapılanlarda daha fazladır (44). Augustin ve ark. VTE'yi sadece RP yapılanlarda %0,5, PLND'de uygulananlarda %1,4 olarak bildirmiştir (58). Ancak RP ve RP+PLND'nin VTE insidansına etkisi büyük randomize prospektif bir çalışma ile gösterilmemiştir.

Klinik olarak anlamlı lenfosal PLND'den en sık görülen komplikasyondur ve %5-10,3 görülür. Asemptomatik lenfoseller de eklenirse oran %27-61'e kadar yükselir (44). Postoperatif lenfosal anlamlı bir komplikasyondur ve sekonder enfeksiyon, VTE ya da yeniden girişim gereksinimine yol açabilir. Genellikle ağrı ve sekonder enfeksiyon varlığında girişime gerek duyulur. Bu durumda perkutan dren yerleştirilmesi ya da laparoskopik girişim gerekebilir. Genişletilmiş PLND'de daha fazla lenfosal olma olasılığı akla daha yatkın gelse de bunu destekleyen çok az veri vardır (44).

Heidenreich ve ark. PLND sonrası komplikasyonları önlemek için bazı önerilerde bulunurlar (59,60). Bunlar: 1. Eksternal iliak arterin lateralindeki lenfatiklerin diseksiyonundan kaçınmak. 2. Lenfatiklerin distal uçlarının tercihli küçük kliplerle klipslenmesi veya bağlanması. 3. Pelvisin 2 yanına birer dren yerleştirilmesi. 4. Drenlerden gelen mayı <50 ml/gün olduğunda drenlerin çekilmesi. 5. Düşük molekül ağırlıklı heparinin üst koldan enjekte edilmesi.

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 (2013-3). Yüksek riskli prostat kanserlerinde cerrahi sonrası organa sınırlı, daha düşük GS'li hastalık saptanma olasılığının hiç de azımsanmayacak oranda olduğu unutulmamalıdır. O nedenle RP alternatifi her zaman akılda tutulmalıdır. Bu grup hastada RP ile birlikte mutlaka genişletilmiş PLND'de uygulanmalıdır. Radikal prostatektomi ve PLND açık cerrahi ile yapılabileceği gibi deneyimli cerrahlar tarafından robot yardımıyla da yapılabilir. Bu tedavi, hem tek başına daha iyi sağkalım oranları elde edilmesini sağlarken hem de cerrahi sonrası daha iyi bir adjuvan tedavi planlanmasını da sağlar. Bu işlemden sonra gereken hastalarda adjuvan RT ve/veya ABT'nin uygulanmasına engel bir durum olmadığı da unutulmamalı ve hastalara RP sonrası ek tedavilerin gerekebileceği de mutlaka bildirilmelidir.

Konsept: Hayrettin Şahin

Dizayn: Hayrettin Şahin, Hasan Deliktaş

Veri Toplama veya İşleme: Hasan Deliktaş

Analiz veya Yorumlama: Hayrettin Şahin, Hasan Deliktaş

Literatür Arama: Hasan Deliktaş

Yazan: Hayrettin Şahin, Hasan Deliktaş

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.
2. Eastham JA, Evans CP, Zietman A. What is the optimal management of high risk, clinically localized prostate cancer? Urol Oncol 2010;28:557-567.
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. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177:2106-2131.
5. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. EAU Guidelines 2014. http://uroweb.org/wp-content/uploads/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;47:609-615.
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;351:125-135.
10. Reese AC, Sadetsky N, Carroll PR, et al. Inaccuracies in assignment of clinical stage for localized prostate cancer. *Cancer* 2011;117:283-289.
11. 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;178:493-499.
12. Divrik RT. Yüksek riskli prostat kanserine yaklaşım. *Üroonkoloji Bülteni* 2008;1:13-19.
13. Stewart SB, Boorjian SA. Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective. *Urol Oncol* 2015;33:235-244.
14. 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;176:991-995.
15. Manoharan M, Bird VG, Kim SS, et al. Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of ≥ 8 . *BJU Int* 2003;92:539-544.
16. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, et al. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol* 2008; 26:211-218.
17. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17:853-866.
18. Gemalmaz H. Yüksek riskli lokalize prostat kanserinde tedavi. *Türkiye Klinikleri/Üroloji Özel Sayısı* 2012;5:66-72.
19. Picard JC, Golshayan AR, Marshall DT, et al. The multi-disciplinary management of high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2012;30:3-15.
20. Denberg TD, Glodé LM, Steiner JF, et al. Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. *BJU Int* 2006;98:335-340.
21. 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;173:1557-1561.
22. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67:1253-1256.
23. 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;95:751-756.
24. 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;172:910-914.
25. 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.
26. 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.
27. 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;53:950-959.
28. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
29. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2006; 296:2329-2335.
30. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUOAP09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27:2924-2930.
31. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
32. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456.
33. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65:918-927.
34. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003;170:S21-5; discussion S26-7.
35. Kozacıoğlu Z, Günlüsoy B. Lokal ileri evre prostat kanserinde güncel tedavi yaklaşımları: ürolog yaklaşımı. *Üroonkoloji Bülteni* 2012;2:124-128.
36. Truesdale MD, Lee DJ, Cheetham PJ, et al. Assessment of lymph node yield after pelvic lymph node dissection in men with prostate cancer: a comparison between robot-assisted radical prostatectomy and open radical prostatectomy in the modern era. *J Endourol* 2010;24:1055-1060.
37. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology* 2010;76:710-714.
38. 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.
39. 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;67:373-378.
40. Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33:163.e7-163.e13.
41. 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.
42. 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;61:584-592.
43. 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;38:372-379.
44. Harbin AC, Eun DD. The role of extended pelvic lymphadenectomy with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33:208-216.
45. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012;61:1132-1138.
46. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011;60:125-130.
47. Vag T, Heck MM, Beer AJ, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and ¹¹C-choline PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24:1821-1826.

48. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925-933.
49. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ, 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;9:850-856.
50. Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2014;67:157-164.
51. Heesakkers RA, Jager GJ, Hovels AM, et al. Prostate cancer: detection of lymph node metastases outside the routine surgical area with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology* 2009;251:408-414.
52. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 1. 2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1471-1479.
53. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymph adenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.
54. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:112-119.
55. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, GorinMA, et al. Anatomic extent of pelvic lymph node dissection: impact on long-term cancer-specific outcomes in men with positive lymph nodes at time of radical prostatectomy. *Urology* 2013;82:653-658.
56. Ji J, Yuan H, Wang L, et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *J Surg Res* 2012;178:779-784.
57. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:212-219.
58. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43:113-118.
59. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
60. Novara G, Ficarra V, RosenRC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:431-452.



Metastatik Olmayan Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Yaklaşımları: Derleme

Treatment Approaches for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Dr. Mehmet Yıldızhan¹, Dr. Hakan Gemalmaz², Dr. Mehmet Şirin Ertek²

¹Mardin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Kliniği, Aydın, Türkiye

Özet

İleri evre veya metastatik prostat kanseri başlangıçta farklı androjen baskılama tedavi yöntemlerine yanıt vermekte ancak hastaların büyük bir kısmı sonunda nonmetastatik veya metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserine ilerleme göstermektedir. Nonmetastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri olan hastaların üçte birinde, 2 yıl içinde kemik metastazları ortaya çıkacaktır. Nonmetastatik kastrasyon dirençli prostat kanserli hastaların tedavisinde hasta popülasyonunun heterojenitesi göz önünde tutulmalıdır. İleri evre metastatik kastrasyon dirençli hasta tedavi yönetiminde ağrı ve yaşam kalitesi esas belirleyicilerdir. Bunun aksine nonmetastatik veya az sayıda metastazı olan hastalarda progresyona kadar geçen süreyi uzatmak asıl hedeftir. Esas olarak metastatik hastalıkta sağkalım avantajı sağladığı kanıtlanmış tedavilerin nonmetastatik hasta grubunda da sağkalım yararı sağladığı gösterilmiştir. Bu yüzden, androjen reseptör sinyali yolaklarını ve alternatif onkogenik yolakları hedef alan bu tedavi ajanlarının erken kullanımı metastazı olmayan kastrasyon dirençli hastalarda kabul edilebilir gibi görünmektedir. Ancak randomize klinik çalışmalara dayanan kanıtların yokluğu tedavi seçeneklerimizi sınırlamaktadır. Bu yüzden bu hastalar konsülte edilmeli, multi disiplinler bir yaklaşımla yönetilmeli ve tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kastrasyon dirençli prostat kanseri, metastatik olmayan, tedavi yaklaşımları

Summary

Advanced or metastatic prostate cancer initially responds to various types of androgen ablation, but majority of them eventually progress to non-metastatic or metastatic castration-resistant prostate cancer. Among patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer, about one-third will develop bone metastasis within 2 years. In treating non-metastatic castration resistant prostate cancer patients, physicians should recognize the heterogeneity of the disease. In the management of advanced metastatic castration resistant prostate cancer patients, pain and quality of life are the predominant factors. In contrast, delaying time to progression is more important in non-metastatic or oligo-metastatic castration resistant prostate cancer groups. The use of medications that are mainly approved for metastatic disease has been shown to provide survival benefit in patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer. Therefore, early use of such treatment approaches that target both androgen receptor signaling pathways and alternative oncogenic pathways seem reasonable in non-metastatic castration resistant prostate cancer. However, lack of evidence that depends on randomized trials limits therapeutic options in non-metastatic castration resistant prostate cancer, therefore the patients should be consulted, managed, and treated in a multidisciplinary approach.

Key Words: Castration-resistant prostate cancer, non-metastatic, treatment options

Giriş

Huggins ve Hodges ile başlayan süreçte Androjen Baskılama Tedavi'leri (ABT) ileri evre metastatik prostat kanserli hastalarda temel tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (1). ABT, standart olarak; cerrahi kastrasyon ya da kastrasyonu taklit eden medikal tedaviler ile monoterapi veya Maksimum Androjen Blokajı (MAB) ile sağlanır. Bu tedavilere yanıt oranları %80-90'lara ulaşmakla birlikte tam yanıt nadiren gözlenir ve sonrasında kastrasyona direnç gelişerek hastalık ilerler (2). Buna rağmen Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri'li (KDPK) olguların bir kısmı halen steroidlere ve ikincil, üçüncül hormonal manipülasyonlara cevap verir (3,4). KDPK gelişen olguların %16'sında metastatik

hastalık yoktur ve bu olguların %33'ünde 2 yıl içinde kemik metastazı izlenir (5).

KDPK gelişimine Androjen Reseptör'ü (AR) bağımlı ve AR bağımsız birbiriyle örtüşen iki ana mekanizmanın aracılık ettiği düşünülmektedir. Prostat kanserinde, AR inhibisyonuna direnç gelişmesine yol açan mekanizma, genomik değişikliğin hemen hemen tüm sınıflarını kapsayan ve bir dizi seçici/adaptif yanıtlara neden olan çoğul ve kompleks bir olaydır. KDPK'de androjene duyarlı hücrelere kıyasla hücre içi androjen seviyesinin yüksek olması ve AR over ekspresyonunun gözlemlenmesi adaptif bir mekanizmaya işaret etmektedir (6). Testosteron düzeylerinin kastre seviyelerde olmasına karşın, tümör hücreleri üzerindeki AR'larında amplifikasyon veya çeşitli mutasyonlar gelişmekte ve

primer hücre büyümesini yürüten ana mekanizma hala androjen reseptör sinyali üzerinden devam edebilmektedir (7). Geçen 10 yıllık süreç içinde prostat kanserine bağlı ölüm oranları azalmış olmasına rağmen, bu azalmaya metastatik hastalık tedavisi sürecinin katkısı oldukça azdır (8). AR ve yolaklarını hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları ile KDPK'li metastatik hastalarda (MKDPK) sağkalım avantajı yakalansa da hastalığın bu evresinde kür şansı yoktur ve önemli morbidite/mortalite oranları ile birliktedir (9). Bu nedenle henüz hormonal tedavilere duyarlı metastatik hastalığa sahipken ABT tedavileri görmüş ve sonrasında KDPK evresine geçiş yapmış, metastatik yükün minimal ya da olmadığı ve çoğunlukla asemptomatik seyreden metastazsız KDPK (MOKDPK) olarak tanımlanan bu özel evre, iyi planlanmış tedaviler ile metastatik hastalığa ilerlemeyi geciktirmek, sağkalım avantajı yakalamak için uygun olabilir (10). Hem AR sinyal hem de alternatif onkojenik yolları hedef alan kombine tedavi yaklaşımları mantıklı gibi gözükmektedir. Bu derlemede MOKDPK olgularda güncel yaklaşım ne olmalı sorusuna literatür ışığında yanıt verilmeye çalışılmıştır.

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tanımı

Uygun ABT sonrası rekürren veya relaps gösteren prostat kanserinin tam tanımı halen tartışmalıdır ve birçok grup KDPK'ni tanımlamak için pratik önerilerde bulunmuştur.

1. Serum testosteronunun kastre seviyede kabul edildiği 50 ng/dl'nin altında olması,
2. En düşük değer sonrası bir hafta arayla ardışık bakılan üç Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerinin ikisinde dip PSA değeri üzerinde %50 artış görülmesi ve PSA'nın 2 ng/ml üzerinde olması,
3. En az 4 hafta anti androjen çekilmesi ya da ikincil bir hormonal manüplasyona rağmen PSA progresyonu,
4. Radyolojik progresyon için anlamlı kabul edilen; kemik taramasında iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi, Response Evaluation Criteria in solid tumours (RECIST) kriterlerine göre yumuşak doku lezyonlarında genişleme (10,11,12).

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri'nde Prognostik Faktörler ve Tedaviye Yanıtın İzlenmesi

MOKDPK'li olgularda bazal PSA düzeyi ve kinetiği (ikileme zamanı ve hızı) hastalık ilerlemesi ve ölüm riski ile paralellik gösterir. Daha kısa kemik metastazsız ve genel sağkalım gözlenir (13). Prognostik bilgi açısından bazal PSA düzeyi 10 ng/ml ve yüksek PSA hızı, PSA ikileme zamanının 6-10 aydan kısa olması ilk kemik metastazı görülme zamanını azaltan faktörler olarak MOKDPK hastalarda saptanmıştır (14). Bu parametrelerin yüksek riskli belirttiği olgularda daha saldırgan bir tedavi yaklaşımı seçmek mantıklı olarak gözükmektedir.

KDPKli olgularda tedaviye yanıtı değerlendirilecek kesin bir belirteç yoktur. Yaşam kalitesindeki iyileşme, progresyonsuz sağkalım ve prostat kanseri spesifik sağkalım süresi kullanılmaktadır ancak altın standart halen yaşam süresindeki iyileşmedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PSA kullanımının önemi ve PSA seviyesinin düşme süresi ile ilgili bir konsensus yoktur. Yeni ajanlarla uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmasına rağmen, PSA ile ilgili çelişkili kanıtlar mevcuttur (13).

Sipuleucel-T (Provenge) ve TRICOM (PROSTVAC) aşısı çalışmalarında PSA'da bir değişim olmaksızın tüm sağkalım süresinde anlamlı bir katkı izlenmiştir (15,16). Bununla birlikte tedavi sonrası PSA seviyesinde %50'den fazla bir düşüş olmasının anlamlı bir sağkalım yararı sağladığı birçok kez gösterilmiştir (17). Bazı çalışmalarda, dolaşımdaki tümör hücresi (CTC- circulating tumour cell) sayısı sağkalımla ilişkilendirilmiştir ancak prospektif çalışmalarla önemi doğrulandığı takdirde diğer önemli bir belirteç olabilir (18). FDA son zamanlarda bir CTC kitine onay vermiştir. Semptomatik kemik lezyonları olan hastalarda ağrının azalması ya da tam ağrı sağaltımı palyatif tedaviye yanıtı değerlendirme parametreleri olarak kullanılabilir (19). TAX 327 analizinde PSA yanıtı ve ağrı yanıtı sağkalımla bağımsız olarak ilişkili bulunmuş, ancak yaşam kalitesi yanıtı sağkalımla ilişkili bulunmamıştır (20).

Tedavi Seçenekleri

1. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Androjen Baskılama
Prostat kanserli hastalar, kastrasyon durumuna rağmen eninde sonunda hastalık progresyonuna dair kanıtlar gösterirler. Manni ve ark., KDPK'de ABT'nin devamının tartışmalı olduğunu öne sürmüştür (21). Bu bilgi, iki farklı çalışmada analiz edilmiş ve sadece ikinci ve üçüncü basamak tedavilerde LHRH analoglarının devam edilmesinin sağkalım yararı sağladığı gösterilmiştir (22,23). Bu konuda prospektif verilerin olmamasına rağmen, kastrasyona devam etmenin küçük potansiyel faydaları bile tedavinin minimal risklerine ağır basmaktadır. Amerikan üroloji kılavuzunun asemptomatik metastazı olmayan hasta grubundaki tedavi yaklaşımı da androjen baskılama tedavisinin devamının sağlanarak gözlemlenmesi şeklindedir. Ancak gözlemi kabul etmeyen hastalarda, birinci jenerasyon antiandrojenler (flutamide, bikalutamide ve nilutamide) veya androjen sentez inhibitörleri (ketokonazol ve steroid) tedaviye eklenmelidir (24). ABT'lerinin devamıyla ilgili şüphelerin olduğu, tedaviye uyumu iyi olmayan hastalarda androjen baskılanmasının güvenceye alınmasında altın standart yaklaşım bilateral orşiektomidir.

2. İkincil Hormonal Tedaviler

ABT'ye rağmen ilerleme gösteren hastalarda ikincil sıra hormonal tedavide birçok seçenek vardır. Bunlar; antiandrojen doz artımı, değişimi, kesilmesi, östrojenik bileşikler, adrenolitik ajanlar ve yeni yaklaşımları içermektedir. Bu tedavilerle yapılan randomize çalışmalarda biyokimyasal ve klinik cevaplar oluşturulabilmiş ancak randomize çalışmalarda ne yazık ki sağkalım faydası gösterilememiştir (24).

Bikalutamid: Bikalutamidin bir doza bağlı yanıt gösteren bir doz eğrisi vardır, yüksek dozlarda PSA seviyesinde daha fazla bir düşüşe yol açmaktadır (25). Yüksek doz bikalutamid (150 mg) yaklaşık olarak hastaların %50'sinde PSA düzeyinde düşmeye neden olmaktadır ve bazal PSA düzeyi %85'den fazla azalan olgularda cevap süresi 2 yıldan uzun olup aynı şekilde metastazsız sağkalım da artmaktadır (25).

Antiandrojen değişimi: ilk basamak tedaviden sonra relaps gösteren 112 prostat kanserli hastada ikincil tedavide alternatif antiandrojen kullanımıyla ilgili yapılan bir çalışmanın verileri analiz edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre alternatif bir antiandrojen kullanılan hastalarda kullanılmayanlara kıyasla hastalık spesifik sağkalımla anlamlı uzama izlenmiştir. Bu çalışmada steroid bir antiandrojenden nonsteroidal bir antiandrojene geçişte %62,5 oranında iyi yanıt (PSA seviyesinde

%50 veya daha fazla düşme), nonsteroidal bir antiandrojenle diğer bir non steroidal antiandrojene geçişte %65,7 oranında iyi yanıt ve ve nonsteroidal bir antiandrojenle steroidale bir anti androjene geçişte %20 oranında parsiyel bir yanıt (PSA seviyesinde %50'den daha az yanıt alınması) alınmıştır. Çalışma bikalutamide ve flutamidin tam bir çapraz direnç göstermediğini, steroidale antiandrojenlerle tedavi edilirken relaps gösteren ileri evre prostat kanserli hastalarda alternatif nonsteroidal antiandrojen kullanımının etkili olduğunu bildirmiştir (26).

Antiandrojen kesilmesi: MAB'a cevapsız hale gelen hastaların %15-30'u androjen çekilmesine PSA'nın %50'den fazla düşmesi şeklinde, ortalama 4 ay sürecek bir yanıt vermektedir (27,28). Bu yanıt antiandrojenin kesilmesinden 2-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (29,30,31,32,33,34). SWOG 9426 isimli, M0 ve M1 kanser evresindeki 210 hastanın incelendiği bir çalışmanın alt grup analizinde, MAB tedavisine rağmen PSA progresyonu izlenmiştir (35). Uzamış progresyonsuz sağkalım ve tüm yaşam süresindeki uzama, MAB tedavisine yanıtız hale gelinceye kadar geçen süreye, non-steroidal antiandrojen ilaçların uzun süre kullanımına, başlangıç PSA seviyesine ve kanserin M0 evrede olmasıyla ilişkilidir.

Östrojenler: Prostat kanserinde genellikle, hayvan modellerinde görüldüğü üzere, androjen ablasyonu sonrası östrojen reseptörlerinde upregülasyon olmaktadır. Dietilstilbestrol (DES), hastaların %24-80'inde 2 yılda genel bir tahmin ile %63 sağkalımına yol açan pozitif PSA yanıtı sağlamaktadır. Bununla birlikte düşük doz DES kullanan hastalarda bile %31 derin ven trombozu ve %7 myokard enfarktüsü gelişmiştir (36,37).

LHRH Analogu Değişimi: Uzun yıllar boyunca LHR analoglarının cerrahi kastrasyon eş olduğu kabul edilmiştir. Çünkü LHRH analogları, düşük testosteron seviyeleri sağlamak ve bu seviyenin devamlı ve kalıcı olduğu düşünülmüştür. Ancak, yeni testosteron ölçüm tekniklerinin geliştirilmesiyle, hastaların önemli bir kısmında cerrahi kastrasyon ile sağlanan testosteron seviyelerine ulaşılamadığı görülmüştür. Konvansiyonel LHRH analogu tedavisi alan hastaların %5-17'sinin kastrasyon seviyesinin önceki sınırı olarak kabul edilen 50 ng/dl seviyesine ulaşamadığı ve %13-34'ünün, 20 ng/dl'nin altına düştüğü görülmüştür (38,39). Hastaların %4-10'luk bir kısmı uzun süreli tedavi süresince testosteron pikleri gösterebilir (40,41). Yeni nesil LHRH analog kullanımının cerrahi kastrasyona eşdeğer bir testosteron düşüşü sağladığı ve bunu sürekli kıldığı birçok çalışmada saptanmıştır. Konvansiyonel LHRH kullanımına yanıt alınmadığı durumlarda LHRH değişimi ile psa yanıtı ve testosteron düşüşü elde etmek mümkündür. Ancak herhangi bir sağkalım yararı gösterilememiştir (42,43).

3. Hormonal Olmayan Tedaviler

Dosetaksel rejimi: 2004 yılında Dosetaksel (DST), KDPK'de ilk standart tedavi yaklaşımı olarak onay almıştır. Yapılan iki büyük faz 3 çalışmada DST'nin sağkalım faydası gösterilmiştir. SWOG 99-16 çalışmasında DST (60 mg/m²) + estramustin (280 mgx3/gün) 3 haftada bir uygulama kolu ile mitoksantron (12 m/m²) + prednizon (2x5 mg/gün) 3 haftada bir kolu karşılaştırılmıştır. Mitoksantron kolunda ortalama sağkalım 15,6 ay iken DST kolunda 17,5 ay saptanmıştır. Ağrı kontrolü her iki grupta benzerdi, ancak yan etkiler DST grubunda estramustinin birlikte kullanımı nedeniyle daha fazla izlendi (44,45).

Tannock ve ark.'nın yaptığı TAX 327 çalışmasında iki DST bazlı tedavi kolunu, standart tedavi kolu olan mitoksantron

ve prednizon tedavisi ile karşılaştırmıştır. Mitoksantron koluna kıyasla her iki DST kolu da daha iyi PSA yanıtı ve ağrı cevabı oluşturmasına rağmen sadece 3 haftalık DST verilen kolda sağkalım yararı gösterilmiştir. Üç haftalık DST için ortanca sağkalım 18,9 ay, mitoksantron için ortanca sağkalım 16,5 ay saptanmıştır (45). Sonuçlar 2008 yılında yeniden güncellendiğinde 3 haftalık DST kolunda sağkalım yararının anlamlılığını halen korunduğu gösterilmiştir. Çalışmanın alt grup analizleri yapıldığında 65 yaş üstü ve altı olanlar, PSA 115 ng/ml'nin altında ve üstünde olanlar, başlangıçta ağrısı olan ve olmayan tüm gruplarda sağkalım farkı gösterilmiştir (20,46). KDPK geliştikten sonra tüm hasta gruplarında sağkalım yararı gösterildiğine göre; hiç kuşku yok ki M0 evredeki, asemptomatik veya minimal semptomatik hasta gruplarında progresyona kadar geçen sürede uzamaya ve tüm yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açacaktır. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hasta grubunda izlem yerine hastanın genel durumunun bozulmadığı, kemoterapiyi tolere edebileceği bu özel dönemde derhal DST tedavi rejimine geçilmesi iyi bir seçenek gibi görünmektedir.

Aşılama: 2010 yılında, 512 KDPK'li hastada yapılan faz 3 IMPACT çalışmasında, ortalama 34 aylık izlem sonrası Sipuleucel-T'nin sağkalım yararı gösterilmiştir (47). İlk kez prostat kanseri için geliştirilen bir aşının sağkalım faydası sağladığı görülmüş ve bu nedenle FDA ve EMEA tarafından onaylanmıştır. Prostat kanseri hücreleri immunoterapinin hedefi olabilecek çok sayıda tümör ilişkili antijenleri eksprese etmektedir. Bu antijenler arasında Prostatik Asit Fosfotaz (PAP), PSA ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bulunmaktadır. Sipuleucel-T PAP'a karşı immün cevabı indükleyen dendritik hücre aşısıdır. Sipuleucel-T periferik kan mononükleer hücrelerinden lökoferez ile elde edilmiştir (48). Bu antijenlere antikor cevabı fazla olanlarda sağkalım anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

Hasta popülasyonu tüm çalışmalarda mKDPK'li olgulardan oluşmuştur. Çalışmaya alınma kriterleri; radyolojik olarak kanıtlanmış metastaz varlığı, serum testosteron düzeyi <50 ng/dl olması, sağkalım beklentisinin 3 ayın üzerinde olması ve ECOG performansının 0 ya da 1 olması olarak belirlenmiştir. İki yüz yirmi beş hastanın değerlendirildiği iki çalışmanın kombine analizinde sipuleucel-T lehine istatistik olarak anlamlı olmayan progresyona kadar geçen sürede uzama sağlanmıştır (11,1 ay vs. 9,7 ay, p=0,11) (49). PFS artışı istatistik olarak anlamlı olmamasına rağmen tüm sağkalım süresi plaseboya oranla sipuleucel-T kolunda anlamlı olarak daha uzun olarak saptanmıştır (medyan 23,2 ay vs. 18,9 ay HR: 0,67).

Sipuleucel-T terapotik aşısı, asemptomatik ya da minimal semptomatik (ECOG 0-1) mKDPK hastaları için uygun bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavinin dissemine hastalık kanıtı olarak yalnızca artmış PSA seviyeleri olan KDPK'li hastalar ile visseral organ metastazı ile seyreden daha ileri evre hastalarda yararına dair kanıt bulunmamaktadır.

Sipuleucel-T sağkalımı anlamlı olarak uzatmasına rağmen, nadiren hastalık regresyonuna sebep olmakta ve radyolojik progresyonsuz sağkalım üzerine etki yapmamaktadır. Bunun da ötesinde serum PSA düzeyleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. Bu durumun immunoterapinin gecikmiş etkilerine bağlı olup olmadığı ya da başka mekanizmaların etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (49).

Tedavi yanıtını göstermede objektif parametrelerin yokluğu, hastaların tedaviden fayda görüp, görmediğini belirlemede ve

sipuleucel-T tedavisinin kesilerek başka tedaviye geçme kararını almada en büyük zorluğu oluşturmaktadır.

Prostvac (TRICOM), dünya popülasyonunu su çiçeğine karşı aşılama için kullanılan bir çiçek virüsü versiyonuna dayanmaktadır. Bir çiçek virüsü şuşu, PSA ekspresyone edecek şekilde modifiye edilmiş, böylece aslında anti-PSA aşısı oluşturacak hale getirilmiştir. Daha güçlü anti-PSA immün yanıtı oluşturmak için immünolojik ilişkili üç gen prostvaca eklenmiştir. Bunlardan biri CD28'e bağlanarak T hücrelerinin aktivasyonuna yardım eden B7 molekülü, antijen sunan hücreler ile T hücreleri arasındaki etkileşimi güçlendiren adezyon molekülleri: LFA-3 ve ICAM-1'dir. Oluşturulan bu üçlüye COstimulatör Moleküllerin TRİadı (TRICOM) adı verilmiştir.

4. Endokrin Yolakları Hedefleyen Yeni Hormonal İlaçlar

Antonarakis ve ark. yakın zamanda, dolaşan tümör hücreleri (circulating tumour cells- CTC) mRNA'sında androjen reseptör varyant 7 (AR-V7) saptanmasının, KDPK hastalarında enzalutamid ve abiraterona karşı direnci gösterebileceğini bildirmişlerdir. Özellikle, CTCs'de AR-V7 mRNA saptanması progresyonsuz sağkalımda azalmaya ve PSA yanıtı azlığı ile ilişkili olabilir (50). Bu bulgu kemoterapi öncesi hangi olguda hangi ajan kullanılmalı sorusuna bir cevap olabilecek gibi gözükse de rutin kullanıma girmiş bir test yöntemi halen yoktur.

Metastatik KDPK'lı 57 hastaya, eş zamanlı abirateron ve enzalutamid tedavisinin verilerek 4 haftada bir değerlendirildiği bir çalışmada hastaların önemli bir kısmında PSA seviyelerinde anlamlı bir düşme izlenmiştir. Bu sonuçlara göre androjen sentez inhibitörü ve AR inhibitör kombinasyonunun tedavisinin AR sinyallenmesinde daha etkili bir inhibisyona yol açabileceği önerilmiştir (51).

DST kemoterapisi öncesi bu uygulamalarda genelde tüm hasta alt gruplarında sağ kalım avantajı elde edilmesine rağmen hastanın genel durumunun bozulmadığı en erken evrede etkin tedavi uygulanması güncel veriler ışığında daha doğru bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. İdeal sıra ajan ve kombinasyon nedir sorusu ise halen yanıt beklemektedir.

Abirateron Asetat

Gonadal ve gonad dışındaki dokularda androjen sentezi için önemli bir enzim olan sitokrom P450c17 (CYP17) enzimini inhibe etmektedir. İkili bir etkiyle hem 17 alfa hidroksilazı hemde C17-20 liyazı bloke etmektedir. Bu etkisiyle testosteron üretimini adrenal ve testis dışında prostat kanser hücrelerinde de bloke etmektedir. Bu durum mineralokortikoid üretiminin artmasına yol açan yolun daha fazla çalışmasına yol açar ve sonuçta ilaç kullanımında artmış mineralokortikoid aktivitesine bağlı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler; hipokalemi, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesidir. ACTH bağımlı pozitif geri-beslemeyi azaltmak için tedaviye düşük doz glukokortikoid eklenirse bu yan etkiler azalacaktır.

FDA, Nisan 2011'de mKDPK'lı daha önce DST içeren kemoterapi almış olan hastalarda, androjen sentez inhibitörü olan Abirateron Asetat'ın düşük doz prednizon kombinasyonu ile kullanımını onaylamıştır. FDA'nın bu onayı, daha önce dosetaksel içeren rejimlerle tedavi edilmiş mKDPK'lı hastalarda yapılan, faz-3, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma olan COU-AA-301 sonucunda verilmiştir (52). Çalışmanın erken analizde ortaya konulan 3,9 aylık sağkalım farkının geç dönemde 4,6 aya uzadığı da gösterilmiştir (53).

KDPK olgularda bir şekilde androjen yolaklarının aktif kaldığının gösterilmesi sonrasında bu yolağı hedef alan tedavi ajanları üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Bir dekat öncesine kadar dosetaksel bazlı (DST) kemoterapi dışında sağkalım avantajı sağlayan ajan bulunmaz iken, abirateron, enzalutamid gibi androjen sentezi ve reseptörleri üzerine etkili ajanlar dosetaksel tedavisi öncesi kullanımı sağkalım avantajı elde edildiğinin gösterilmesi ile kendilerine sağlam bir yer edinmeye başlamışlardır (54).

Kemoterapi sonrası abirateron uygulaması ile belirgin sağkalım avantajı yakalanması DST bazlı tedavi öncesi abirateronun kullanımını konusunda cesaretlendirici olmuştur. COU-AA-302 çalışmasında kemoterapi öncesi metastatik KDPK hastalarda abirateronun plaseboya kıyasla radyografik progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir; sırasıyla 16,5 ay vs. 8,3 ay (p<0,001) (54). Genel sağkalım plasebo kolunda 27,2 ay iken AA kolunda ortalama değere ulaşamamıştır. Abirateron ölüm riskinde %25 azalmaya sebep olmuştur (HR: 0,75, p=0,01). Bu değer önceden tanımlanan değere ulaşmadığı için anlamlı olarak kabul edilmemiş, genel sağkalımda Abirateron lehine bir eğilim olarak yorumlanmıştır. AA, 302 çalışmasından sonra FDA tarafından kemoterapi öncesi mKDPK hastaları için onay almıştır.

COU-AA-301 çalışmasındaki hastaların %10'unun performans durumu ≥ 2 iken, COU-AA-302 çalışmasında performans durumu ≥ 2 olan hasta yoktu. Performans durumu prognozu belirleyen faktörlerden biriyken, 301 çalışmasında uzun sağkalım sağlayan durumun abirateron veya performans durumu olduğunu gösteren bir çalışma kolu yoktur. Nitekim performans durumu ≥ 2 olan hastalardan, abirateron + prednizon ve prednizon tek başına kullanılan grup arasında istatistiksel anlamlı sağkalım yararı izlenmedi. DST rejimleri gibi sistemik toksisiteleri nedeniyle performans durumunu bozan tedavilerden önce abirateron kullanımı, özellikle performans durumu kötü hastalarda daha ılımlı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu hastalarda sıkı takip ve görüntüleme ile performans durumu bozulmadan, asemptomatik veya minimal semptomatik dönemde abirateron kullanımı semptomatik olduğunda kullanımından daha çok avantaj sağlamaktadır.

Bununla birlikte Schweizer ve ark., KDPK'da DST öncesi abirateron kullanımının, AR yolaklarının taksanlarla engellenmesine ve kros rezistans oluşumuna yol açtığını ve anti-tümör aktivitesinin sınırlandığını bildirmişlerdir (55,56). Aynı etkinin, ardı sıra kullanarak fayda gören bir grup hasta olmasına rağmen, enzalutamid ve abirateron kullanımında da ortaya çıkabileceğini söylemişlerdir (57). Ligand bağımlı olmayan androjen reseptör varyantlarının hem dosetaksel hem de enzalutamide monoterapisine dirençle ilişkili olduğu ve mKDPK'de upregüle olduğu tarif edildiğinden, bu direnç androjen reseptörü varyantlarının selektif upregülasyonundan olabilir (58). Ancak ARV7 durumunun taksanlara dirençle birliktelik göstermediği 2015 ASCO GU Cancers Symposium'da sunulmuştur (59).

Enzalutamid (MDV3100)

Reseptör affinitesi oldukça yüksek olan yeni bir non-steroidal antiandrojenidir. Androjen reseptörlerine bağlanmayı, nükleer translokasyonu ve transkripsiyonu bloke eder. Oral olarak günde bir kez kullanılır. FDA onayı almasını sağlayan faz 3 AFFIRM çalışmasının planlanan ön analizi 2012'de yayınlandı. Ortalama

14,4 aylık takip sonrasında ortalama yaşam süresi enzalutamid grubunda 18,4 ay ve plasebo grubunda 13,6 ay olarak görüldü (HR: 0,63, p<0,001). Enzalutamid, plaseboya göre ölüm riskinde %37 risk azalmasına sebep oluyordu (60).

Enzalutamidin üstünlüğü tüm ikincil hedeflerde de ortaya çıktı. Bunlar; >%50 PSA düşme yanıtı olan hasta oranı (%54 vs. %2), yumuşak doku yanıt oranı (%29 vs. %4), hayat kalitesi yanıt oranı (%43 vs. %18), PSA progresyon zamanı (8,3 vs. 3 ay), radyografik progresyonsuz sağkalım oranı (8,3 vs. 2,9 ay) ve ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen zaman (16,7 vs. 13,3 ay) idi. Buna rağmen yorgunluk, ishal ve sıcak basmaları enzalutamid kolunda daha sık görüldü (60).

AFFIRM çalışmasından sonra enzalutamidin DST tedavisi öncesi kullanımını değerlendiren PREVAIL çalışmasının sonuçları Haziran 2014'te yayınlandı. Bu çalışmaya ABT'ye rağmen hastalık progresyonu gösteren asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik hastalığı olan ve kemoterapi almamış KDPK hastaları dahil edildi. Toplam 1717 hastanın, 872'si enzalutamid ve 845'i plasebo koluna randomize edildi. Her iki gruba günde bir kez verilen çalışma ilacı ile, kabul edilemeyen yan etkiler veya radyolojik olarak doğrulanmış hastalık progresyonu ortaya çıkıncaya kadar devam edildi. 12 aylık takipte radyolojik progresyonsuz sağkalım enzalutamid kolunda %65 ve plasebo kolunda %14 olarak izlendi. Enzalutamid tedavisinin plasebo ile kıyaslandığında, radyolojik progresyonu ve ölümü %81 oranında azalttığı görüldü. Radyolojik progresyonsuz sağkalımı arttırdığına dair ilk veriler randomizasyondan 2 ay sonra, ölüm riskini azalttığına dair veriler ise 4 ay sonra elde edilmeye başlandı. Enzalutamid tedavisinin sağkalım yararı sağladığı bütün alt grup değerlendirmelerinde de görüldü. Başarısızlık durumunda, sitotoksik kemoterapinin başlanması için geçen süre enzalutamid grubunda 28 ay, plasebo grubunda 10,8 ay idi. Otuz bir aylık takip sonunda ilk kemik ilişkili lezyonun görülme oranı enzalutamid kolunda %32, plasebo kolunda %37. Bilinen yumuşak doku tutulumu olan hastalardan enzalutamid tedavisi alanlar %59, plasebo kolunda ise %5 oranında objektif bir cevap alındı. Komplet ve parsiyel yanıt oranı enzalutamid kolunda sırasıyla %20 ve %39 ve plasebo kolunda %1 ve 4 olarak görüldü. Yan etkilerin ortaya çıkması için geçen süre enzalutamid kolunda 17,1 ay ve plasebo kolunda 5,4 ay olarak izlendi (61). Bu sonuçlar enzalutamidin aslında MOKDPK evresinde özel bir rolü olabileceğini göstermektedir.

Orteronel: Orteronel (TAK-700), henüz araştırma safhasında olan non-steroidal, oral kullanılan bir androjen sentez inhibitörüdür. 17,20-liyaz'a olan spesifitesi 17 α -hidroksilaza olan spesifitesinden çok daha fazladır. 17,20 liyazı 5,4 kattan daha fazla bloke etmektedir. Non-metastatik KDPK'li 39 hastada orteronel kullanımını araştıran faz 2 çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmanın ilk hedefi 3. ayda PSA \leq 0,2 ng/ml olan hasta yüzdesini belirlemek ve sonraki hedefleri ise tedavinin güvenilirliği, PSA yanıtı ve metastaza kadar geçen sürenin belirlenmesi olmuştur. Ortalama PSA çiftlenme zamanı 2,4 ay olan 39 hastaya, 28 günlük tedavi periyotları şeklinde 14 siklus olarak uygulanmış; 35 hastada %30'dan fazla PSA düşüşü sağlanmış ve 6 hastada tedavinin 3. ayında PSA \leq 0,2 ng/ml sağlanmıştır. PSA progresyonuna ve metastaza kadar geçen süre sırasıyla 13,8 ay ve 25,4 ay olarak görülmüştür. PSA progresyonsuz hasta oranı 12. ayda %57 ve 24. ayda %42 olarak görülmüştür. Tedavi sonlandırılmasına yol açan yan

etkiler 12 hastada görülmüş ve 22 hastada grade 3-4 yan etkiler görülmüştür. En sık görülen yan etkiler çoğunlukla grade 1-2 yan etkiler olan; yorgunluk (%64), hipertansiyon (%44), diyare (%38), bulantı (%33) olarak görülmüştür. Çalışma sonucunda orteronelin PSA, testosteron ve dihidroepiandrostenodion-sülfat seviyelerinde belirgin ve sürekli bir düşme sağladığı görülmüştür. Steroid vermeye gerek olmaksızın orta düzeyde yan etki profili ile kullanılacak bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür (62).

5. Kemik Sağlığının Korunması

Prostat kanseri, ileri evre hastalıkta %80 kemik metastazlarının ortaya çıktığı ve genel anlamda da kemik tutulumuna eğilimi olan bir hastalıktır (63). Kemik tutulumu morbiditeyi artırır ve bundan dolayı ağrı, patolojik kırıklar ve sağkalımda azalmaya neden olmaktadır (54). Metastatik prostat kanserinde temel yaklaşımın medikal veya cerrahi kastrasyonun kullanıldığı androjen baskılama tedavisi olduğunu biliyoruz. ABT ile tedavi edilen lokal ileri veya metastatik prostat kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım %35'dir (60). Uzamış ABT alan hastaların anlamlı bir oranında kemik mineral dansitesinde azalma, kemik yapım/yıkım dengesinde artma, osteoporoz riskinde artış ve nihayetinde iskelet kırıkları ortaya çıkmaktadır (62,63). Kemik metastazları sağkalımda azalma, ağrı ve kırık bölgesine göre immobilizasyon, nöralji, spinal kord yaralanması veya kök basısına sekonder nörojenik disfonksiyona neden olabilmektedir (64). KDPK'li erkeklerin yaklaşık %22'si metastatik lezyon bölgesindeki kemik bütünlüğünün zayıflamasına bağlı patolojik kırık deneyimi yaşayacaklardır (65). Yaşam kalitesini arttırmak ve ciddi iskelet ilgili olayların (İİO) oluşma sıklığını önlemek özellikle bu riskli hasta grubunda daha öne çıkmaktadır. Kemik sağlığının korunması amacıyla, fiziksel aktivitenin artırılması, sigara içiminin sonlandırılması, alkol tüketiminin azaltılması önerilmelidir. SIOG prostat kanseri çalışma grubu ABT başlamadan önce kemik mineral durumunun değerlendirilmesini, kalsiyum ve D vitamini seviyelerinde düşüklük olması durumunda osteoporozun engellenmesi için bunların takviyelerinin yapılmasını önermektedir (66). Gerekli olması durumunda hastanın günlük 1200 mg kalsiyum ve 1000 IU D vitamini aldığından emin olunmalıdır.

Denosumab

Kemik metastazlarının önlenmesi endikasyonu ile kullanılan, İİO sıklığını azaltan veya ortaya çıkışında istatistiksel olarak anlamlı gecikmeye neden olan tek ajan bir anti-rank ligand monoklonal antikör olan denosumabtır (67). Denosumab 147 çalışmasına metastatik olmayan 1432 KDPK'li hasta dahil edilmiştir. Bu grupta bulunan hastaların risk faktörleri: PSA>8 ng/dl ve PSA ikilenme zamanı <10 ay olarak belirlenmiştir. Denosumab verilen grupta kemik metastazı görülme süresi 4,2 ay daha uzun olarak saptanmıştır (29,5 ay vs. 25,2 ay, HR: 0,85 (%95 GA, 0,73-0,98); p=0,028). Ek olarak denosumab ilk kemik metastazı görülme zamanını da plaseboya kıyasla sırasıyla ortalama 33,2 aya karşın (%95 GA 22,4-33,1) 29,5 ay (%95 GA 22,4-33,1) uzatmıştır. Genel sağkalım açısından her iki grup arasında bir fark saptanmamış olup denosumab ile ortalama sağkalım 43,9 iken plasebo ile 44,8 aydır (HR 1,01 [%95 GA 0,85-1,2]; p=0,91) (60). Ancak profilaktik kullanımını maliyet, oluşabilecek çene osteonekrozu gibi ciddi komplikasyonlar dikkate alarak özellikle baştan İİO öyküsü bulunan veya yaşama riski yüksek osteoporotik hasta gruplarına yöneltmek daha mantıklı olabilir.

Bifosfonatlar

Standart bifosfonatların metastatik prostat kanserli olgularda etkinliği olmayıp İİO önleyen tek ajan Zoledronik asit (68). Zoledronik asit Kemik metastazı bulunan 643 prostat kanserli hastadan oluşan ve bugüne kadar yapılan en büyük çalışmada hastalar 15 ay boyunca, 3 haftada bir kez verilen 4 mg, 8 mg zoledronik asit ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. İzlemedeki hastaların 15. ve 24. aydaki takiplerinde 4 mg zoledronik asit alan grupta plasebo kolu ile kıyaslandığında İİO sıklığı daha az ve daha az oranda patolojik kemik kırığı görülmüştür. Sonuçta yaşam kalitesinin artmasını sağlayan ilk İİO'ya kadar geçen süre zoledronik asit grubunda daha uzun görüldü (69). Metastatik olmayan hastalarda zoledronik asit kullanımının İİO önleme potansiyeli sorusuna bir ölçüde ZEUS çalışması cevap vermiştir; hormonal tedavi almamış hastalarda 3 ayda bir kez intravenöz uygulanan zoledronik asit 4 mg tedavisinin 4 yıllık izlem sonunda yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda kemik metastazı gelişimini engellemediği görülmüştür (70). Ancak bu çalışma uygun olmayan doz aralığı nedeniyle eleştirilmektedir. MOKDPK'li hastalarda ise erken kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Sonuç

MOKDPK evresi nispeten uzun sayılabilecek bir doğal seyir gösteren, hastanın genellikle asemptomatik ve performans skorunun yüksek olduğu özel bir evredir. Bu evrede özellikle hızlı bir seyir gösterecek yüksek riskli hasta grubunun tanınması ve tedavi seçeneklerine buna göre karar vermek mantıklıdır. Bazal PSA, PSA hızı ve ikileme zamanı önemli klinik parametrelerdir. Yeni gelişen tedavi ajanlarının pek çoğu semptomatik metastatik KDPK'de standart tedavi seçeneği olan DST kemoterapi öncesi kullanımlarında sağkalım avantajına sahiptir. Bu nedenle MOKDPK evresi uzamış sağkalım ve yaşam kalitesi hedefine ulaşmak için fırsat sunabilir. Ancak randomize çalışmaların eksikliği ideal ajan ve kombinasyon nedir sorusuna cevap vermeyi engellemesine rağmen kastrasyon dirençli hastalığın doğasının giderek anlaşılması ve etkin tedavi ajanlarının varlığı umut vericidir.

Konsept: Mehmet Yıldızhan

Dizayn: Yazar Mehmet Yıldızhan

Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Yıldızhan

Analiz veya Yorumlama: Hakan Gemalmaz

Literatür Arama: Mehmet Şirin ERTEK

Yazan: Mehmet Yıldızhan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-244.
2. Omlin A, De Bono JS. Therapeutic options for advanced prostate cancer :2011 update. *Curr Urol Rep* 2012;13:170-178
3. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-448.

4. Locke JA, Nelson CC, Adomat HH, et al. Steroidogenesis inhibitors alter but do not eliminate androgen synthesis mechanisms during progression to castration-resistance in LNCaP prostate xenografts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;115:126-136.
5. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-1192.
6. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-4454.
7. Knudsen KE, Scher HI. Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4792-4798.
8. Wu JN, Fish KM, Evans CP, et al. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period. *Cancer* 2014;120:818-823.
9. Toren PJ, Gleave ME. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2013;15:342-349.
10. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Feb;39:121-130.
11. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-1159.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
13. Smith MR, Kabbavar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925.
14. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al: Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077-2085.
15. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3089-3094.
16. Kantoff PW, Schuetz T, Blumenstein BA, et al. Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2010;28:1099-1105.
17. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:607-615.
18. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol* 2009;10:233-239.
19. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful one metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001;165:136-140.
20. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al. TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res* 2008;14:2763-2767.
21. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6:1456-1466.
22. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203-211.

23. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.
24. AUA guideline for castration resistant prostate cancer, Medscape, May 09, 2013
25. Lodde M, Lacombe L, Fradet Y. Salvage Therapy With Bicalutamide 150 mg in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology* 2010;76:1189-1193.
26. Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E. Alternative antiandrogen therapy in patients with castration resistant prostate cancer: A single center experience. *Int J Urol* 2010;17:950-955.
27. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1046-1049.
28. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. Crawford ED. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:516-521.
29. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2928-2938.
30. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159:149-153.
31. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study(SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245.
32. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:308-310.
33. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1576-1580.
34. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000;88:825-834.
35. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Southwest Oncology Group. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008;112:2393-2400.
36. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, et al. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52:257-260.
37. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
38. Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Morote J. Failure of luteinising hormonal releasing hormonal agonist therapy to achieve castration. Does it exist? *Eur Urol Suppl* 2004;3:57.
39. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164:726-729.
40. Sharifi R, Browneller R, Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1001-1004.
41. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;83:801-806.
42. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, et al. A clinical study of 22.5 mg LA-2550 : a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1199-1203.
43. Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902-1914.
44. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
45. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15): 1502-1512.
46. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-245.
47. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
48. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3089.
49. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3670.
50. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-1038.
51. Efstathiou E, Titus M, Wen AS, et al. The effects of enzalutamide (ENZA) in combination with abiraterone acetate (AA) in patients with bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). Presented at: European Cancer Congress 2013; 27 September-1 October 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 2854.
52. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
53. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
54. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
55. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66:646-652.
56. van Soest RJ, van Royen ME, de Morre´ e ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:3821-3830.
57. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014;65:30-36.
58. Efstathiou E, Titus M, Wen S, et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:53-60.
59. Antonarakis ES, Lu C, Chen Y, et al. AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Presented at the 2015 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 138.
60. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
61. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.

62. Hussain M, Com PC, Michaelson D, et al. Phase II Study of Single-Agent Orteronel (TAK-700) in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Rising Prostate-Specific Antigen. *Clin Cancer Res* 2014;20:4218-4227.
63. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88:2989-2994.
64. Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, et al., EORTC Genitourinary Cancer Group. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of followup. *Eur Urol* 2014;66:829-838.
65. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol* 2010;10:9.
66. Droz J-P, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in senior adults: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2014;15:e404-414.
67. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800-3806.
68. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-882.
69. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009;10:872-876.
70. Tombal B. Zometa European Study (ZEUS): Another Failed Crusade for the Holy Grail of Prostate Cancer Bone Metastases Prevention? *Eur Urol* 2015;67:492-494.



Prostat Biyopsi 2014: TRUS, MRG/TRUS Füzyon? Transrektal? Transperineal?

Prostate Biopsy 2014: TRUS, MRI/TRUS Fusion? Transrectal? Transperineal?

Dr. Kaan Çömez, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Mehmet Uğur Mungan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda tanı aracı olarak bugün için en sık kullanılan yöntem transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan sistemik prostat biyopsisidir (TRUS-BX). Tanı koymada zorluk yaşanan olgular ve yalnızca negatiflik gibi nedenler gelişen teknoloji ile birlikte alternatif tanı yöntemlerini beraberinde getirmiştir. Bu derlemede Transrektal Ultrasonografi (TRUS) teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte transperineal prostat biyopsisi ve multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme kılavuzluğunda transrektal prostat (MRG/TRUS füzyon) biyopsileri gözden geçirilecektir. Günümüzde prostat kanseri şüphesi olan olgularda ilk biyopsi için uygulanan standart yöntem uzak lateral ve apeks bölgelerini içine alacak şekilde TRUS eşliğinde sistemik 12 kor biyopsidir. Transperineal prostat ve MRG/TRUS füzyon biyopsiler kanser yakalama oranı açısından benzer sonuçlara sahip olmakla birlikte öğrenme eğrisi ve uygulamadaki zorluklar, daha fazla ekipman ihtiyacı ve maliyet nedeniyle ilk biyopside tercih edilmemektedir. Bununla beraber özellikle prostatın anterior ve apeks bölgelerinden daha iyi örnekleme sağlanması nedeniyle kanser şüphesi devam eden ve tekrar biyopsi planlanan hastalarda transperineal prostat biyopsisi faydalı olabilir. MRG/TRUS füzyon daha az kor sayısı, daha yüksek oranda klinik önemli kanser saptama ve daha az oranda klinik önemsiz kanser tanısı koyma saptama oranları ile standart biyopsilere göre önemli avantaj sağlamaktadır. Bugün için prostat kanseri şüphesi olan hastalarda tanı için ilk biyopside seçilecek yöntem TRUS eşliğinde 12 kor sistemik prostat biyopsisidir. Transperineal biyopsi veya MRG/TRUS füzyon eşliğinde prostat biyopsileri merkezlerin deneyimine göre tekrar biyopsi planlanan kanser şüphesi devam eden olgularda faydalı olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyopsi, prostat kanseri, transrektal, transperineal, MRG/TRUS füzyon

Summary

Today, transrectal ultrasonography guided systematic prostate biopsy (TRUS-BX) is the most preferred diagnostic method for patients with suspicion of prostate cancer. Difficulties in diagnosis and false negative results bring about alternative diagnostic methods with recent technological developments. Technological developments in transrectal ultrasonography (TRUS) together with transperineal prostate biopsy and multiparametric magnetic resonance imaging guided prostate biopsy (MRI/TRUS fusion) will be revised in this review. Initial biopsy method for cases with a suspicion of prostate cancer consist of TRUS guided 12-core systematic prostate biopsy strategy involving far-lateral and apical samples. Transperineal prostate biopsy and MRI/TRUS fusion prostate biopsy demonstrates similar results in terms of cancer detection rates; however both techniques are not preferred as initial biopsy method due to practical considerations, learning curves, need for more equipment and expense. Transperineal prostate biopsy may be useful for whom suspicion of prostate cancer can not be excluded and repeat biopsy is planned because it may aid in better sampling of the anterior and apical regions of the prostate. MRI/TRUS fusion provides important advantages over standard biopsies by sampling fewer cores and with better detection of clinically significant cancer and less detection rates for clinically insignificant cancer. TRUS guided 12-core systematic prostate biopsy is the method of choice for the initial biopsy of patients with suspicion of prostate cancer. Considering the experience of the centers, both transperineal and MRI/TRUS fusion prostate biopsies may be useful for whom prostate cancer can not be excluded and repeat biopsy is planned.

Key Words: Biopsy, prostate cancer, transrectal, transperineal, MRI/TRUS fusion

Giriş

Prostat kanseri dünyada ikinci en sık, Avrupa ve Amerika'da en sık tanı alan kanserdir (1). Prostat kanserinin tarama, tespit ve teşhisi, serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyelerine, Parmakla Rektal Muayene'ye (PRM) ve Transrektal Ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda alınan sistematik biyopsilere dayanır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) güncel kılavuzunda PRM'de ele gelen sert kitle veya asimetri gibi şekilsel anomaliler varlığında ve normalden yüksek PSA saptanması durumunda tanısal amaçlı prostat biyopsisi önerilmektedir. Yüksek saptanan ilk PSA değeri biyopsi kararı aldırılmamalıdır. Birkaç hafta sonra ejakülasyon olmadan, üretral kataterizasyon, sistoskopi, transüretral rezeksiyon gibi girişimler yapılmaksızın ve idrar yolu enfeksiyonu olmadığı kanıtlandıktan sonra aynı şartlarda PSA ölçümünün tekrar edilmesi önerilmektedir (2).

Prostat biyopsisi ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda parmak eşliğinde transperineal yolla yapılırken daha sonraları Astraldi tarafından tanımlanan şekilde transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır (3). 1989 yılında Hodge ve ark. tarafından transrektal ultrason eşliğinde altı odaktan (sektant biyopsi) sistematik olarak alınan biyopsilerin prostat kanseri tanısında tuşe bulgusu veren ve hipoeoik alanlardan alınan biyopsilerden üstünlüğünün gösterilmesi sonrasında sektant prostat biyopsi alınımını standart hale getirilmiştir (4). TRUS'da kanser odakları bazen hipoeoik olarak görülebilir ancak bazı tümörler izoeoik veya hiperekojen olabilir (5). Literatürde bu oran %11-35 arasında değişmektedir (6). 2004 yılında Onur ve ark. yaptığı bir çalışmada 3912 hastadan alınan 31,296 kor değerlendirilmiştir. Kor başına kanser tespit oranının hipoeoik alanlar için %9,3, izoeoik alanlar içinde %10,4 olduğunu tespit etmişlerdir (7). Çalışmalarda sektant biyopsi tekniği ile %15 ile %34'e varan oranlarda kanser tanısının atlandığı gösterilmiştir (8,9). Altmış sekiz çalışmanın dahil olduğu farklı sistematik genişletilmiş biyopsi şemalarının tanısal değerliliklerinin derlendiği bir metaanalizde sistematik olarak 12 kor alınan prostat biyopsilerinin, ilk biyopside sektant biyopsilere göre %31 oranında prostat kanserini tespit etmede daha avantajlı olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Aynı çalışmada 18-24 kor alınan biyopsilerde 12 kor alınan biyopsilere göre kanser saptanma oranında artış saptanmamıştır (10). Amerika Üroloji Derneği (AUA) güncel kılavuzunda da optimal ilk biyopsi şekli olarak TRUS eşliğinde uzak lateral bölgeleri ve apekside içine alacak şekilde 12 kor biyopsi önerilmektedir (11).

Yapılan çalışmalarda ilk biyopside prostatın periferik zonunun posterolateral, ventrolateral ve anterior apeks bölgesinin örneklemeye dahil edilmesiyle beraber prostat kanser yakalama oranında artış saptanmıştır. Apeks bölgesinin örneklenmesi yapılırken özellikle anterior apeks bölgesinin biyopsiye dahil edilmesi önerilmektedir. Biyopsilerde anterior apeks örneklemesinin kanser saptanma oranına %4-6 arasında katkıda bulunduğu saptanmıştır (12).

Kor sayısı artırıldığı zaman gündeme klinik önemsiz prostat kanser saptanma oranında artış olacağı endişesi gelmektedir. Haas ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı bir çalışmada 18 kor alınan genişletilmiş biyopsi serilerinde %22 oranında klinik olarak önemsiz prostat kanseri saptanmıştır (13). Meng ve ark. yaptığı geniş bir seride (n=4072) sektant biyopsilerle genişletilmiş biyopsi serileri karşılaştırılmıştır. Düşük riskli prostat kanseri

saptama oranında abartılı bir artış saptanmamışken genişletilmiş biyopsi serilerinden sonra alınacak kor sayısındaki artış ile orantılı olarak klinik önemsiz prostat kanseri oranında da artış saptanmıştır (14).

Biyopsi Hazırlığı

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi kolay bir yöntemdir ama biyopsi öncesi hazırlık protokollerine uyulmadığı takdirde morbiditesi yüksek bir işlemdir. İşlem öncesi profilaktik olarak antibiyotik önerilmektedir. Hasta enfeksiyon için yüksek risk altındaysa tedavi süresinin uzatılması önerilmektedir. Barsak temizliği için farklı protokoller mevcuttur. Biyopsi öncesi semptom skoru yüksek olan olgularda üriner retansiyon ve yakınmaları azaltmaya yönelik alfa blokör tedavisi başlanabilir (15).

Ağrı Kontrolü

Rektal ve prostatik anestezi birlikte uygulandığında ağrıyı sınırlar. İntrarektal lokal anestezi hem sürtünmeyi azaltır hem de mukozayı korumaya yardımcı olur. Periprostatik sinir bloğu TRUS biyopsi öncesi sıklıkla kullanılır. Optimal enjeksiyon şekli seminal vezikül ile prostat arasındaki açığa yapılmasıdır. Periprostatik sinir bloğu intrarektal lokal anesteziye oranla biyopsi sırasında hastanın daha az ağrı duymasına neden olur (16). Biyopsiye bağlı ağrıyı azaltmak için en uygun yöntemin intrarektal lidokain enjeksiyonu ile periprostatik sinir blokajı kombinasyonunun olduğu gösterilmiştir (15).

Tekrar Biyopsi

Araştırmacılar tekrar biyopside kanser saptanma oranının, ilk biyopsi şemasına göre değişkenlik gösterdiğini belirtmişlerdir. Eğer ilk negatif biyopsi sektant olarak alınmışsa ikinci biyopside kanser bulma oranı %39 olarak saptanmışken ilk negatif biyopsi genişletilmiş biyopsi şeklinde alınmışsa kanser saptanma oranının %21-28 arasında değiştiği belirtilmiştir (17). EAU 2014 kılavuzunda tekrar biyopsi endikasyonları artan ve/veya inatçı PSA yüksekliği, şüpheli rektal muayene (%5-30), atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanması (%40), yoğun (çok odakta) prostatik intraepitelyal neoplazi varlığı (%20-30) olarak belirtilmektedir. İlk biyopside anterior apikal periferik zon örneklenmemiş olan olguların tekrarlayan biyopsilerinde bu bölgenin örneklenmesi ile hastalarda %36 oranında kanser saptanmıştır (18). Tekrar biyopsi ihtiyacının azalması ve prostat kanser tanısının atlanmaması için apeks ve uzak anterior apeksin mutlaka örneklenmesinin gerekliliği bildirilmiştir (19). Çalışmalarda bazı kanserlerin sadece lateral zondan kaynaklanması nedeniyle uzak lateral periferik zonunda mutlaka örneklenmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (20). Babaian ve ark. yaptığı bir çalışmada 11 kor biyopsi alınmış 85 hasta incelenmiştir. Bu hastalarda %34 oranında kanser saptanmıştır. Dokuz hastada kanser sektant olmayan bölgelerde tespit edilirken, 7 hastada uzak lateral bölgelerde 2 hastada transizyon zon bölgesinde saptanmıştır. Transizyonel zon örneklemesinin biyopsiye dahil edilmesinin düşük bir oranda kanser saptanmasına katkıda bulunacağı belirtilmiştir (%2,9) (21). İlk biyopside transizyonel zon örneklenen hastalarla örneklenmeyen hastalar arasında tekrar biyopsi sayıları arasında fark saptanmamıştır. Günümüzde ilk biyopside transizyonel zon örneklemesi önerilmezken tekrarlayan biyopsilerde alınması uygun görülür (22).

ASAP varlığında rebiyopsi endikasyonu vardır. ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli PIN (H-PIN) ve tanı konmamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır (23). İlk biyopside ASAP'ı olan olguların rebiyopsilerinde %55 oranında kanser tespit edilmiştir (24). Bu oran ASAP ve H-PIN'in birlikteliğinde %58'e çıkmaktadır (25). Yeterli örneklem alınmış hastalarda HPIN tek başına rebiyopsi endikasyonu değildir. Biyopside 4 ve daha fazla odakta H-PIN saptanma durumunda rebiyopside kanser görülme oranı %39'lardadır (26). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda multifokal 2 ve daha fazla odakta H-PIN saptanması durumunda 1 yıl içinde biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir. İlk negatif biyopsi sonrası ısrarcı PSA yüksekliği devam ediyorsa kaçırılmış gizli bir tümör varlığı akla gelmelidir. Eğer ilk biyopsi genişletilmiş olarak gerekli anatomik bölgelerden alınmış ve alınan korların uzunluk ve kalitesinden şüphe yoksa rebiyopsi genişletilmiş 21 kor biyopsi şeklinde, satürasyon biyopsi ya da tespit oranını arttırmak için görüntüleme eşliğinde alınmalıdır (20).

Günümüzde sistematik bir şekilde kor sayısını artırarak (20'den fazla) alınan biyopsiler satürasyon biyopsisi fikrini oluşturmuştur. Jones ve ark. ilk biyopsisinde 10 kor ve 24 kor alınan hasta gruplarını karşılaştırmıştır. İki grup arasında kanser saptanma oranında fark saptanmamıştır. Literatürde ilk biyopsi şeklinin satürasyon biyopsisi olmaması yönünde çeşitli çalışmalar mevcuttur (27). Transrektal ve transperineal olarak gerçekleştirilen satürasyon biyopsilerinde kanser saptama oranları benzer bulunmuştur (28).

TRUS'da Yeni Teknolojiler

Gri skalanın tümör tespitinde yetersiz kalmasından dolayı üç boyutlu ultrasonografi, renkli Doppler ultrasonografi, kontrastlı doppler ultrasonografi, elastografi gibi yöntemler klinik uygulamaya girmiştir.

Sedelaar ve ark. yaptığı bir çalışmada iki boyut ile üç boyut ultrasonografiyi karşılaştırmak için kanıtlanmış prostat kanseri olan ve BPH'si olan 50'şer hastayı değerlendirilmiştir. Prostat kanseri tanısında iki boyutlu USG'nin duyarlılığı %74, özgüllüğü %52 bulunurken üç boyutlu USG ile bu oranlar sırasıyla %85 ve %41 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, kesin tümör lokalizasyonunda iki boyutlu USG kullanımının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %45 ve %52, üç boyutlu USG'nin ise sırasıyla %57 ve %41 bulunmuştur (29). Üç boyutlu USG ile iki boyutlu USG karşılaştırıldığında lezyonların saptanmasında üç boyutlu USG'nin duyarlılığı anlamlı yüksek bulunurken özgüllüğü azalmış bununla beraber prostat kanseri tanı ve evrelemesinde kliniği anlamlı olarak değiştirmemiştir (30).

Renkli doppler ultrasonografi tekniği ile amaç perfüzyon görüntülemesi sağlayarak kanserli dokulardaki artmış kan akımını tespit etmektir. Bu tekniğin dezavantajı hipervaskülarite her zaman maligniteyle ilişkili değildir. BPH, prostatit ve pozisyonel olarak kan akımı değişebilir (31).

Kontrastlı doppler ultrason ile amaç kontrast madde kullanılarak doppler ultrasonografi ile tespit edilemeyen küçük damarların sinyallerini yakalamaktır (32). Mitterberger ve ark. yaptığı bir çalışmada 690 hastada sistematik biyopsilerle kontrastlı doppler ultrasonografi hedefli biyopsilerin kanser saptama oranlarını

karşılaştırmışlar. Kontrastlı doppler ultrasonografi ile %26'ya %20'lik gibi bir üstünlük sağlanmıştır (33). Lia ve ark. kontrastlı doppler ultrasonografinin prostat kanseri tanısını koymasındaki performansını 2624 hasta üzerinde yaptıkları bir metaanalizde değerlendirmiş, duyarlılığı 0,7 ve özgüllüğünde 0,74 olarak saptamışlardır. Kontrastlı doppler ultrasonografinin umut verici bir araç olduğunu ancak mevcut koşullar altında sistematik biyopsinin yerini alamayacağına dikkat çekmişlerdir (34).

Elastografi, doku elastikiyetini ve sertliğini görselleştirmek için geliştirilmiş olan bir ultrasonografi tekniğidir (35). Brock ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada elastografi eşliğinde alınan biyopsi ile %51 ve gri skala biyopsilerde ise %39,4 oranında kanser saptama oranı bulmuşlardır (36). Aigner ve ark. T2 ağırlıklı MRG ile elastografilerini karşılaştırdıklarında özgüllük ve duyarlılık değerlerini benzer olarak rapor etmişler, her iki görüntüleme tekniğinin de negatif prediktif değerlerini %80'in üzerinde saptamışlardır (37).

Transrektal? Transperineal?

Son yıllarda TRUS eşliğinde biyopsiye (TRUS-BX) alternatif olarak transperineal biyopsi gündeme gelmiştir. Transperineal biyopsi daha iyi kanser saptama oranları, anteroapikal bölgenin daha iyi örneklenmesi, daha az yanlış negatiflik oranı, kanserin daha iyi evrelendirilmesi ve kanser volümünü daha iyi öngörülmesi gibi faktörler nedeniyle gündeme gelmiştir (38). Modern transperineal biyopsi ilk olarak Barzell and Melamed tarafından 8 bölgeden 3'er adet kor alarak 24 kor biyopsi olarak tanımlanmıştır (39). Transperineal biyopsi günümüzde iki şekilde uygulanabilmektedir. TRUS eşliğinde biyopsi iğnesi ile perineal yoldan prostattan örnekler alınır. Diğer bir yöntem ise transperineal template biyopsi tekniğidir. Bu teknikle delikli bir örneklem çerçevesi ile sabit aralıklarla (genellikle 5-10 mm) prostattan genellikle ≥ 20 kor biyopsi alınır. Transperineal biyopsi

Tablo 1. Prostat biyopsisi kor oranlarına göre kanser saptama oranları (20)

Kanser saptama oranı (%)					
Kor Sayısı	6	10-12	18	20-21	24
Çalışma					
Eskew ve ark, 1997	26,1	40,3 ^b	—	—	—
Naughton ve ark, 2000	26	27	—	—	—
Presti ve ark, 2000	33,5	39,7	—	—	—
Babaian ve ark, 2000	20	30	—	—	—
Elabbady ve Khedr, 2006	24,8	36,4	—	—	—
Gore ve ark, 2001	31	43	—	—	—
Philip ve ark, 2004	23	32	—	—	—
Shim ve ark, 2007	22	28	—	—	—
Scattoni ve ark, 2008	—	38,5	39,9	—	—
de la Taille ve ark, 2003	22,7	28,3	30,7	31,3	—
Pepe & Aragona, 2007	—	39,8	39,8	—	49,0 ^b
Jones ve ark, 2006	—	52	—	—	45
Guichard ve ark, 2007	—	38,7	41,5	42,5	—
Ploussard ve ark, 2012	32,5	40,4	—	43,3	—

^a13 Kor genişletilmiş biyopsi, ^b29 Kor saturasyon biyopsi

genellikle ilk biyopside ya da ilk transrektal biyopsisi negatif gelen hastalarda ikinci biyopside tanısal amaçlı uygulanmaktadır. Altı kor alınan transperineal biyopsi şemalarında kanser saptama oranları %18,8-72,1 arasında değişirken; 12 kor biyopsi alınan şemalarda %24-75 arasında saptanmıştır (40,42). Bigliocchi ve ark. 1151 hastayla yaptıkları çalışmada 6 kor ile 12 kor transperineal biyopsi şemalarını karşılaştırdıklarında klinik olarak önemli prostat kanserini saptamada 12 korun %47'ye %35 üstünlüğünü saptamışlardır (43). Kawakami ve ark. genişletilmiş transperineal biyopsi ile genişletilmiş TRUS-BX'in sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada sırasıyla %40,3'e karşılık %29,8 kanser saptama oranı ile transperineal biyopsinin daha iyi örnekleme yapabildiğini saptamışlardır (44) (Tablo 2).

TRUS-BX uygulama süresinin azlığı, daha ucuz ve daha kolay öğrenilebilir olması, özel ekipman gerektirmemesi ve kullanılan ekipmanların tekrar kullanılabilirliği nedeniyle günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (45,46). TRUS-BX ofis ortamında lokal anestezi altında yapılırken transperineal biyopsi genellikle anestezi altında gerçekleştirilir. Transperineal biyopsi için ekipman gerekliken TRUS-BX için sadece ultrason probu ve biyopsi tabancası yeterlidir. Bu yüzden transperineal biyopsi TRUS-BX'e göre daha pahalı bir işlemdir. TRUS-BX öğrenme süresi transperineal biyopsiye göre daha kısa olup kesin veriler şu an için mevcut değildir (47).

Transperineal biyopsi ile anterior, apeks bölgeleri daha iyi örneklenirken üretranın yaranma riski daha azdır. Anterior ve apeks bölgesinin örneklenmesi prostat kanseri için prostatın diğer bölgelerinden daha yüksek önem taşır. TRUS-BX'lerin %30'lara varan yanlış negatiflik oranının olmasının nedeni anterior ve apeks bölgelerinin yetersiz örneklenmesinden kaynaklanır (48,49). Gershman ve ark. yaptıkları çalışmada daha önce iki kez negatif biyopsi öyküsü olan ve prostat kanseri tanısı alan hastalarda %94,1 oranında kanserlerin anterior ve apeks yerleşimli olduklarını göstermişlerdir (46). Vyas ve ark. ilk TRUS-BX'i negatif olan kanserli hastaların tümörlerinin %17 oranında sadece anterior zon kaynaklı olduğunu saptamışlardır (50). Satoh ve ark. 128 hasta ile yaptıkları çalışmada transrektal ultasonografi eşliğinde bir kez negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda genişletilmiş transperineal biyopsi ile %8 oranında anterior apekte ve %3,6 oranında posterior apekte tümörü tanımlamışlardır (51).

TRUS-BX ile günümüzde yaşanan bir diğer sorun biyopsi sonuçları ile radikal prostatektomi sonuçları karşılaştırıldığında biyopsilerle hastaların daha düşük gleason skoru ile evrelenmesidir (52). Taira ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada TRUS biyopsi sonrası Epstein kriterlerine göre klinik önemsiz prostat kanseri saptanan hastalara sonrasında transperineal template eşliğinde biyopsi yapıldı. Hastaların %71,9'unda klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptandı ve %44,6'sında ise Gleason skoru ≥ 7 olarak geldi. Bu durum aktif izleme aday olan hastalarda tedavi rejimini değiştirmiştir (53).

Prostat biyopsi sonrası en sık görülen komplikasyon hematüri olup görülme oranı %23-84 arasında değişmektedir. Rektal kanama %17-45, hematospermi %12-93 arasında görülmektedir (54,55,56). Transrektal ve transperineal biyopsi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir meta analizde major ve minör komplikasyonlar arasında fark saptanmamıştır (57). Randomize kontrollü çalışmalarda antibiyotik profilaksi uygulanmadığı zaman %25-87 oranında biyopsi sonrası üriner sistem enfeksiyonunun geliştiği gösterilmiştir (58,59,60). Transperineal biyopsi öncesi idrar kültürü negatif olan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanılmasının hiçbir avantajının olmadığı gösterilmiş (61). Tekrarlanan her TRUS-BX sonrası sepsis riski daha da artmaktadır. Erkeklerde biyopsi sonrası sepsis insidansını azaltmak için aseptik olarak uygulanan transperineal biyopsi uygun bir seçenektir (62). Bir diğer morbidite nedeni işlem sırasındaki ağrıdır. Kubo ve ark. lokal anestezi altında gerçekleştirilen 14 kor transperineal ile 12 kor TRUS-BX prosedürlerinin ağrı skalalarını (VAS) karşılaştırdıklarında aralarında anlamlı fark saptamamışlardır (63). Ancak 18 kor üzerinde transperineal olarak alınan biyopsilerde ağrı kontrolü lokal olarak sağlanamadığından sedasyon, spinal ya da genel anestezi gerekliliği doğmaktadır.

MRG/TRUS Füzyon Biyopsi

Prostat dokusu günümüzde körleme olarak biyopsi alınan tek solid organdır. Gereksiz tekrar biyopsileri önlemek, daha iyi bir kanser saptama oranı ve tümörün daha iyi evrelendirilmesi için son 10 yılda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (64).

Multiparametrik MRG'deki (MP-MRG) son gelişmelerle prostat kanserinin doğru lokalizasyonu için ümit verici gelişmeler doğmuştur (65). MP-MRG ile kanser şüpheli lezyonlar yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptanabilir (66). MP-MRG ile prostat kanseri T2 ağırlıklı görüntülemelerde %50-90, difüzyon ağırlıklı

Tablo 2. Transperineal ve TRUS eşliğinde biyopsi ile kanser saptama oranları (38)

Çalışma	n	Önceki biyopsiler	Serum PSA (ng/ml)	Ortalama kor sayısı (tipi)	Saptama Oranı (%)	P değeri
Kojima ve ark. (2001)	679	0	Ortalama 8,1-11	12 (TP)	24	Anlamlı değil
Ficarra ve ark. (2005)	480	0	Ortalama 7,6	14 (TP)	43,8	-
Kawakami ve ark. (2004)	289	1-4	Ortalama 10,7	14 (TP)	36	-
Suzuki ve ark. (2009)	539	Raporlanmamış	Ortalama 7,8-7,9	14 (TP)	37,5	-
Bigliocchi ve ark. (2007)	1151	Raporlanmamış	Raporlanmamış	12 (TP)	47	<0,0001
Numao ve ark. (2012)	715	0	Ortalama 6,1	12 (TR) vs 14 (TP)	35,9	Raporlanmamış
Abdollah ve ark. (2011)	280	≥ 1	Ortalama 8,6	24(TR) vs 24(TP)	31,4 (TR) vs 25,7 (TP)	0,3
Kawakami ve ark. (2007)	783	Karışık	Ortalama 6,6	12 (TR) + 14 (TP)	29,5 (TR) ve 31,0 (TP)	Anlamlı değil

PSA: Prostat spesifik antijen; TR: Transrektal; TP: Transperineal

görüntülerde %81-86, dinamik kontrastlı görüntülerde %72-91, MR spektroskopik görüntülerde %82-90 oranında tespit edilir (66,67).

MRG hedefli biyopsiler klinikte ilk biyopsi negatif olup ısrarlı PSA yüksekliği devam eden, PSA yüksekliği ve MRG şüpheli lezyonu olan ve daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda, aktif izlem ve radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks olan olgularda kullanılmaktadır. Konvansiyonel biyopsi ile kanser yakalanma oranları %27 ile 40,3 arasında değişmektedir (68). Çünkü lezyonların %40'ının ultrasonografide izoekoik, %20-30'unun hipoekoik gözlenmesi nedeniyle lezyon tespit etmede yetersizlikler oluşabilir (69). Konvansiyonel biyopsilerin kanser anterior ve apeks kaynaklıysa örnekleme zorlukları, biyopsi sonuçlarının radikal prostatektomi spesmenleri ile karşılaştırıldığında daha düşük gleason skoru vermesi ve klinik önemsiz kanserlerin tespiti gibi limitasyonları mevcuttur (70,71,72).

MRG hedefli biyopsiler klinikte üç şekilde uygulanmaktadır (Tablo 3) (73):

1) Kognitif füzyon (öncesinde MP-MRG ile tespit edilen lezyonun TRUS ile korele edilip o bölgeden biyopsi alınması).

2) Direkt MRG eşliğinde biyopsi.

3) MRG/TRUS füzyon biyopsi.

Kognitif füzyon biyopsi; basit, çabuk ve ekipman gerektirmeyen bir tekniktir. Şüpheli alanlar önce MP-MRG ile belirlenir. TRUS-BX eşliğinde şüpheli MRG ile belirlenen alanlardan biyopsi alınır. Tekniğin dezavantajı bir hedef bölgesi olmadan TRUS eşliğinde kör olarak biyopsi alınmasıdır.

Direkt MRG eşliğinde biyopside eş zamanlı olarak MP-MRG görüntüsündeki şüpheli alan iğne ile işaretlenerek tekrar MRG eşliğinde örneklem alınır. İşlem süresi uzun olup ortalama 60 ile 90 dakika arasında değişir. İşlemin diğer bir dezavantajı ise pahalı olmasıdır. Direkt MRG eşliğinde biyopsilerle standart biyopsilerin sonuçlarının değerlendirildiği bir meta analizde prostat kanseri saptamada MRG hedefli biyopsilerle, TRUS-BX'ler arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak klinik öneme sahip olan prostat kanserini saptamada MRG hedefli biyopsiler TRUS-BX'e göre %20 üstünlük sağlamıştır (74).

Direkt MRG eşliğindeki uygulama zorlukları nedeniyle biyopsilere alternatif olarak MRG/TRUS füzyon biyopsi tekniği geliştirilmiştir. Öncesinde MRG ile elde edilen görüntüler işlenerek TRUS cihazından elde edilen 3 boyutlu prostat görüntüsüyle birleştirilir. İşlenen görüntüdeki şüpheli alanlardan ve standart olarak periferik zonlardan biyopsi alınır. Genel olarak TRUS ile tanı konulamamış anterior prostat kanserlerinde, büyük

prostatlarda şüpheli lezyon varlığında, aktif izlem hastalarında tercih edilmektedir (75). İlk biyopsisi negatif ve PSA yüksekliği artarak devam eden hastalarda MRG füzyon biyopsi ile %34 kanser saptama oranı tespit edilmiştir. Ayrıca MRG/TRUS füzyon biyopsi ile ilk biyopsi negatif olan hastalarda %34-54 oranında Gleason skoru ≥ 7 kanser saptanmıştır (76,77). Roehl ve ark. 2526 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü tekrar biyopsilerde, sırasıyla %17, %14, %11, ve %9 oranında kanser saptama oranı bulmuşlardır (78). MRG/TRUS füzyon biyopsi %34 oranında kanser saptama başarısı ile konvansiyonel biyopsilere göre tekrar biyopsilerde üstünlük sağlamıştır. Vourganti ve ark. daha önce negatif biyopsi öyküsü olan 195 hastadan 12 kor TRUS eşliğinde ve 12 kor MRG/TRUS füzyon eşliğinde biyopsi gerçekleştirmiş. Yetmiş üç hastada (%37) kanser saptanmıştır. Hastaların 21'inde (%11) gleason ≥ 8 kanser bulunmuştur. Bu 21 hastanın hepsinde MRG/TRUS füzyon eşliğinde biyopsilerle tanı konarken, TRUS-BX ile ise sadece 10 tanesine tanı konabilmiş, 11 yüksek riskli hastaya ise TRUS-BX ile tanı konulamamıştır (79).

Siddiqui ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 582 hasta üzerinde MRG/TRUS füzyon biyopsi ile standart 12 kor biyopsi karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki hasta grubunun %55'inde öncesinde negatif biyopsi öyküsü mevcut idi. Standart biyopsi ile %43,8, MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %43,5 oranında kanser saptama oranı tespit edilmiştir. Çalışmada klinik önemli prostat kanser tanımı gleason $\geq 4+3$ olarak belirlenmiştir. Klinik olarak anlamlı kanser saptama oranı standart biyopsi ile %9,8; MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %15,1 olarak bulunmuştur (77). Kuru ve ark. yaptıkları çalışmada 347 hasta incelenmiştir. Bu hastaların %49'unda öncesinde negatif biyopsi öyküsü mevcuttu. Bu çalışmada bir önceki çalışmadan farklı olarak biyopsiler transperineal olarak yapılmış idi. Standart biyopsi ile %50,4, MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %50,6 oranında kanser saptama oranı tespit edilmiştir. Standart biyopsi ile %38, MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %41,1 oranında klinik olarak anlamlı kanser saptanmıştır. Standart biyopsiyle klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranı %8,2 iken MRG/TRUS füzyon biyopsi için bu oran %30 bulunmuştur (80).

2014 yılında yayınlanan bir metaanalizde MRG/TRUS füzyon biyopsilerin klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptamadaki rolünü değerlendirmek amacıyla 15 çalışma değerlendirilmiştir. Metaanalizde ortalama kanser saptama oranı standart biyopsi için %43,4, MRG/TRUS füzyon biyopsi için %50,5 olarak verilmiştir. Tüm çalışmalarda MRG/TRUS füzyon biyopsi tekniğinin klinik olarak anlamlı prostat kanserini yakalamada daha etkin olduğu

Tablo 3. MR eşliğinde biyopsi tekniklerinin avantajları, sınırlılıkları ve kanser saptama oranları (73)

Hedef tekniği	Avantajlar	Sınırlılıklar	Kanser saptama	Kaynaklar
Kognitif füzyon	Basit, hızlı, ek araç ve özel çalışma yok	Hedefleme hataları	Tüm saptama oranı: %54-69 Klinik olarak anlamlı kanser: %67-82	Puech ve ark. Haffner ve ark.
MRG/TRUS füzyon	Hızlı, Kognitif füzyon hataları	Direk değil, ek füzyon ya da kayıt yazılımı, özelleşmiş çalışma	Tüm tarama oranı: %54-55, Klinik olarak anlamlı kanser: %38-73	Rastinehad ve ark. Sonn ve ark. Pinto ve ark. Testa ve ark.
Direk MRG eşliğinde biyopsi	Az kor sayısı, kesin hedefleme, kanser taramasında klinik olarak anlamsızlık	Zaman, maliyet, iki MR seansı, yanlış negatif bulgular, pozisyon zorluğu	Tüm tarama oranı: %39-59, Klinik olarak anlamlı kanser: %48-93	Hambrock ve ark. Hoeks ve ark. Franiel ve ark.

belirtilmiştir. Klinik olarak anlamlı prostat kanserini yakalamak için ortalama kor sayısı standart biyopsi için 37,1 (32,6-82,8), MRG/TRUS füzyon biyopsi için 9,2 (4-37,7) olarak saptanmıştır. Meta analizde ayrıca standart biyopsi ile tanı konulamayan hasta grubunun ortalama %9,1'inde MRG/TRUS füzyon biyopsi ile klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı konulmuştur. Bu oran standart biyopsi için ortalama %2,1'dir (81). Siddiqui ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı çalışmada 1003 hasta değerlendirilmiştir. Hastalarda öncesinde MP-MRG ile şüpheli lezyonlar tespit edilmiş, sonra MRG/TRUS füzyon eşliğinde biyopsi ve eş zamanlı standart biyopsi alınmıştır. Dört yüz altmış bir hastaya MRG/TRUS füzyon biyopsi ile 469 hastaya da standart biyopsi ile prostat kanseri tanısı konulmuştur. MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %30 (173 vs. 122 olgu) daha fazla yüksek riskli (Gleason skoru $\geq 4+3$) ve %17 (213 vs. 258 olgu) daha az düşük riskli (Gleason skoru 3+3 ya da düşük volumlü 3+4) prostat kanseri tanısı konulmuştur. Standart biyopsi korları hedeflenen korularla karşılaştırıldığında 103 olguda (%22) daha düşük riskli prostat kanseri tanısı konulmuştur (%83 düşük riskli, %12 orta risk, %5 yüksek risk). MRG/TRUS biyopsi ile 170 hastanın radikal prostatektomi spesimenleri incelendiğinde düşük, orta, yüksek risk prostat kanseri tahmin edebilme yeteneği standart biyopsilere göre daha üstün bulunmuştur (82). Genel olarak çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde prostat kanseri saptama oranlarına bakıldığında zaman her iki teknik arasında fark olmadığı görülmektedir. Fakat standart biyopsi ile karşılaştırıldığında MRG/TRUS füzyon biyopsi daha az kor sayısı ile klinik olarak önemli prostat kanseri saptama oranına sahiptir.

Sonuç

On iki kor genişletilmiş sistematik biyopsi uzak lateral bölgeleri ve apekside içine aldığından maksimum kanser saptama oranı, tekrar biyopsi gerekliliğinin azlığı ve klinik önemsiz prostat kanserini saptama oranını minimize ettiği için ilk biyopsilerde standart olarak yerini korumaktadır. Tekrar biyopsilerde transperineal yöntem özellikle anterior ve apeks bölgesi tümörlerini tespit etmede avantajlı bir yöntem olarak görülmektedir. MRG hedefli biyopsiler özellikle daha az kor sayısı ile klinik olarak anlamlı prostat kanserini tespit etmedeki başarısı nedeniyle tekrar biyopsilerinde önemli role sahiptir.

Konsept: Kaan Çömez, Ozan Bozkurt

Dizayn: Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, M. Uğur Mungan

Veri Toplama: Kaan Çömez, Ozan Bozkurt

Analiz Yorumlama: Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, M. Uğur Mungan

Literatür Arama: Kaan Çömez, Ozan Bozkurt

Yazan: Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, M. Uğur Mungan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
2. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer Section 6.3 page 19.

3. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutaneous Rev 1937;41-42.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate J Urol 1989;142:71-74.
5. Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostatespecific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. Urol Clin North Am 1998;25:581-589, viii.
6. Beemsterboer PM, Kranse R, de Koning HJ, et al. Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). Int J Cancer 1999;84:437-441.
7. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, et al. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. J Urol 2004;172:512-514.
8. Singh H, Canto EL, Shariat SF, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol 2004;171:1089-1092.
9. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, et al. Improving prostate cancer detection with an extended core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. BJU Int 2002;89:33-39.
10. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review J Urol, 175 (2006), pp. 1605-1612.
11. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. J Urol 2013;189:2039-2046.
12. Meng MV, Franks JH, Presti JC, et al. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. Urol Oncol 2003;21:361-365.
13. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. J Natl Cancer Inst 2007;99:1484-1489.
14. Meng MV, Elkin EP, DuChane J, et al. Impact of increased number of biopsies on the nature of prostate cancer identified. J Urol 2006;176:63-68.
15. Dirim A, Tekin MI. TRUS biyopsi hazırlığı nasıl yapılmalıdır? Üroonkoloji Bülteni 2010;9:26-30.
16. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocaine cream. World J Urol 2004;22:281-284.
17. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, et al. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. J Urol 2008;179:1746-1750.
18. Orikasa K, Ito A, Ishidoya S, et al. Anterior apical biopsy: is it useful for prostate cancer detection? Int J Urol 2008;15:900-904.
19. Moussa AS, Meshref A, Schoenfield L, et al. Importance of additional "extreme" anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. Urology 2010;75:1034-1039.
20. Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of Prostate Biopsy Review of Technique and Complications. Urol Clin North Am 2014;41:299-313.
21. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. J Urol 2000;163:152-157.
22. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, et al. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. J Urol 1997;157:204-206.
23. Schlensinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. Am J Surg Pathol 2005;29:1201-1207.

24. Mancuso PA, Chabert C, Chin P, et al. Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. *BJU Int* 2007;99:49-52.
25. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology* 2005;66:1043-1047.
26. Netto GJ, Epstein JI, Jonathan I. Epstein, Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1184-1188.
27. Horasanlı K, Aydın M. Tekrarlayan prostat biyopsilerinde ideal bir biyopsi şeması var mıdır? PCA3 PSA kadar faydalı mıdır? *Üroonkoloji Bülteni* 2010;9:47-52.
28. Abdollah F, Novara G, Briganti A, et al. Transrectal versus transperineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? *Urology* 2011;77:921-925.
29. Sedelaar JP, van Leenders GJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Microvessel density: correlation between contrast ultrasonography and histology of prostate cancer. *Eur Urol* 2001;40:285-293.
30. Sedelaar JP, van Roermund JG, van Leenders GL, et al. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia. *Urology* May 2001;57:914-920.
31. Louvar E, Littrup PJ, Goldstein A, et al. Correlation of color Doppler flow in the prostate with tissue microvasculature. *Cancer* 1998;83:135-140.
32. Günay LM, Ozen H. Prostat biyopsisinde kullanılan görüntü tekniklerindeki ilerlemelerin biyopsi sonuçlarına etkisi *Üroonkoloji Bülteni* 2010;9:38-41.
33. Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. *J Urol* 2007;178:464-468.
34. Li Y, Tang J, Fei X, et al. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2013;20:156-164.
35. Hou AH, Swanson D, Barqawi AB. Modalities for imaging of prostate cancer. *Adv Urol* 2009;818065.
36. Brock M, von Bodman C, Palisaar RJ, et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. *J Urol* 2012;187:2039-2043.
37. Aigner F, Pallwein L, Schocke M, et al. Comparison of real-time sonoelastography with T2-weighted endorectal magnetic resonance imaging for prostate cancer detection. *J Ultrasound Med* 2011;30:643-649.
38. Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Challacombe and Nathan Lawrentschuk Transperineal biopsy of the prostate-is this the future? *Nat Rev Urol* 2013;10:690-702.
39. Barzell WE, Melamed MR. Appropriate patient selection in the focal treatment of prostate cancer: the role of transperineal 3 dimensional pathologic mapping of the prostate-a 4 year experience. *Urology* 2007;70(6 Suppl):27-35.
40. Emiliozzi P, Maymone S, Paterno A, et al. Increased accuracy of biopsy Gleason score obtained by extended needle biopsy. *J Urol* 2004;172:2224-2226.
41. Kojima M, Hayakawa T, Saito T, et al. Transperineal 12-core systematic biopsy in the detection of prostate cancer. *Int J Urol* 2001;8:301-307.
42. Iremashvili VV, Chepurov AK, Kobaladze KM, et al. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. *Urology* 2010;75:1023-1027.
43. Bigliocchi M, Marini M, Nofroni I, et al. Prostate cancer detection rate of transrectal ultrasonography, digital rectal examination, and prostate-specific antigen: results of a five-year study of 6 versus 12-core transperineal prostate biopsy. *Minerva Urol Nefrol* 2007;59:395-402;403-6.
44. Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, et al. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. *Int J Urol* 2007;14:719-724.
45. Kang SG, Tae BS, Min S, et al. Efficacy and cost analysis of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy under monitored anesthesia. *Asian J Androl* 2011;13:724-727.
46. Gershman B, Zietman AL, Feldman AS, et al. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies. *Urol Oncol* 2013;31:1093-1097.
47. Lawrentschuk N, Toi A, Lockwood GA, et al. Operator is an independent predictor of detecting prostate cancer at transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2009;182:2659-2663.
48. Wright JL, Ellis WJ. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. *Urol. Oncol* 2006;24:492-495.
49. Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-476.
50. Vyas L, Acher P, Kinsella J, et al. Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies of the prostate: a single centre experience of 634 cases. *BJU Int* 2014;114:32-37.
51. Satoh T, Matsumoto K, Fujita T, et al. Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy. *Urology* 2005;66:114-118.
52. Ongun S, Celik S, Mungan U, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? *Actas Urol Esp* 2014;38:499-505.
53. Taira AV, Merrick GS, Bennett A, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy as a staging procedure to select patients best suited for active surveillance. *Am. J. Clin. Oncol* 2013;36:116-120.
54. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003;61:1181-1186.
55. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 2012;344:d7894.
56. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826-830.
57. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2012;14:310-315.
58. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52:552-558.
59. Thompson PM, Pryor JP, Williams JP, et al. The problem of infection after prostatic biopsy: the case for the transperineal approach. *Br J Urol* 1982;54:736-740.
60. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85:682-685.
61. Packer MG, Russo P, Fair WR. Prophylactic antibiotics and Foley catheter use in transperineal needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1984;131:687-689.
62. Pinkstaff DM, Igel TC, Petrou SP, et al. Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year experience. *Urology* 2005;65:735-739.
63. Kubo Y, Kawakami S, Numao N, et al. Simple and effective local anesthesia for transperineal extended prostate biopsy: application to three-dimensional 26-core biopsy. *Int J Urol* 2009;16:420-423.
64. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, et al. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal MRI/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int* 2014.
65. Isebaert S, Van den Bergh L, Haustermans K, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1392-1401.

66. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-1824.
67. Rouse P, Shaw G, Ahmed HU, et al. Multi-parametric magnetic resonance imaging to rule-in and rule-out clinically important prostate cancer in men at risk: a cohort study. *Urol Int* 2011;87:49-53.
68. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003;169:125-129.
69. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243:28-53.
70. Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L, et al. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology* 2011;78:1356-1362.
71. Divrik RT, Eroglu A, Sahin 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.
72. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant. *J Urol* 2011;185:121-125.
73. Kim CK. Magnetic Resonance Imaging-Guided Prostate Biopsy: Present and Future Korean. *J Radiol* 2015;16:90-98.
74. Schoots IG, Monique J, Roobol DN, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2014. pii: S0302-2838(14)01220-2.
75. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol* 2013;23:43-50.
76. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol* 2013;189:86-91.
77. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713-719.
78. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostatecancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-2439.
79. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol* 2012;188:2152-2157.
80. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1380-1386.
81. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014. pii: S0302-2838(14)01040-9.
82. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-397.



Prostat Kanserinde Multiparametrik MR: Genel Pratik Uygulama Önerileri

Multiparametric MR in Prostate Cancer: General Practical Application Advices

Dr. Seçil Mustafa, Dr. Başara Işıl, Dr. Altay Canan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Prostat kanseri Avrupa'da ileri yaşlardaki erkeklerde en sık görülen kanserdir. Radyolojik tanı yöntemleri arasında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) hastalığın evrelemesinde, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Prostat kanserinin saptanmasında, mevcut MRG görüntüleme yöntemleri arasında en iyisi ise dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağırlık görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi fonksiyonel sekansları içeren multiparametrik MRG'dir (Mp-MRG). Bu yöntemler ile lezyon boyut, genişlik, kontrastlanma özellikleri, görünür difüzyon katsayısı değerleri ile biyolojik içeriği konusunda bilgi elde edilmesi ve hastalıkta bazı risk sınıflandırmaları yapılması mümkündür. Anatomik ve fonksiyonel MRG sekanslarının ayrı ayrı veya kombine olarak kullanılması ile farklı doğruluk oranları tanımlansa da, Mp-MRG ile kanserin konumlandırılması ve lokal evrenmesi konularında değerli bilgiler elde edilmektedir. Mp-MRG bulgularının değerlendirilmesinde radyologların eğitimi ve deneyim kazanması önemlidir. Bu derlemede, prostat kanserinde uygulanan Mp-MRG temellerinin tanımlanması, ek olarak, Mp-MRG'de kullanılan her bir MRG tekniğinin klinik uygulamaları, sınırlılıkları; tümör tanısı, lokalizasyonu, evrenmesi ve izlemi üzerine katkılarının güncel literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anatomik sekanslar, fonksiyonel sekanslar, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, prostat kanseri

Summary

Prostate cancer is the most common cancer among elderly men in Europe. Magnetic Resonance Imaging (MRI) has an important role in radiological methods for evaluation of staging, regional invasion, and lymph node metastases of the tumor. Multiparametric MRG (Mp-MRI) includes the functional sequences such as dynamic contrast enhanced MRI, diffusion weighted imaging, and magnetic resonance spectroscopy methods. Mp-MRI is now the best method in diagnosis of prostate cancer, which helps to detect the tumor size, width, enhancement features, apparent diffusion coefficient, and biologic content of the lesions. Although, reported accuracies of the separate and combined Mp-MRI techniques vary for diverse clinical prostate cancer indications, Mp-MRI of the prostate has shown promising results and may give information in prostate cancer localization and local staging. Education and experience of the radiologists are essential for correct interpretation of Mp-MRI findings. In this review, it was aimed to describe the fundamentals of Mp-MRI of prostate cancer. Additionally, we overviewed the individual MRI techniques with their combined merits and limitations for clinical challenges such as detection, localization, local staging, and active surveillance of prostate cancer, in view of contemporary literature.

Key Words: Anatomic sequences, functional sequences, multiparametric magnetic resonance imaging, prostate cancer

Giriş

Prostat kanseri Avrupa'da ileri yaşlardaki erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Nüfusunda ileri yaşta erkek oranı yüksek olan özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemidir (1). İnsidansı Kuzey ve Batı Avrupa'da en yüksektir ancak Doğu ve Güney Avrupa'da da insidansında artış izlenmektedir (1). Hastalık organa sınırlı olduğunda başarılı tedavi ve kür şansı yüksektir. Ancak ileri evre olgularda tanı ve tedavi, yüksek

mortalite, morbidite ve tedavide yüksek maliyete sebep olur. İleri evrede de zayıf sağ kalımla sonuçlanabilir. Prostat Spesifik Antijen (PSA) ile tarama uygulamasının gelişip yayılmasıyla prostat kanseri tanısında artış izlenmiştir. Prostat kanserine bağlı ölüm oranının, 2000 yılının başından başlayarak azaldığı tartışmasızdır. Bu durum muhtemelen, ileri hastalık için PSA taraması, gelişmiş tanı ve erken evrede hastalığın başarılı cerrahi tedavisinin bir sonucudur (2).

Prostat kanseri tanısı; PSA, rektal muayene ve Transrektal Ultrasonografi (TRUS) eşliğinde çoklu prostat biyopsinin kombinasyonuna dayanır (3). TRUS özellikle histopatolojik tanıya ulaşılmasında katkıda bulursa da önemli ölçüde yanlış negatiflik oranına sahiptir (4). Bu yöntemle, prostatın tamamı görüntülenemeyebilir ve var olan tümör biyopsi şablonu içerisinde olsa bile gözden kaçabilir. İleri görüntüleme yöntemleri, biyopsileri sınırlandırması ve daha fazla hedefe yönelik biyopsilere olanak sağlaması ile taramada büyük bir rol oynayabilir. Prostat kanserinin kesin belirlenmesi, seçilmiş olgularda aktif izlem veya aktif tedavi uygulanmasına ilişkin, karar vermede de potansiyel olarak yardımcı olabilir. Radyolojik tanı yöntemleri içerisinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) hastalığın evrelemesinde, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir (5). Konvansiyonel MRG prostat dokusu ve prostat kanseri için anatomik bilgi edinmemizi sağlar. Ancak kitlelerin fonksiyonel bilgilerinin de sağlanması MRG ile gerçekleştirilebilir. Fonksiyonel bilgiler prostat kanser tanısının doğruluğunu arttırabilir (5). Bu amaç için anatomik T1A ve T2A sekanslarına dinamik kontrastlı MRG, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) gibi fonksiyonel sekanslar eklenir. Anatomik sekanslara en az iki fonksiyonel sekansın eklenmesi ile gerçekleştirilen görüntüleme Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRG) olarak adlandırılır (6). Mp-MRG, prostat kanser tanısında, lokalizasyonunun saptanmasında ve evrelenmesinde büyük katkı sağlar (6).

Bu derlemede, prostat kanserinde uygulanan Mp-MRG'nin temellerinin tanımlanması, yöntemde kullanılan her bir MRG tekniğinin klinik uygulamaları, sınırlılıkları ve tümör tanısı, lokalizasyonu, evrelemesi ve izlenmesi üzerine katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, kanserin lokal evrelenmesinde ve tedavi planlamasında kullanışlı bir yöntemdir (7). Görüntüleme genellikle pelvik faz dizilimli sarmallarla gerçekleştirilir. Barsak hareket artefaktını engellemek için incelemeden 1 gün önce sıvı diyet önerilir. Standart 1,5 Tesla cihazlarda endorektal sarmal kullanımı yüksek çözünürlüklü görüntü elde etmeyi sağlar. Ek olarak ileri görüntüleme yöntemlerinin (DAG-MRS) uygulanmasını da sağlar (8).

Metastatik hastalığının göstergesi olan pelvik ve retroperitoneal büyümüş lenf bezlerine ek olarak kemik metastazları ve renal obstrüksiyon da MRG ile görüntülenebilir (7).

Mp-MRG, diğer görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında, daha üstün bir görüntüleme yöntemidir. Üç boyutlu görüntüleme ve artmış kontrast çözünürlüğü sayesinde prostat bezinin en iyi anatomik görüntülenmesini sağlar (9). Mp-MRG yönteminin gelişmesiyle MRG'nin prostat kanserindeki rolü, bölgesel evrelemeden çıkıp hastalığın tedavi edilebilir evrede

saptanması ve lokalize edilmesini sağlamıştır (10). Yüksek alan gücüne sahip mıknatısların (3 Tesla) ve koillerin (endorektal coil) kullanıma girmesi ile çözünürlük, kontrast ve/veya hızın arttırılmasında kullanılabilen, daha yüksek sinyal gürültü oranları ile sonuçlanmıştır. Sonuç olarak prostat içerisindeki tümör odağının belirlenmesinde, MRG'nin diğer teknikleri geride bırakmasını sağlamıştır. Son zamanlarda, prostat MRG'sinde en optimal teknik, anatomik ve fonksiyonel sekans serilerini içeren, multiparametrik yaklaşımı içermektedir (9).

MRG anatomik bilgi ve fonksiyonel doku bilgisi alınmasını sağlar. Tanıda doğruluğu arttırmak için, Mp-MRG'de, anatomik T1 ağırlıklı (A) ve T2A sekanslar ve Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (Dk-MRG), DAG ve MRS gibi fonksiyonel MRG incelemeleri kombine olarak kullanılır (6). T2A görüntülemeye eşlik eden iki adet fonksiyonel tetkikin varlığı, bu incelemenin Mp-MRG olarak adlandırılması için yeterlidir (10).

1. Anatomik Sekanslar

Prostatın zonal anatomisi en iyi MRG ile demonstre edilir. T2A sekanslarda, normal prostat, yüksek sinyalli periferik zon-yüksek su içeriğine bağlı-ve düşük sinyalli santral zon olarak iki zona ayrılır. Prostat kanserinde T2A görüntülerde periferik zon genellikle hipointens olarak izlenir. Ancak bazı kanserler izointens olabilir ve konvansiyonel MRG'de saptanamaz. Kronik prostatit, atrofi ve kalsifikasyonlarda da periferik zonda düşük sinyal izlenebilir ve bu durum da yanlış pozitifliklere yol açabilir. Biyopsiye sekonder hemoraji alanları T2A görüntülerde tümör açısından yanlış tanılara neden olabilir. Bu durumlarda T1A sekanslar tanıda yardımcıdır. T1A sekans tanıda sınırlı değere sahiptir, çünkü tümör odağını veya zonal anatomiyi betimleyemez. T1A görüntüleme biyopsi-ilişkili kanamanın belirlenmesinde yararlıdır. Bu durumlarda tanı karmaşasının engellenmesi için ideal olarak MRG biyopsiden en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır (11).

MRG, lokalize hastalık progresyonu açısından orta veya yüksek riskli ve radikal tedavi için değerlendirilecek hastaların tanısında önemlidir. MRG ile direkt ekstrakapsüler tümör uzanımı veya seminal vezikül invazyonunun dışlanması saptanabilir (7). Hastalığın lokal yayılımının net olarak görüntülenmesi tedavi planlamasında önemlidir. Ekstrakapsüler yayılım, periprostatik yağ doku içerisine veya seminal veziküllere (T3b), prostatın kapsülü boyunca uzanan anormal düşük sinyalli kitleler şeklinde izlenir (7). Ek olarak retroprostatik açıda kayıp ve retraksiyon veya prostat kapsülünde taşma gözlemlenebilir (7).

Prostat Mp-MRG'nin anatomik sekansları, T1A ve T2A MRG'dir. Yüksek uzaysal çözünürlüklü T2A sekanslar endorektal ve/veya faz dizilimli pelvik koillerle elde edilir ve ayrıntılı prostat anatomisini saptanmasında kullanılır (6). Tümörlerin, zonal anatomisinin, kapsülün, damar-sinir demetinin, anterior fibröz stromanın ve seminal veziküllerin görüntülenmesinde en yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sağladığından dolayı,

Mp-MRG'nin "dayanak noktası" olarak kabul edilmektedir (12). T1A görüntüler, prostatın anatomik ayrıntısının saptanmasında düşük tanılabilirliğe sahiptir (12). T2A görüntüler konvansiyonel incelemede olduğu gibi özellikle lokal hastalık yayılımı, seminal vezikül invazyonunun yüksek çözünürlükle saptanmasını sağlar. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve santral-transisyonel zon yerleşimli tümör T2A görüntülerde benzer sinyal özellikleri gösterdiğinden tanıda zorluklara yol açabilir. Ancak T2A görüntülerde homojen düşük sinyal, düzensiz, irregüler kenar özellikleri şüpheli lezyonlar, üretra veya anterior fibromusküler stroma invazyonu ve lentiküler şekil transisyonel zon tümörlerinin ayrımını sağlar (13).

T1A ve T2A sekansların kombine kullanılması klinik prostat kanser şüpheli olgularda prostatın anatomik yapılarının ve biyopsi sonrası olası hematoma artefaktlarının değerlendirilmesini sağlar.

2. Fonksiyonel Sekanslar

Fonksiyonel MRG sekansları; Dk-MRG, DAG ve MRS'yi içerir.

2.a. Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Prostat glandi içerisindeki vaskülarite ve permeabilite değişikliklerini tanımlamayı amaçlayan tekniktir. Prostat kanseri dokusunda izlenen anarşik, etkisiz ve yüksek geçirgenlik gösterebilen anjiyogenez, lokal hipoksi veya besin eksikliği varlığında ortaya çıkan vasküler büyüme faktörü salgılanması ile uyarılır (14). Prostat dokusunda vasküler karakteristiklerin değişmesi Dk-MRG ile demonstre edilir. Bu teknik, gadolinyum (Gd) şelatları içeren kontrast maddenin tümörel doku tarafından hızlı alınması, tümörün yüksek kontrastlanması ve hızlı yıkamasına dayanır. Bu bulgu tümörel dokunun tipik farmakokinetik özelliğidir. Konvansiyonel kontrastlı incelemede, prostat dokusunun diffüz kontrastlanmasından dolayı, pre- ve postkontrast görüntüler tanı için yetersizdir (15,16).

Dk-MRG, kontrast madde uygulanmasından (2-4 mL/sn) önce ve sonra hızlıca tüm prostatı görüntüleyen yüksek zamansal çözünürlüklü T1A sekansların kullanılması ile elde edilir (17). Bu hızlı sekanslarla, tümör dokusuna ait farmakokinetik kontrastlanma parametrelerinin belirlenmesi sağlanır (18). T1A Dk-MRG'de sinyal intensite değerlendirilmesi kalitatif, semikantitatif veya kantitatif olarak gerçekleştirilebilir. Farmakokinetik eğriler, Gd konsantrasyon değerlerine dönüştürülebilir. Gd-zaman eğrileri, kontrast maddenin, damar kompartmanından tümör interstisyumuna transendotelial geçişi (Ktrans), kontrast maddenin ekstraselüler boşluğa geri plazmaya ters transport parametresi (kep), tüm doku hacmine oranla plazma hacminin fraksiyonu (fpV) ve tümörün ekstraselüler fraksiyonu (Ve) gibi çeşitli kantitatif geçirgenlik parametreleri elde etmek için, iki-kompartmanlı bir modele matematiksel olarak uydurulabilir (19).

Prostat kanseri, normal prostat dokusuna göre erken ve hızlı kontrastlanır ve yüksek konsantrasyonda kontrastlanma sağlandıktan sonra erken yıkama gösterir (17,20). Prostat

kanserinin bu özelliği Dk-MRG'yi prostat kanserinin lokalizasyonu için duyarlı teknik haline getirir.

Dk-MRG'nin kısıtlılıklarından biri kanserin, periferik zonda yer alan kronik prostatitten ve transiyon zonunda bulunan yüksek vaskülarizasyonu olan BPH nodüllerinden ayırımıdır (21). Diğer kısıtlılıklar, kullanılan cihazlarda kalibrasyon ve analiz için kullanılan programlarda tam standardizasyon olmaması veya incelemenin uygulama protokollerinde konsensüs sağlanamamasıdır (22).

Mp-MRG'de kullanılan fonksiyonel sekanslarda kullanılan en önemli inceleme Dk-MRG'dir. Dk-MRG'nin yüksek duyarlılığı potansiyel tümör yerleşiminin önceden değerlendirilmesinde kullanılabilir. Diğer fonksiyonel MRG tekniklerinin Dk-MRG'ye eklenmesi, prostat kanserinin lokalizasyonunun saptanmasında özgüllüğü artırır (6).

2.b. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DAG, serbest suyun dokular içerisindeki difüzyonunu ("Brown hareketini") değerlendirir. Bu teknik ilk olarak akut serebrovasküler iskeminin erken tanısında kullanılmıştır (23). Günümüzde onkolojik görüntülerde de DAG kullanımı yaygınlaşmıştır. Tümör gibi hücresel elemanların yoğun olduğu dokularda suyun geçirgenliği hücre zarları tarafından engellenir bu durum sınırlı su difüzyonuna sahiptir ve sonuçta difüzyonda azalma yani kısıtlılık oluşur (24). DAG'da kantitatif değer, b değeri ve görünür difüzyon katsayısı-Apparent Coefficient Diffusion (ADC) ile ölçülür ve ADC'yi yansıtan parametrik bir harita olarak göz önüne serilir. Difüzyon ağırlığı miktarı b değeri tarafından açıklanır, ADC de puls zamanları arasındaki su moleküllerinin hareketini yansıtır. Çünkü ADC su moleküllerinin hareket ettiği akımı ve mesafeyi kantifiye eder. Hem kapiller perfüzyon hem de difüzyon karakteristiklerini gösterir (24). Prostat kanseri için, b değerleri 500 ve 800 sn/mm² arasındadır (25). Prostat kanseri saptanmasında 1000 ve hatta 2000 gibi b değerleri doğruluğu artırılabilir (26). Özellikle transisyonel zonda yer alan tümörel doku veya BPH'nin ayırımında yardımcı olabilir (27). Zengin tübüller içeren prostatın periferik zonunda izlenen sağlıklı prostat dokusu suyun difüzyonuna izin verir. Bu alanda ADC değeri yüksektir. Prostat kanseri, normal dokuyu yıkar ve bezin kanallarını invaze eder. Sağlıklı dokuya oranla yüksek selülariteye sahiptir (25). ADC haritalarında, prostat kanserinde çevre normal dokuya oranla sıklıkla düşük ADC değeri izlenir (28). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, 3T cihazlarla yapılan DAG'da elde edilen düşük ADC alanlarında izlenen yüksek hücresel dansite ve radikal prostatektomi spesimenlerinin körele olduğu gösterilmiştir (29).

2.c. Manyetik Rezonans Spektroskopisi

MRS, dokularda izlenen farklı rezonans frekansı gösteren kimyasal içeriğinin ortaya konmasında kullanılan görüntüleme yöntemidir. MRS ile prostat dokusunun bileşiminde olan sitrat, kolin ve kreatinin gibi metabolitleri ortaya koyar. Her bir metabolitin MRS ile ölçülebilen karakteristik rezonans frekansları vardır. Normal prostat dokusunda yüksek konsantrasyonda

sitrat, düşük konsantrasyonda kolin içerir. Ancak prostat kanserinde kolin seviyeleri artarken sitrat seviyeleri düşer. Kolin/sitrat oranı malignitenin tanımlanması için kullanılabilir. MRS vlc Mp-MRG kombinasyonu tümörün duyarlılığının artırılmasında ve tümörün saptanmasında yardımcıdır (5,30,31,32,33).

Kombine Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Fonksiyonel MRG sekanslarının hem tanıya olumlu katkıları ve teknik eksiklikleri bulunduğundan doğru tanıya ulaşmak için bu sekansların kombine kullanıldığı tekniklerle görüntüleme yapılır. Prostatın Mp-MRG incelemesi, T1A, T2A ve fonksiyonel sekanslardan herhangi birinin kombine kullanılmasına dayanır. Çeşitli MRG protokollerinin ve kombinasyonunun bulunmasından dolayı doğru tanıya ulaşmak için kullanılacak yöntemlerin tanımlandığı kılavuzlar ve kurallara gerek duyulmuştur (34). Buna göre Mp-MRG incelemenin uygulanacağı endikasyonlar da ortaya koyulmuştur. Klinik olarak prostat kanseri bulguları olan ancak birden çok sayıda biyopsi yapılmasına rağmen histopatolojik tanı alamayan hastalarda özellikle transisyonel zon kanserinde tanısal olarak yüksek katkı değerine sahip olabilir (35). Bu hastalarda özellikle transisyonel zon kanserleri için yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçları olan T2A ve Dk-MRG sekanslarına ek olarak DAG'ın (yüksek b değeri) eklenmesi özellikle güç olgularda tanısal katkı sağlamaktadır.

Klinik endikasyon olarak aktif izlem veya fokal tedavi ihtiyacı olan hastalarda, tümörün evresinin ve agresifliğinin değerlendirilmesinde endorektal koil, difüzyon ve/veya spektroskopiyi içeren Mp-MRG sekansları kullanılabilir.

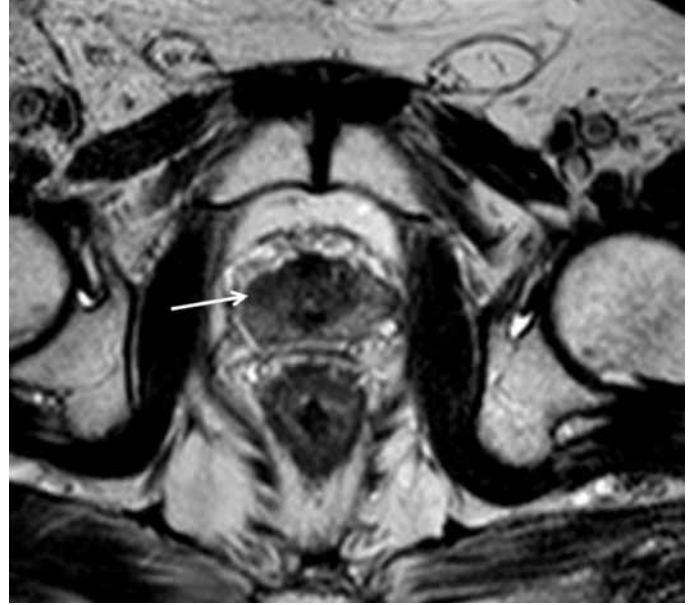
Mp-MRG'nin optimal gücü çeşitli tekniklerden elde edilen bilginin kombinasyonu ile sağlanır. İki veya daha fazla multiparametrik imajların tek bir görüntüde değerlendirilmesini sağlayan bilgisayar programları, anatomik ve fonksiyonel bulguların entegre edilmesini sağlar. Bilgisayar yardımı tanı gibi destekleyici tekniklerin geliştirilmesi ile karmaşık bilgilerden tanısal bilgiler alınmasını sağlar (36,37,38). Ayrıca radyologların eğitimi, tecrübesi ve dedike olması Mp-MRG'den elde edilen bulguların doğru yorumlanması için gereklidir (39). Mp-MRG protokolü, T1A ve T2A MRG, DAG ve Dk-MRG'nin kombinasyonunu içerir. Tarama ve lokalizasyon endikasyonları için, faz dizilimli koillerin kullanılması yeterli iken, evreleme endikasyonu için endorektal koil kullanılabilir.

Konvansiyonel sekansların, Dk-MRG ve DAG'ın gösterildiği olgu örneği Resim 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir.

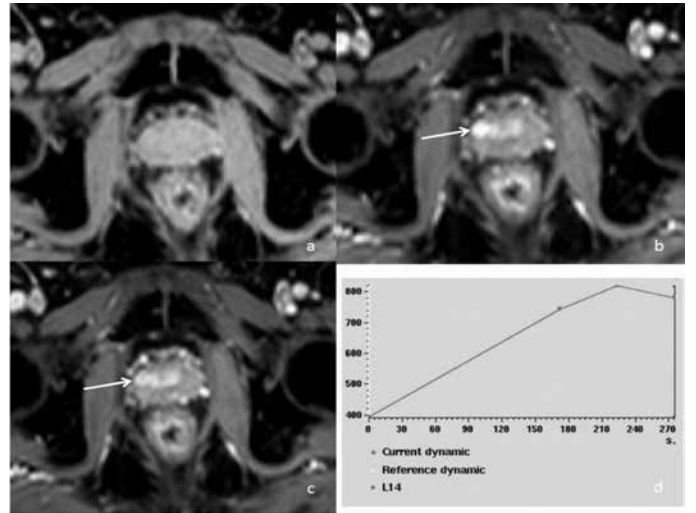
Manyetik Rezonans Görüntüleme Kılavuzluğunda Biyopsi

Sistematik rastgele prostat biyopsisi yanlış prostat kanser tanısına ve Gleason skoru evrelemesine neden olabilir (40). Transrektal Manyetik Rezonans (TRMR) kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisi prostat kanser tanısının geliştirilmesini sağlamıştır (41). Çünkü, Mp-MRG ile kanser açısından şüphelenilen alana

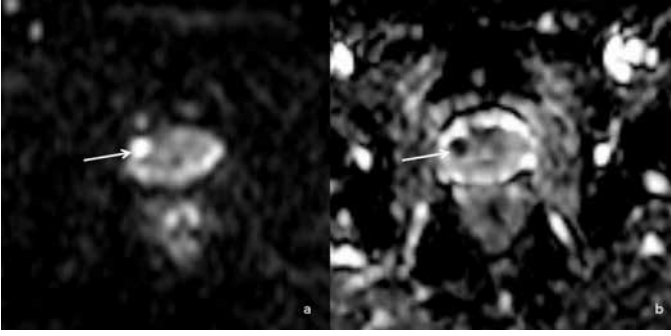
hedeflenen biyopsi gerçekleştirilebilir. Bu tekniğin fazla yaygın olmaması ve uygulamanın uzun sürmesi nedeniyle, bu yöntem daha önceden birden fazla biyopsi uygulanan ancak tanı alınmayan olgularda tipik olarak kullanılır. TRMR kılavuzluğunda (1,5 Tesla) uygulanan biyopsi kanser tanısının artırılmasını sağlamıştır (%38-59) (35,41,42,43). Sistematik rastgele prostat biyopsisinde bu oranlar ilk biyopside %22-29, ikinci biyopside %10-17 arasındadır (44,45).



Resim 1. Aksiyel T2-ağırlıklı sekansta, sağda periferel zonda fokal düşük sinyal gösteren tümör (beyaz ok)



Resim 2. Aksiyel dinamik kontrastlı yağ baskılı T1-ağırlıklı sekansta, a. Pre-kontrast ilk görüntü, sağda tümör lokalizasyonunda silik sınırlı, yüksek sinyal izlenmektedir. b-c. Dinamik kontrastlı görüntülerde tümörde kontrastlanma izlenmektedir (beyaz ok). d. Kitleden elde edilen sinyal intensite eğrisinde, hızlı wash-out'un izlendiği, malign karakterde eğri elde edilmiştir



Resim 3. b 1000 değerli difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme a. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, tümör lokalizasyonunda sinyal artışı izlenmektedir (beyaz ok). b. ADC haritasında, bu alanda sinyal azalması bulunmaktadır (beyaz ok). Görünüm difüzyon kısıtlılığı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir ve bu bulgu da maligniteyi desteklemektedir

TRMR kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinin bir kısıtlılığı Mp-MRG'nin ve biyopsinin ayrı seanslarda uygulanmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise biyopsi sırasında oluşan hareket artefaktıdır (46). MRG bulguları ek olarak TRUS ile yapılan biyopsilere kılavuzluk yapması için de önemlidir. Bu olgularda %25-55 oranında tanı değerlerine sahiptir (47,48).

Ek olarak, radikal prostatektomi ve TRMR kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinin sonucundaki Gleason skorunun uyumluluğu artmıştır (49).

TRMR kılavuzluğundaki biyopsi prostat kanser tanısının oranını artırır. Ancak ulaşılabilirliği sınırlıdır ve işlem uzun sürer. Ayrıca TRMR kılavuzluğunda prostat biyopsisinin tedavi öncesinde Gleason skorunun doğru saptanmasında da umut vaat eden bir yöntemdir.

Klinik Uygulamalar

1. Tanı

Dk-MRG, DAG ve MRS gibi Mp-MRG sekansları prostat kanser tanısına önemli katkı sağlar (50,51,52). Bu MRG tekniklerinden alınan bulguların, PSA değerlerine oranla daha yüksek özgüllüğe sahip olmasından dolayı bu yöntemin kullanılması gereksiz sistematik rastgele biyopsilerin uygulanmasını, tanı ve tedavide gecikmelere yol açmasını önler.

Mp-MRG, tek başına T2A görüntülerin kullanıldığı yöntemle karşılaştırılınca potansiyel olarak kanser tanısında doğruluğunun artırılmasını sağlar (6).

2. Tümörün Lokalizasyonu ve Evrelemesi

Mp-MRG'nin en önemli endikasyonu tümörün lokalizasyonunun saptanmasıdır. Prostat kanserinin yerinin saptanması, MR kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinin doğru hedeflenmesini sağlar. Lokalizasyonunun saptanması tümörün evrelenmesinde de yardımcıdır. Çünkü prostat kanserinin nörovasküler demete yakınlık derecesinin belirlenmesi ile sinir koruyucu cerrahi planlanabilir. Tümör lokalizasyonunun saptanmasının diğer önemli bir sonucu da radyoterapi ve

minimal invaziv fokal tedavilerin planlanmasıdır (6). Apikal bölge tümörleri haricinde, rektal tuşe ve sistematik rastgele biyopsi ile karşılaştırıldığında prostat kanserinin MRG ile saptanması daha doğru bir sonuç verir. Endorektal koille yapılan MRG'de T2A sekansa duyarlılık %54-91 ve özgüllük %27-91 arasında değişir (53,54,55,56). Anatomik T2A sekanslarla karşılaştırıldığında, Dk-MRG ile tümör lokalizasyonunun doğruluğu %69-72'den, %72-91 oranına artmıştır (57,58,59,60). DAG görüntüleme eklendiğinde duyarlılık %81 olarak saptanmıştır (55). MRS, prostat kanser lokalizasyonunda anatomik T2A görüntülerle karşılaştırıldığında yüksek doğruluk (%68-99), düşük duyarlılık (%25-80) değerlerine sahiptir (54,55,56).

3. Prostat Kanseri Agresifliğinin Değerlendirilmesi

Prostat kanseri Gleason skoruna (prostatektomi materyalinin Gleason derecesi veya prostat biyopsi materyalinin Gleason derecesi) göre agresifliği hakkında bilgi sahibi olunabilir (61,62). T2A MRG'de izlenen sinyal intensite değişiklikleri ve prostat kanserinin saptanma oranları, tümörün agresifliği ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, düşük dereceli tümörler %43 oranında, yüksek dereceli tümör %79 oranında saptanmıştır (63). Diğer bir retrospektif çalışmada da, yüksek Gleason skoru olan hastalarda, T2A görüntülerde, tümörün sinyalinin kas doku sinyaline oranı düşük bulunmuştur (64). Geniş hasta serili, 220 hastayı içeren bir çalışmada, T2A MRG ve MRS bulgularıyla Gleason skoru karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da kolin-kreatinin/sitrat oranı, Gleason skoru ile ilişkili bulunmuştur (65,66). DAG ve ADC değerleri kanserin agresifliğinin saptanması için de umut vericidir (67).

4. Aktif İzlem

Düşük dereceli kanserler, tedavi ertelense de hızlı progresse olmadığından aktif izlem protokollerinin uygulanması yaygınlaşmıştır (68,69). Mp-MRG, aktif izlem için kanser evrelenmesi ve karakterizasyonunu sağlayarak hasta seçiminde yardımcı olur (70).

Sonuç

Değişik klinik prostat kanser endikasyonları için MRG doğruluğunu arttırmak için Mp-MRG'de bir veya daha fazla fonksiyonel MRG teknikleri T2A görüntülerle kombine olarak kullanılmalıdır. Ancak, değişik teknikler, çekim protokolleri ve farklı cihazların kullanıldığından Mp-MRG protokolleri için spesifik klinik endikasyonlar eksiktir.

Prostat kanserinin klinik değerlendirilmesi için önerilen minimum Mp-MRG protokolleri, T1A ve T2A görüntülerin DAG ve Dk-MRG ile kombinasyonunu içerir. T1A ve T2A görüntüler anatomisinin değerlendirilmesinde kullanılmalıdır. Dk-MRG, potansiyel prostat kanser lokalizasyonunun saptanmasında yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak, Dk-MRG uygulanması ve analizi için tam bir standardizasyon bulunmamaktadır. DAG ve MRS kesin fonksiyonel MRG teknikleridir ve tanıda doğruluğu arttırmak için değişik endikasyonlarda eklenebilir.

DAG en kullanışlı ve basit fonksiyonel tekniktir ancak hareket ve saseptibilite artefaktları sık izlenir. MRS'de DAG gibi fonksiyonel bir sekanstır ve prostat kanser agresifliğinin saptanması için kullanılabilir. Uzmanlık ve uzun görüntüleme zamanları MRS'nin klinik uygulanabilirliğini sınırlandırmıştır.

Genellikle, T2A görüntülere fonksiyonel MR tekniklerinin eklenmesi, sadece T2A MRG sekansının kullanıldığı görüntülere oranla tümörün hem lokalizasyonunu hem de lokal evrenmesinde doğruluğu arttırır. Prostatın Mp- MRG endikasyonları içinde en önemli olan tümörün lokalizasyonunun saptanmasıdır. Prostat kanser lokalizasyonunun doğru tanımlanması prostat kanser evrenmesinde, MR kılavuzluğunda prostat biyopsisinde ve tedavide daha doğru sonuçların alınmasını sağlar.

Halen, Mp-MRG sınırlı sayıda merkezde uygulanmaktadır. Fonksiyonel MR tekniklerinde tecrübenin ve gerekli cihazlara ulaşılabilirliğin gelişmesi sağlandığında prostat kanseri için Mp-MRG daha erişilebilir olması sağlanır. Gelecekte prostat kanseri için kullanılacak Mp-MRG için gelişmiş bilgisayar programlarına gerek duyulmaktadır. Bu sayede görüntüleme işleminden sonra uygulanacak kolay bilgi işleme uygulamaları ve bilginin hızlı değerlendirilmesi klinisyenlere de hasta değerlendirilmesi, tanı ve tedavide büyük katkılar sağlar.

Soru

1. Mp-MRG nedir? Komponentleri nelerdir?
2. Mp-MRG'nin endikasyonları nelerdir?
3. Mp-MRG'nin klinik uygulamaları nelerdir?

Veri Toplama veya İşleme: Canan Altay, Işıl Başara

Analiz veya Yorumlama: Mustafa Seçil, Işıl Başara

Literatür Arama: Canan Altay, Işıl Başara

Yazan: Mustafa Seçil, Işıl Başara

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013;13:842-843.
2. Turkbey B, Bernardo M, Merino MJ, et al. MRI of localized prostate cancer: coming of age in the PSA era. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:34-45.
3. Ketelsen D, Röthke M, Aschoff P, et al. De-tecton of bone metastasis of prostate cancer-comparison of wholebody MRI and bone scin-tigraphy [in German]. *Rofo* 2008;180:746-752.
4. Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-475.
5. Turkbey B, Pinto PA, Choyke PL. Imaging techni-ques for prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Urol* 2009;6:191-203.
6. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology* 2011;261:46-66.
7. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur. Urol* 2006;50:1163-1174.
8. Torricelli P, Cinquantini F, Ligabue G, et al. Comparative evaluation between external phased array coil at 3 T and endorectal coil at 1.5 T: preliminary results. *J. Comput. Assist. Tomogr* 2006;30:355-361.
9. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MRI imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255:89-94.
10. Metin Vural, Aslı Onay, Ömer Acar, et al. Prostat kanserinde multiparametrik MRG yönteminin kullanılması. *Siemens e-dergi, Radyoloji Özel Sayısı*. 2013;46-48.
11. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *Am. J. Roentgenol* 2004;183:1079-1083.
12. Turkbey B, Choyke PL. Multiparametrik MRG ve prostat kanseri tanısı ve risk sınıflandırması. *Curr Opin Urol (Türkçe Baskısı)*. 2012;22:310-315.
13. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;239:784-792.
14. Bonekamp D, Macura KJ. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the prostate. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19:273-284.
15. Huisman HJ, Engelbrecht MR, Barentsz JO. Accurate estimation of pharmacokinetic contrast-enhanced dynamic MRI parameters of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2001;13: 607-614.
16. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007;63:335-350.
17. Barentsz JO, Engelbrecht M, Jager GJ, et al. Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:295-304.
18. Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984;16:167-172.
19. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:223-232.
20. Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, et al. Evaluation of normal prostate tissue, chronic prostatitis, and prostate cancer by quantitative perfusion analysis using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dualcontrast gradient echo sequence. *Invest Radiol* 2008;43:481-487.
21. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:845-852.
22. Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R, et al. Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? *Eur Radiol* 2004;14:309-317.
23. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent fi eld gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-292.
24. Jacobs MA, Ouwerkerk R, Petrowski K, et al. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping and spectroscopy in prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19:261-272.
25. Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, et al. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate . *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16:685-695.

26. Kim CK, Park BK, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:33-37.
27. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011;21:188-196.
28. Gibbs P, Tozer DJ, Liney GP, et al. Comparison of quantitative T2 mapping and diffusion-weighted imaging in the normal and pathologic prostate. *Magn Reson Med* 2001;46:1054-1058.
29. Zehlf B, Pickles M, Liney G, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009;103:883-888.
30. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-1824.
31. Wetter A, Engl TA, Nadjmbadi D, et al. Combined MRI and MR spectroscopy of the prostate before radical prostatectomy. *Am J Roentgenol* 2006;187:724-730.
32. Weis J, Ahlström H, Hlavcak P, et al. Two-dimensional spectroscopic imaging for pretreatment evaluation of prostate cancer: comparison with the stepsection histology after radical prostatectomy. *Magn Reson Imaging* 2009;27:87-93.
33. Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002;223:91-97.
34. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477-494.
35. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010;183:520-527.
36. Vos PC. Combining T2-weighted with dynamic MR images for computerized classification of prostate lesions. In: Editor A, Editor B, eds. *Proceedings of SPIE: medical imaging 2008*—title. Vol 6915. Bellingham, Wash: SPIE-The International Society for Optical Engineering, 2008.
37. Puech P, Betrouni N, Makni N, et al. Computer assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results. *Int J CARS* 2009;4:1-10.
38. Vos PC, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Computerized analysis of prostate lesions in the peripheral zone using dynamic contrast enhanced MRI. *Med Phys* 2008;35:888-899.
39. Ruprecht O, Weisser P, Bodelle B, et al. MRI of the prostate: Interobserver agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy. *Eur J Radiol* 2011;81:456-460.
40. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significant cancer for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001;166:104-110.
41. Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, et al. MR imaging guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 2005;234:576-581.
42. Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, et al. Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. *Eur Radiol* 2006;16:1237-1243.
43. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol* 2012;30:213-218.
44. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001;166:1679-1683.
45. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-2439.
46. Pondman KM, Fütterer JJ, ten Haken B, et al. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. *Eur Urol* 2008;54:517-527.
47. Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R, et al. Transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate voxels identified as suspicious of malignancy on three-dimensional (1) H MR spectroscopic imaging in patients with abnormal digital rectal examination or raised prostate specific antigen level of 4-10 ng/ml. *NMR Biomed* 2007;20:11-20.
48. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, et al. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005;236:903-910.
49. Labanaris AP, Zugor V, Smiszek R, et al. Guided e-MRI prostate biopsy can solve the discordance between Gleason score biopsy and radical prostatectomy pathology. *Magn Reson Imaging* 2010;28:943-946.
50. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, et al. Prostate cancer detection with multiparametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:327-334.
51. Puech P, Potiron E, Lemaître L, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009;74:1094-1099.
52. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, et al. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology* 2010;255:485-494.
53. 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.
54. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with threedimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473-480.
55. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189: 323-328.
56. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255:89-99.
57. Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006;241:449-445.
58. Ogura K, Maekawa S, Okubo K, et al. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. *Urology* 2001;57:721-726.
59. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology* 1997;203:645-652.
60. Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:7-11.
61. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.

62. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1228-1242.
63. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, et al. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology* 2008;246:168-176.
64. Ikonen S, Kärkkäinen P, Kivisaari L, et al. Magnetic resonance imaging of prostatic cancer: does detection vary between high and low Gleason score tumors? *Prostate* 2000;43:43-48.
65. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234:804-814.
66. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:451-463.
67. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259:453-461.
68. Warlick C, Trock BJ, Landis P, et al. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:355-357.
69. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 2006;175:1298-1303.
70. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-1968.



AUA/ASTRO 2013 Prostatektomi Sonrası Adjuvan ve Salvaj Radyoterapi Kılavuzu: Neler Getiriyor? Neler Değişti?

AUA/ASTRO 2013 Guidelines for Adjuvant and Salvage Radiation Therapy After Prostatectomy: What are the Yields and the Changes?

Dr. Deniz Yalman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Radikal Prostatektomi (RP) sonrası cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik yayılım gibi olumsuz patolojik bulguların varlığı nüks riskini arttırmaktadır. Bu bulguların varlığında Radyoterapi'nin (RT) adjuvan olarak nüks ortaya çıkmadan erken dönemde mi yoksa uzak metastaz olmaksızın Prostat Spesifik Antijen (PSA) nüksü ortaya çıktıktan sonra salvaj tedavi olarak mı uygulanması gerektiği en tartışmalı konulardan biridir. Bu bağlamda klinisyenlere ve hastalara yol göstermek amacıyla "American Urological Association" (AUA) ve "American Society for Radiation Oncology" (ASTRO) kuruluşları ortak bir kılavuz yayınlamışlardır. Kılavuzda özetle RP sonrası olumsuz patolojik bulguların varlığında biyokimyasal ve lokal nüks ve klinik progresyon riskini azalttığı için adjuvan RT önerilmesi; salvaj tedaviyi erken dönemde uygulayabilmek için düzenli PSA takibi yapılması; cerrahi sonrası PSA'nın ölçülebilir seviyede olması veya ardışık iki ölçümde PSA $\geq 0,2$ ng/ml'nin biyokimyasal nüks kabul edilmesi; nüks geliştiğinde yeniden evreleme yapılması; PSA nüksü veya lokal nüks gelişen, uzak metastazı olmayan olgulara salvaj RT önerilmesi; salvaj RT'nin etkinliğinin PSA düzeyi düşüken en fazla olacağı; RT'nin olası kısa ve uzun dönem yan etkileri konusunda hastaların bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Her ne kadar adjuvan RT veya salvaj RT konusundaki tüm sorulara kesin cevaplar verilememekteyse de AUA ve ASTRO gibi iki önemli kuruluşun ilk kez bir araya gelerek bir kılavuz oluşturmaları önemli bir adımdır. Yürümekte olan randomize çalışmaların sonuçlarının konuya açıklık getirmesi ümit edilmektedir. Konu ne kadar tartışmalı olursa olsun en önemli husus adjuvan veya salvaj RT kararını hasta ve multidisipliner tedavi ekibinin birlikte tartışarak vermeleri, her hastanın farklı özellikte olduğu ve kararı verirken her hasta için yarar-zarar oranının farklı olacağına göz önünde bulundurulması gerektiğidir.

Anahtar Kelimeler: Adjuvan radyoterapi, salvaj radyoterapi, prostat kanseri

Summary

Adverse pathologic features such as positive surgical margins, seminal vesicle invasion and extra-prostatic extension after Radical Prostatectomy (RP) increases the recurrence risk. Administration of Radiotherapy (RT) as adjuvant therapy to the patients with adverse pathologic features before the evidence of disease recurrence (undetectable Prostatic Specific Antigen (PSA) level) or as salvage treatment after PSA recurrence without evidence of metastasis is one of the most controversial issues. In this context "American Urological Association" (AUA) and "American Society for Radiation Oncology" (ASTRO) prepared a guideline to provide direction to clinicians and patients. The guideline statements can be summarized as follows: adjuvant RT should be offered to patients with adverse pathologic features since it decreases the risk of biochemical and local recurrence and clinical progression; physicians should regularly monitor PSA to enable early administration of salvage therapies; a detectable or rising PSA value after surgery with a second confirmatory level of ≥ 0.2 ng/mL should be defined as biochemical recurrence; a restaging evaluation may be considered in case of PSA recurrence; salvage RT should be offered to patients with PSA or local recurrence in whom there is no evidence of distant metastasis; the effectiveness of salvage RT is greatest when given at lower levels of PSA; patients should be informed of the possible short-term and long-term morbidity of RT. Although this guideline has not resolved the controversy regarding adjuvant or salvage RT it is an important step that two important societies-AUA and ASTRO- gathered together for the first time and prepared a guideline. It is expected that the results of ongoing randomized studies will bring clarification to this issue. No matter how controversial the issue is, the most important point is that the decision to administer adjuvant or salvage RT should be made by the patient and the multidisciplinary team together, and it must be kept in mind that every patient has different characteristics and the benefit/risk ratio will be different for each patient.

Key Words: Adjuvant radiotherapy, salvage radiotherapy, prostate cancer

Giriş

Lokalize prostat kanseri nedeniyle Radikal Prostatektomi (RP) uygulanan olguların yaklaşık 1/3'ünde on yıl içinde nüks gelişmektedir (1,2). Nüksler operasyon yerindeki kalıntı subklinik hastalığa veya prostatektomi sırasında mevcut gizli metastatik hastalığa bağlı olup zaman içinde Prostat Spesifik Antijen'de (PSA) yükselme, lokal nüks veya uzak metastazlarla kendini gösterir. RP sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliği (CSP), Seminal Vezikül İnvazyonu (SVI), Ekstraprostatik Yayılım (EPY) gibi olumsuz patolojik bulgular, yüksek Gleason Skoru (GS) nüks riskini arttıran faktörlerdir (3,4,5,6,7).

RP sonrası olumsuz patolojik bulguların varlığında Radyoterapi'nin (RT) adjuvan olarak nüks ortaya çıkmadan (ölçülebilir düzeyin altında PSA) erken dönemde mi yoksa uzak metastaz olmaksızın PSA nüksü ortaya çıktıktan sonra salvaj tedavi olarak mı uygulanması sürekli tartışılan bir konudur. Adjuvan RT'deki en büyük çekince hiç nüks gelişmeyecek bir grup hastanın fazladan tedavi alması ve RT'nin yan etkilerine gereksiz yere maruz kalması iken, salvaj RT'deki en büyük çekince tedavinin geç uygulanıp metastatik hastalığa yol açılmasıdır.

RP sonrası adjuvan ve salvaj RT'ye ilişkin hem klinisyenlere hem de hastalara yol göstermek amacıyla "American Urological Association" (AUA) ve "American Society for Radiation Oncology" (ASTRO) kuruluşları bir araya gelerek ortak bir kılavuz yayınlamışlardır (8,9). Bu kılavuz konuyla ilgili literatürün sistematik değerlendirilmesinden sonra kriterlere uygun 294 makale esas alınarak hazırlanmıştır. Kılavuzda yer alan maddeler konu hakkında yeterli kanıt bulunduğu kanıt düzeyinin derecelerine göre (Derece A, B, C) "Standart", "Öneri", "Seçenek" olarak sunulmuş, yeterli kanıtın olmadığı ancak klinisyenler arasında büyük oranda görüş birliğinin olduğu durumlar "Klinik Prensiptir" olarak belirtilmiştir. Kılavuzdaki tanımlamalara göre "Standartlar" ve "Öneriler" bir eylemin yapılması (yararı zararından fazla) veya yapılmaması (zararı yararından fazla) yönündeki direktifler olup "Standartlar" Derece A ve B kanıtlara dayanırken "Öneriler" Derece C kanıtlara dayanmaktadır. Yarar/zarar oranı arasındaki dengenin eşit veya belirsiz olması halinde (Derece A, B veya C düzeyi kanıt olabilir) kararı klinisyen ve hastaya bırakan durumlar "Seçenek" olarak belirtilmiştir. Kılavuz aşağıda belirtilen dokümanlardan oluşmaktadır:

1. Lokalize prostat kanseri nedeniyle RP uygulanmasına karar verilen olgular cerrahi sonrası olumsuz patolojik bulguların yüksek nüks riski potansiyeli taşıdığı ve bu bulguların varlığında ek tedavinin potansiyel yarar sağlayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (Klinik Prensiptir).
2. CSP, SVI, EPY gibi olumsuz patolojik bulguları olan hastalar adjuvan RT'nin biyokimyasal nüks (PSA nüksü), lokal nüks ve klinik progresyon riskini azalttığı konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca adjuvan RT'nin genel sağkalım ve metastazlar üzerine etkisinin net olmadığı; bu sonuçları araştıran iki randomize çalışmadan birinin yarar gösterdiği diğerinin göstermediği ancak yararın gösterilemediği çalışmanın bunu test etme gücünün yeterli olmadığı da belirtilmelidir (Klinik Prensiptir).
3. RP sonrası SVI, CSP veya EPY gibi olumsuz patolojik bulgular saptanan olgulara biyokimyasal nüks, lokal nüks ve klinik progresyon riskini azalttığı gösterildiği için adjuvan RT önerilmelidir (Standart; Kanıt Derecesi A).

4. Hastalar cerrahi sonrası PSA nüksü gelişmesinin metastaz veya hastalıktan ölüm riski ile ilişkili olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Bu klinik prensiple uyumlu olarak salvaj tedaviyi gerektiğinde erken dönemde uygulayabilmek için klinisyenler düzenli olarak PSA takibi yapmalıdır (Klinik Prensiptir).

5. Cerrahi sonrası PSA değerinin $\geq 0,2$ ng/ml olması ve ikinci ölçümde de bunun doğrulanması biyokimyasal nüks olarak tanımlanmalıdır (Öneri; Kanıt Derecesi C).

6. PSA nüksü geliştiğinde yeniden evreleme düşünülmelidir (Seçenek; Kanıt Derecesi C).

7. RP sonrası PSA nüksü veya lokal nüks gelişen, uzak metastazı olmayan olgulara salvaj RT önerilmelidir (Öneri; Kanıt Derecesi C).

8. Hastalar PSA nüksü için uygulanacak RT'nin etkinliğinin PSA düzeyi düşüken en fazla olacağı konusunda bilgilendirilmelidir (Klinik Prensiptir).

9. Hastalar RT'nin hastalık nüksünün kontrolündeki potansiyel yararlarının yanısıra olası kısa ve uzun dönem üriner, gastrointestinal ve seksüel yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir (Klinik Prensiptir).

Adjuvan Radyoterapi

RP sonrası olumsuz patoloji bulguları olan hastalarda adjuvan RT'nin rolü konusundaki kanıtlar üç prospektif randomize çalışmadan-Southwest Oncology Group (SWOG) 8794, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911 ve Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) 96-02-elde edilmiştir (10,11,12). Primer sonuçları farklı olmakla birlikte üç çalışmanın ortak sonucu olumsuz patolojik bulguların varlığında adjuvan RT'nin biyokimyasal nüks riskini azaltmasıdır. Kılavuz hazırlandığında SWOG 8794 ve EORTC 22911 çalışmalarının 10 yıldan uzun izlem süresinin sonuçları yayınlanmıştı (13,14). Bu iki çalışmada adjuvan RT'nin lokal-bölgesel başarısızlık oranını azalttığı gösterilmiştir. EORTC 22911 çalışmasında lokal-bölgesel başarısızlık oranı adjuvan RT uygulananlarda %8,4, izlem grubunda %17,3 ($p < 0,0001$); aynı oranlar SWOG 8794 çalışmasında adjuvan RT grubunda %8, izlem grubunda %22'dir ($p < 0,01$) (13,14). Bu çalışmalarda adjuvan RT'nin salvaj tedavi gereksinimini anlamlı olarak azalttığı bildirilmekle birlikte salvaj tedavinin klinisyen tercihine bırakıldığı, protokol tarafından belirlenmediği gözönünde bulundurulmalıdır. Her iki çalışmada da adjuvan RT'nin klinik progresyonsuz sağkalım (biyokimyasal progresyon hariç klinik olarak veya görüntüleme yöntemleriyle nüksün gösterilmesi veya ölüm) oranını arttırdığı gösterilmiştir, ancak iki grup arasındaki fark SWOG 8794 çalışmasında istatistiksel anlamlı iken EORTC 22911 çalışmasında anlamlılık düzeyi sınırdadır ($p = 0,054$) (13,14). Adjuvan RT ile klinik-progresyonsuz sağkalımın iyileşmesi lokal ve uzak başarısızlık oranlarını arttırmasının yanısıra ölüm oranlarını azaltmaktadır. Sadece SWOG 8794 çalışmasında adjuvan RT'nin genel sağkalım ve metastazsız sağkalım üzerine anlamlı olumlu etkisi bildirilmiştir. Adjuvan RT uygulananlarda 10 yıllık genel sağkalım %74, uygulanmayanlarda %66 ($p = 0,023$), metastazsız sağkalım adjuvan RT uygulananlarda %71, uygulanmayanlarda %61'dir ($p = 0,016$) (13).

ARO 96-02 çalışmasının uzun dönem izlem sonuçları 2014 yılında yayınlandığı için kılavuzda yer almamıştır. Çalışmanın 10 yıllık izlem sonuçlarında adjuvan RT uygulanan grupta 10 yıllık

progresyonsuz sağkalım (biyokimyasal nüks, klinik nüks, ölüm) oranının daha yüksek olduğu (%56 ve %35, $p<0,0001$), alt grup analizinde pT3a/b tümörler ve cerrahi sınır pozitifliğinde adjuvan RT'nin belirgin üstünlük sağladığı gösterilmiştir (10 yıllık progresyonsuz sağkalım pT3b'de %47 ve %28, cerrahi sınır pozitifliğinde %57 ve %27, $p<0,0001$) (15).

Üç randomize çalışmanın vardığı ortak sonuç adjuvan RT'nin biyokimyasal nüksüz sağkalımı iyileştirmesidir. Çalışmaların alt grup analizinden elde edilen ortak sonuç ise cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastaların adjuvan RT'den daha çok yarar görmesidir. Ancak prostat kanseri gibi yavaş seyirli bir hastalıkta adjuvan RT ile elde edilen bu yararın kısmen hiçbir zaman nüks gelişmeyecek bir grup hastadan kaynaklanmış olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır. EORTC 22911 çalışmasının 10 yıllık sonuçlarında izlem kolundaki hastaların %54'ünde ek tedavi gereksinimi olmaması da bunun göstergesidir (14). Yüksek riskli hastalarda uygulanan adjuvan tedavilerin doğası gereği bir grup hastanın fazladan tedavi almış olması kaçınılmazdır. Bu randomize çalışmaların sonuçlarına dayanarak kılavuzda da önerildiği gibi RP sonrası olumsuz patolojik bulguların varlığında adjuvan RT'nin yararlı olabileceği yorumu yapılabilir, ancak CSP, EPY, SVI gibi olumsuz patolojik bulguların yanı sıra lenf bezi tutulumu, GS, preoperatif PSA düzeyi gibi faktörlerin de gözönünde bulundurulduğu nomogramların kullanılması faydalı olacaktır (16,17).

PSA Nüksü

RP sonrası PSA düzeyi ölçülemeyecek kadar düşmüş olmalıdır. PSA düzeyinin yükselmesi kalıntı hastalığın varlığını düşündürür, sıklıkla metastaz gelişiminin ve prostat kanserinden ölümlerin habercisidir. PSA ikiye katlanma süresi 10 aydan kısa olgularda metastazlar cerrahiden sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkarken ikiye katlanma süresi 10 aydan uzun olgularda daha geç dönemde görülmektedir (18,19). Bu nedenle hastalar PSA nüksünün metastatik hastalık ve prostat kanserinden ölümlere bağlantısı olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

RP'nin etkinliğini değerlendiren çalışmaların çoğunda, adjuvan ve salvaj RT çalışmalarının da çoğunda 0,2 ng/ml'lik eşik değer PSA nüksü olarak kullanılmış ve AUA tarafından da ardışık iki ölçümde PSA $\geq 0,2$ ng/ml olması biyokimyasal nüks olarak tanımlanmış olup kılavuzda da aynı tanımlamanın kullanılmasını önerilmektedir. Konuyla ilgili literatürler gözlemsel çalışmalara dayanmakta olup farklı eşik değerlerinin etkisini araştıran randomize çalışma yoktur. Veriler PSA düzeyi düşük iken uygulanan RT'nin daha iyi biyokimyasal kontrol sağladığı yönünde olmakla birlikte hastaların az bir kısmında ölçülebilir düzeyde ancak uzun dönem klinik başarısızlık olmadan sabit kalan PSA değerleri de görülebilmektedir (20,21). Bu konudaki gözlemsel çalışmaların çoğu düşük PSA düzeylerinde salvaj RT'nin etkinliğinin daha iyi olduğunu ve daha yüksek biyokimyasal nüksüz sağkalım oranları sağladığını bildirmekle birlikte bu PSA düzeyinin ne olması gerektiği konusunda veri yoktur. King'in sistemik derlemesinde salvaj RT öncesi PSA değerinin relapsız sağkalımla ilişkili olduğu, PSA değerindeki her 0,1 ng/ml'lik artışın relapsız sağkalımda ortalama %2,6'lık kayba yol açtığı, salvaj RT öncesi PSA $\leq 0,2$ ng/ml olduğunda relapsız sağkalım oranının %64'e yaklaştığı bildirilmektedir (22). Ohri ve ark.'nın meta-analizinde de salvaj RT öncesi PSA değerinin 5 yıllık progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu, PSA'daki her

1 ng/ml'lik artışın progresyonsuz sağkalımı %18,1 oranında azalttığı rapor edilmiştir (23). SWOG 8794 çalışmasının alt grup analizinde RT sırasında PSA düzeyi ölçülebilir hastalardan PSA değeri $\leq 1,0$ ng/ml olanlarda 5 ve 10 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranlarının PSA değeri $>1,0$ ng/ml olanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20).

Bu veriler ışığında kılavuzda uzak metastaz bulgusu olmadan nüks tespit edilen hastalarda RT'nin PSA nüksünün erken döneminde başlanması gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmaların çoğunda biyokimyasal nüks sonrası PSA düzeyinin metastatik hastalığıdaki prediktif değeri gösterilmemiştir. Bunun yerine GS ≥ 8 , RP-biyokimyasal nüks arası geçen zaman, PSA ikilenme zamanının kısa olması, ileri tümör evresi, ileri yaş uzak metastazların ve prostat kanserine bağlı ölümlerin ortaya çıkmasını belirleyen faktörlerden olup tedavi kararını verirken göz önünde bulundurulmalıdır (18,24,25).

Biyokimyasal nüks durumunda salvaj tedavi alternatifleri, bunların riskleri ve yararları hastayla tartışılmalıdır. Salvaj tedavi için en iyi kararı o hastanın bütün özelliklerini (patoloji bulguları, risk faktörleri, aile öyküsü, tercihleri, değerleri) ayrıntılı olarak bilen klinisyen vermelidir. Ultrasensitif PSA ile ölçülebilir ve yükselen PSA özellikle yüksek nüks riski ve/veya diğer potansiyel progresyon kanıtları olan hastalarda salvaj tedaviyi başlatmak için uygun olabilir.

Nüks Sonrası Yeniden Evreleme

RP sonrası PSA nüksü ortaya çıktığında nüks yerinin belirlenmesi (lokal-metastatik) uygun salvaj tedavi seçiminde yararlı olabileceği için kılavuzda yeniden evreleme önerilmektedir, ancak yeniden evrelemenin hangi görüntüleme yöntemleriyle yapılması gerektiği konusunda standart uygulama yoktur. Olguların çoğunda nüksün yeri belirlenmemektedir. Kemik sintigrafisi gibi bazı görüntüleme yöntemlerinin 10 ng/ml'nin altındaki PSA değerlerinde taniya götürme olasılığı düşüktür. Düşük PSA düzeylerinde bugün için elimizdeki görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Bu konuda araştırmalar devam etmekte olup gelecekte bu konu netleşecektir.

Salvaj Radyoterapi

RP sonrası ortaya çıkan biyokimyasal nükslerde salvaj RT'nin etkinliği konusundaki bilimsel kanıtlar çoğunlukla gözlemsel çalışmalara dayanmakta olup az sayıda çalışmada PSA nüksü veya lokal nüks gelişen hastalarda salvaj RT ile ek tedavi uygulanmayan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Genel olarak çalışmaların vardığı sonuç salvaj RT'nin lokal nüks ve sistemik progresyon riskini azalttığı, hormonoterapi ihtiyacını geciktirdiği şeklinde olup genel sağkalım farkı saptanmamıştır (24,26). Trock ve ark.'nın çalışmasında salvaj RT'nin belirli risk gruplarında (PSA'nın ikiye katlanma süresinin 6 aydan kısa olması, nüks ile RT arasındaki sürenin 2 yıldan kısa olması) kansere özgül sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir (26). Aynı çalışmada RT sırasında PSA düzeyi ≤ 2 ng/ml olan olgularda sağkalımın arttığı, ancak PSA'nın ikiye katlanma süresi 6 aydan kısa olan olgularda salvaj RT'nin RT sırasındaki PSA düzeyinden bağımsız olarak sağkalımı arttırdığı, PSA'nın ikiye katlanma süresi 6 aydan uzun olgularda sağkalım avantajının sadece GS 8-10 ve cerrahi sınır pozitifliği olan olgularla sınırlı olduğu, pT3 olgulardan sadece PSA'nın ikiye katlanma süresi 6 aydan kısa olanlarda genel sağkalım artışı sağlandığı belirtilmiştir (26).

Üç randomize adjuvan RT çalışmasında izlem kolunda olup da nüks gelişen hastaların bir kısmına salvaj RT uygulanmamıştı, uygulananlarda ise sıklıkla PSA düzeyinin >1 ng/ml olması veya klinik nüks gelişmesi beklenmişti. EORTC 22911 çalışmasında izlem kolunda nüks gelişen hastaların %56,4'üne ilk aktif tedavi olarak salvaj RT uygulanmıştı ve hastaların %40'ında salvaj RT sırasında lokal-bölgesel nüksler mevcut olup ortanca PSA düzeyi 1,75 ng/ml'di (14). SWOG 8794 çalışmasında izlem kolundakilerin %33'üne salvaj RT uygulanmıştı. Bu hastaların %56'sında PSA nüksü, %37'sinde klinik nüks mevcuttu ve ortanca PSA düzeyi 1,0 ng/ml idi (13). Tüm bunlara ek olarak SWOG 8794 ve EORTC 22911 çalışmalarında adjuvan RT uygulanan olgular arasında da RP sonrası erken dönemde (<8 hafta) PSA düzeyi ölçülebilir olanlar bulunmaktaydı. SWOG 8794 çalışmasında adjuvan RT uygulanan 214 olgunun %35'inde, EORTC 22911 çalışmasında 502 olgunun %28,7'sinde PSA düzeyi 0,2 ng/ml değerinin üzerinde olup RT'nin biyokimyasal başarısızlığı ve SWOG 8794 çalışmasında da metastazları anlamlı azalttığı gösterilmiştir (13,14). Aslında her iki çalışmanın adjuvan RT kolunda erken salvaj RT, izlem kolunda geç salvaj RT uygulaması mevcuttur. Bu nedenle adjuvan RT çalışmaları adjuvan RT'nin salvaj RT'ye üstün olduğunun bir kanıtı olarak kullanılmamalıdır. Çünkü adjuvan RT çalışmalarında izlem kolunda salvaj RT kullanılması şart olmayıp genelde nüks hastalıkta geç dönemde uygulanmıştır.

Salvaj RT kararını verirken dikkat edilmesi gereken başka faktörler de bulunmaktadır. PSA nükslerinin bir kısmı RP'den yıllar sonra ortaya çıktığından yaşam beklentisi sınırlı ve PSA düzeyi çok yavaş artan olgular salvaj RT'den çok yarar görmeyecektir. Yani sıra hastanın nüks sırasındaki gastrointestinal, üriner ve seksüel fonksiyonları da salvaj RT kararını yönlendirir.

Adjuvan Radyoterapi mi? Salvaj Radyoterapi mi?

RP sonrası RT'nin nüks ortaya çıkmadan adjuvan olarak mı yoksa nükse kadar bekleyip salvaj tedavi olarak mı uygulanması gerektiği klinisyenleri en çok zorlayan konudur. Adjuvan RT ile hayatı boyunca hiç nüks gelişmeyecek bir grup hastanın gereksiz yere RT'nin riskleri, toksisitesi ve hayat kalitesine olumsuz etkilerine maruz kalma durumu vardır. Nüksü bekleyip salvaj RT uygulamanın da özellikle yüksek riskli hastalarda etkinliğinin az olması ve metastatik hastalığa yol açması riski bulunmaktadır. Salvaj RT çalışmalarındaki hastalar zaten nüks gelişen hastalar olduğu için doğrudan adjuvan RT çalışmalarının sonuçlarıyla karşılaştırma yapmak yanlıştır. Adjuvan ve salvaj RT çalışmaları arasında hasta özellikleri, RT dozları, başarısızlığın tanımı, izlem süreleri yönünden farklılıklar vardır. Ayrıca bu çalışmalarda uygulanan RT teknikleri eski olup yeni tekniklerin ne gibi farklılıklara yol açacağı bilinmemektedir.

Elimizdeki verilerle adjuvan RT'nin salvaj RT'den üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. Briganti ve ark.'nın çok merkezli eşleştirilmiş kontrollü olgu analizinde adjuvan RT uygulanan veya izlenip PSA düzeyi $\leq 0,5$ ng/ml olduğunda salvaj RT uygulanan pT3N0 olgularda 60 aylık biyokimyasal nüks oranları arasında fark ortaya konamamıştır (adjuvan RT %78,4-salvaj RT %81,8; p=0,9) (27). Bu önemli soruyu cevaplamaya yönelik planlanan Radiotherapy and Combined Androgen Deprivation after Local Surgery (RADICALS), Radiotherapy Adjuvant vs Early Salvage following Radical Prostatectomy (RAVES) ve Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genitales (GETUG-17) çalışmalarının sonuçları

merakla beklenmektedir (28,29). RADICALS çalışmasında doğrudan adjuvan ve salvaj RT ve \pm androjen supresyon tedavisi (6 ay ve 24 ay) karşılaştırılmaktadır. RAVES çalışmasında pT3 veya cerrahi sınır pozitifliği olup RP sonrası PSA $\leq 0,1$ ng/ml olan olgularda 64 Gy adjuvan RT veya erken (PSA $\geq 0,2$ ng/ml) salvaj RT karşılaştırılmaktadır. GETUG-17 çalışmasında 66 Gy adjuvan RT ve salvaj RT ve \pm 6 ay androjen supresyon tedavisi karşılaştırılmaktadır. İzlem süreleri tamamlandığında üç çalışmayı içeren bir meta-analiz planlanmakta olup konuya açıklık getireceği ümit edilmektedir.

Salvaj RT'ye hormonoterapi eklenmesinin biyokimyasal nüksüz sağkalımı olumlu etkilediğini gösteren retrospektif çalışmalar bulunmaktadır (30,31). RADICALS ve GETUG-17 çalışmalarıyla birlikte GETUG-16, Radiation Therapy and Oncology Group (RTOG) 9601, RTOG 0534 randomize çalışmalarının bu konudaki sorulara yanıt getirmesi beklenmektedir.

Radyoterapi Tekniği, Dozları

Adjuvan ve salvaj RT konusundaki eksikliklerden bir diğeri RT teknikleri ve dozlarıyla ilişkilidir. Randomize adjuvan RT çalışmalarından sadece ARO 96-02'de 3 boyutlu konformal RT (3BKRT) tekniği kullanılmıştır. Randomize olmayan çalışmaların 1/3'ünde eski RT teknikleri kullanılmış, 1/4'ünde 3BKRT, %5'inden azında yoğunluk ayarlı RT (IMRT), geri kalan çalışmalarda birbirinden farklı birkaç teknik uygulanmış ancak sonuçlar kullanılan teknik için ayrı ayrı belirtilmemiştir. Yeni RT teknikleriyle yapılan çalışma sayısının az olması optimal RT tekniği sorusuna cevap verememektedir. Yeni RT tekniklerinin en önemli avantajı tedavi toksisitesini azaltarak doz yükseltilmesine olanak tanınmasıdır. Buna göre modern tekniklerin daha az toksisiteyle daha iyi biyokimyasal ve lokal kontrol sağlayacağı beklenmelidir.

Çalışmalarda uygulanan adjuvan ve salvaj RT dozları 50 Gy ile 78 Gy gibi farklı aralıklarda olup bu konuda da görüş birliği yoktur. Salvaj RT dozları adjuvan dozlardan bir miktar daha yüksektir (ortanca adjuvan ve salvaj RT dozları sırasıyla 61 Gy ve 65 Gy). King'in sistematik derlemesinde her 1 Gy'lik doz artışının relapsız sağkalımda %2'lik iyileşme sağladığı, relapsız sağkalım oranlarının 60 Gy ve 70 Gy uygulananlarda sırasıyla %34 ve %54 olduğu belirtilmiştir (22). Üç adjuvan RT çalışmasında hastaların çoğuna diğer gözlemsel çalışmalardakinden daha düşük olarak 60 Gy uygulanmıştır. Klinik veriler 65 Gy'nin üzerindeki dozların güvenle uygulanabileceği, daha iyi tümör kontrolüyle biyokimyasal kontrolü arttıracığı yönündedir. Hasta alımına 2011 yılında başlayan SAKK 09/10 (Swiss Group for Cancer Research) faz 3 randomize çalışmasında PSA nüksü olan hastalarda modern RT teknikleriyle (3 boyutlu konformal RT, IMRT) 64 Gy ve 70 Gy salvaj RT uygulaması karşılaştırılmaktadır. AUA/ASTRO panelinin görüşü RP sonrası minimum RT dozunun 64-65 Gy olması yönündedir, ancak en iyi kararı hastanın durumunu ayrıntılı olarak bilen klinisyen vermelidir.

Radyoterapinin Yan Etkileri

Adjuvan veya salvaj RT kararı verilen bir hasta RT'nin potansiyel yararlarının yanısıra kısa ve uzun dönem yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli, hasta bu bilgiler ışığında tedaviye karar vermeli, RT süreci ve sonuçları konusunda uygun beklentileri olmalıdır. RP sonrası RT uygulanan 959 hastanın (%19 adjuvan, %81

salvaj RT) retrospektif toksisite değerlendirmesinde geç derece 2 ve 3 üriner toksisite %10 ve %3, geç derece 2 ve 3 rektal toksisite %4 ve %0,3 oranlarında bildirilmiştir (32). RT'nin toksisitesi ve hayat kalitesi üzerine olan etkileri konusundaki kanıtlar eski RT tekniklerinin kullanıldığı çalışmalardan gelmekte olup yeni tekniklerin yan etki oranları daha düşüktür (33,34). Genitoüriner toksisite oranları gastrointestinal toksisiteden daha yüksektir, ancak IMRT gibi modern RT tekniklerinin kullanılmasıyla toksisite oranları azalmıştır (34). RT'nin adjuvan veya salvaj olarak uygulanmasının toksisitede fark yaratmadığı da geniş hasta serisi içeren güncel çalışmalarda gösterilmiştir (35,36).

AUA ve ASTRO'nun ortak yayınladıkları bu kılavuz American Society of Clinical Oncology'nin (ASCO) oluşturduğu bir panel tarafından da tartışılarak bazı önerilerle onaylanıp kabul edilmiştir (37). ASCO adjuvan RT'ye aday hastaların hepsinin nüks riskinin aynı olmadığını, relatif risk azalmasında RT'nin eşit olarak etkili olmakla birlikte her hastanın aynı derecede yarar görmeyeceğini, GS (özellikle 8-10), patolojik bulgular (özellikle SVI ve yaygın cerrahi sınır pozitifliği) ve postoperatif ölçülebilir PSA düzeyi gibi unsurların özellikle yüksek nüks veya klinik progresyon riski taşıdığını ve bu olguların adjuvan RT'den en fazla yarar görecektir olgular olduğunu vurgulamaktadır. Benzer şekilde PSA nüksü gelişen hastaların hepsinin hastalık progresyonu açısından aynı riski taşımadığı ve salvaj RT'nin yarar-zarar oranının her hasta için farklı olacağı da vurgulanmaktadır. Ayrıca kılavuzda yer alan "önerilmeli" ifadesinin "hastayla yarar-zararları ayrıntılı tartışılmalıdır" şeklinde algılanması gerektiği belirtilmiştir.

Sonuç

RP sonrası RT'nin rolüyle ilgili en büyük eksiklik az sayıda randomize çalışma olmasıdır. Randomize olmayan çalışmalar ise hasta özellikleri, gruplar arasındaki patolojik risk faktörleri, uygulanan RT teknikleri, sahaları ve dozları, nüks tanımlamaları, izlem süreleri birbirinden farklı heterojen çalışmalar olup genel anlamda adjuvan ve salvaj RT konusundaki sorulara kesin cevaplar vermekten uzaktır. Bu nedenle kılavuzda yer alan maddeler çoğunlukla "klinik prensip", "öneri", "seçenek" şeklinde sunulmuş olup kesin öneri değildir. Adjuvan RT veya salvaj RT'nin rolü, biyokimyasal nüks kabul edilen PSA $\geq 0,2$ ng/ml değerinin klinik olarak geçerli olup olmadığı, adjuvan veya salvaj RT'den yarar görecektir hasta grubu, optimal RT dozları, RT teknikleri, yüksek riskli hastalarda RT'nin androjen baskılama tedavisi veya KT'yle kombine edilip edilmemesi konusu bu kılavuzda da açığa kavuşmamıştır. Kesin kanıtlarla konuşabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ve yürüyen ilgili çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir.

Tüm olumsuzluklarına rağmen AUA ve ASTRO gibi iki önemli kuruluşun ilk kez bir araya gelerek bir kılavuz oluşturmaları ve bu kılavuzun geçerliliğinin ASCO tarafından da kabul edilmesi böylesine tartışmalı bir konuda önemli bir adımdır. RP sonrası RT kararını hasta ve multidisipliner tedavi ekibi birlikte tartışarak vermeli, kararı verirken her hasta için yarar-zarar oranının farklı olacağı gözönünde bulundurulmalıdır.

Konsept, Dizayn, Veri Toplama veya İşleme, Analiz veya Yorumlama, Literatür Arama, Yazan: Deniz Yalman

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarn finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.
2. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, et al. Anatomic radical retroperitoneal prostatectomy- long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2005;24:273-280.
3. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting for the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Nat Cancer Inst* 2006;98:715-717.
4. Swindler P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008;179(5 Suppl):S47-51.
5. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathological findings with progression after radical retroperitoneal prostatectomy. *Cancer* 1993;71:3582-3593.
6. Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, Lughezzani G, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage. *J Urol* 2010;184:1341-1346.
7. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of extraprostatic extension independently influences biochemical recurrence-free survival: evidence for further pT3 subclassification. *Urology* 2015;85:161-164.
8. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO guideline. *J Urol* 2013;190:441-449.
9. Valicenti RK, Thompson IM, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/ American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:822-828.
10. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. European Organization for Research Treatment of Cancer: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.
11. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-2335.
12. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924-2930.
13. 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 follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-962.
14. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.
15. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-250.
16. Ramsden AR, Chodak G. An analysis of risk factors for biochemical progression in patients with seminal vesicle invasion: validation of Kattan's nomogram in a pathological subgroup. *BJU Int* 2004;93:961-964.

17. Briganti A, Bianchi M, Joniau S, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting biochemical recurrence after early salvage radiotherapy in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2013;189:c395.
18. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
19. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, et al. Validation of increasing prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol* 2004;171:2221-2225.
20. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25:2225-2229.
21. Shinghal R, Yemoto C, McNeal JE, et al. Biochemical recurrence without PSA progression characterizes a subset of patients after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61:380-385.
22. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:104-111.
23. Ohri N, Dicker A, Trabulsi E, et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modeling. *Eur J Cancer* 2012;48:837-844.
24. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: Impact on metastasis and survival. *J Urol* 2009;182:2708-2715.
25. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate-cancer specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-439.
26. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760-2769.
27. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *European Urol* 2012;62:472-487.
28. Parker C, Sydes MR, Catton C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1376-1379.
29. Pearce M, Fraser-Browne C, David ID, et al. A phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy-Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int* 2014;113(Suppl 52):7-12.
30. King CR, Prestij JC Jr, Gill H, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:341-347.
31. Ost P, Cozzarini C, De Meerleer G, et al. High-dose adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy with or without androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:960-5.
32. Feng M, Hanlan AL, Pisansky TM, et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1417-1423.
33. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009;93:20712.
34. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity modulated radiation therapy. *Eur Urol* 2011;60:1142-1148.
35. Hegarty SE, Hyslop T, Dicker AP, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: Evaluation of complications and influence of radiation timing on outcomes in a large, population-based cohort. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118430.
36. Showalter TN, Hegarty SE, Rabinowitz C, et al. Assessing Adverse Events of Postprostatectomy Radiation Therapy for Prostate Cancer: Evaluation of Outcomes in the Regione Emilia-Romagna, Italy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:752-759.
37. Freedland SJ, Rumble BR, Finelli A, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society for Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2014;32:3892-3898.



Prostat Kanseri Tedavisinde 'Nanoteknoloji Uygulamaları' 'Nanotechnology Applications' in the Treatment of Prostate Cancer

Dr. Ali Furkan Batur¹, Dr. Kerem Gencer Kutman¹, Dr. Mustafa Suat Bolat²

¹Sincan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Özet

Prostat kanseri erkek popülasyonunda kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Özellikle metastazlı veya metastazsız kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında kür tedavisi seçeneği bulunmamaktadır. Günümüzde kastrasyon dirençli prostat kanseri olgularında tedavide Dozetaksel, Paklitaksel ve Doksorubisin gibi kemoterapotik ajanlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkilerinden ve gelişen ilaç direncinden dolayı bazı kısıtlamalar yaşanmaktadır. Bu anlamda etkili tedavi seçeneklerine aşırı derecede ihtiyaç bulunmaktadır. Nanoteknoloji; fizik, kimya, biyoloji ve malzeme bilimleri gibi birçok bilim dalının multidisipliner yer aldığı, nano boyutta ve çeşitli görevler üstlenebilen yeni malzemeler üretmeyi amaçlayan teknoloji alanı olarak tanımlanmaktadır. Basitçe nanoteknolojiyi, büyük işleri küçük şeylerle yapmaya olanak sağlayan bilim dalı olarak tanımlayabiliriz. Çeşitli görevler için programlanabilen nanopartiküller ile halihazırda teori aşamasında olan akla hayale sığmayan yenilikler bir bir gerçeğe dönüşmektedirler. Bu avantajlarıyla nanoteknoloji tıp dünyasında da ve dolayısıyla üroloji alanında da kendine geniş çaplı yer bulmaya başlamıştır. Özellikle Dozetaksel ve Doksorubisinin nanopartikül formlarının kullanıldığı çok sayıda prelinik ve klinik çalışma yürütülmektedir. Bunun yanında, 'Nano ilaç koruma' kavramı ortaya atılmıştır ve bitkisel ürünlerin prostat kanseri üzerinde koruyucu etkinliğini araştıran geniş çapta çalışmalar da yürütülmektedir. Bu derlemede, nanoteknoloji ve nano ilaç koruma kavramının yanında prostat kanseri tedavisinde umut vadeden nanoprototiplerin klinik gelişimleri güncel literatür bilgilerinin de ışığında tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, kastrasyon dirençli, nanoteknoloji, nanopartikül, kemoterapi

Summary

Prostate cancer is the second leading cause of death from cancer in male population. There are no curative treatment options especially in castration resistant prostate cancer patients with or without metastasis. In the present day, chemotherapeutic agents such as Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin are in use in the treatment of castration resistant prostate cancer. However there are some limitations regarding to the side effects and drug resistance of these medications. In this sense, there is an excessive need of effective treatment options. Nanotechnology is defined as a new technology era which aims to produce multifunctional smart materials at the nano scale with the collaboration of multiple disciplines such as physics, chemistry, biology, and materials science. Basically, we can define nanotechnology as a science field that allows doing big works with tiny things. Unthinkable innovations that are theory already have been turning into facts one by one, with the usage of nanoparticles which can be programmed for different tasks. By these advantages, nanotechnology has been taken comprehensive place in medical era and thereby in urology era. There a lot of preclinical and clinical studies including the usage of Dozetaxel and Doxorubicin as nanoparticle forms. Besides, 'Nanochemoprevention' term has put forward, and comprehensive studies has been in progress to investigate the preventive effects of natural products on prostate cancer. In this review, nanotherapeutics and nanochemoprevention, as well as the clinical development of promising nanoprototypes for use in the prostate cancer treatment will be discussed in the light of recent literature.

Key Words: Prostate cancer, castration resistant, nanotechnology, nanoparticle, chemotherapy

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve erkeklerde kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenini oluşturmaktadır. Kitleli bilinç düzeylerinin artması ve sağlık tarama hizmetlerinin yaygınlaşmasıyla beraber prostat kanseri daha erken evrede tanı konulur ve daha sorunsuzca tedavi edilmiş hale gelmiştir. Erken evrede yakalanan prostat kanseri için temel tedavi seçeneği eğer hastanın cerrahiye engel komorbiditeleri yoksa açık, laparoskopik veya robotik radikal prostatektomidir. Ancak, eğer engel komorbiditeleri varsa bu durumda tedavi seçenekleri olarak aktif izlem, radyoterapi, hormonal tedavi ve

yeni lokal ablatif tedavi yöntemleri (Kriyoablasyon, HIFU vs.) devreye girmektedir. Ancak prostat kanseri hastalarının bir kısmı bu denli şanslı olamamaktadırlar. Sürecin ilerlediği bir grup hasta kastrasyona dirençli hale gelmektedir ve burada tedavi anlamında sorunlar yaşamaktadır. Prostat kanseri tedavisinde asıl uğraştırıcı hasta grubu Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (KDPK) grubudur. Bu hastalarda tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve mevcut tedavilerin etkinlikleri, yarar-zarar oranları ve sağ kalıma etkileri ürologları ve onkologları yeni tedavi seçeneklerini aramaya zorlamaktadır. KDPK hasta grubunda temel tedavi seçenekleri olarak antiandrojen manipasyonu, östrojen tedavisi, endokrin yolların farklı basamaklarına etki

ederek hormonal tedaviye yanıtı devam ettirmeyi amaçlayan abirateron ve enzelutamid gibi ajanlarının kullanımı, dosetaksel ve mitoksantron gibi kemoterapotiklerin kullanımı ve Spilusel gibi immünoterapotik ajanların kullanımı öne çıkmaktadır. KDPK hastaları için kullanılan bütün bu tedavi yönetimleri bir aşamada intrinsik/kazanılmış ilaç direnci ve/veya doz sınırlayıcı yan etkiler nedeniyle başarısız olmaktadır. Tedavi edici olmaktan ziyade sadece sağ kalım süresini biraz uzatabilmektedirler. Eğer hastada kemik metastazları gelişmişse tedaviye bifosfonatlar eklenmekte ve tedavi edici olmasa bile hastanın yaşam kalitesi artırılmaya çalışılmaktadır (1).

Anlatılan KDPK hasta grubunda tedaviler ile tatmin edici sonuçlara ulaşamadığı için bu alanda yeni ilaç çalışmaları ve mevcut ilaçların formları üzerinde araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir. Bu anlamda aktif olarak kullanılmaya başladığı 1990'lı yılların ortasından itibaren her alanda teknolojik gelişmenin içerisinde kendisine yer bulan nanoteknoloji ürolojik hastalıklar alanında da tanı ve tedavi teknolojisinde de yaygın olarak çalışılmaya başlanmıştır (2). Nanoteknolojinin üroloji dünyasında kendisine önemli yer bulduğu hastalıklar olarak başta ileri evre prostat kanserinde medikal tedavi, mesane kanserlerinde intravezikal tedavinin etkinliğinin artırılması, her türlü medikal tedaviye direnen interstisyel sistit/pelvik ağrı sendromu ve erektil disfonksiyon tedavisi göze çarpmaktadır (3).

Bu derlemede prostat kanserinin tedavisinde nanoteknoloji uygulamalarının neler olduğu ve neler olabileceği sorusuna yanıtlar literatür bilgilerinin ışığında irdelenmeye çalışılacaktır.

Nanoteknoloji Nedir?

'Nanos' Yunanca kökenli bir kelimedir ve anlamı 'Cüce'dir. Bir nanometre metrik sistemde bir birim olarak 10^{-9} metre olarak kabul edilmektedir. Nanoteknoloji de fizik, kimya, biyoloji ve malzeme bilimleri gibi bir çok bilim dalının multidisipliner yer aldığı, nano boyutta ve çeşitli görevler üstlenebilen yeni malzemeler üretmeyi amaçlayan teknoloji alanı olarak tanımlanmaktadır. Nanoteknolojinin gündeme gelişi aslında Nobel ödüllü fizikçi olan Richard Feynmann'ın 1959 tarihli Amerikan Fizikçileri Derneği'nin yıllık kongresinde "There is plenty room at the bottom (Aşağıda daha çok yer var)" isimli o ünlü konuşmasına kadar dayanmaktadır. Bazı bilim adamları nanoteknolojiyi kuantum fiziği gibi yeni bir paradigmal açılım olarak değerlendirmekle beraber hali hazırda çoğu teori aşamasında olan akla hayale sığmayan yenilikler nanoteknoloji ile bir bir gerçeğe dönüşmektedirler (2). Bu alandaki gelişmeler 1990'lı yıllardan itibaren ivme kazanmaya başlamıştır ve teknolojinin iç içe olduğu her alanda kendisine yer bulmuştur. Nanoteknoloji özette büyük işleri çok küçük maddeciklerle yapma sanatıdır.

Nanopartiküller ve Nanopartiküllerin Hedef Dokuya Yönlendirilme Yolları

Tıpta kullanılan çeşitli nanopartiküller vardır ve bunların temel olarak görevi istenilen dokuya pasif ve/veya aktif yolla tanı veya tedavide kullanılacak (bazen her ikisini birlikte taşıyan) maddeleri taşımaktır. Bu görevi yaparken yapısında oluşturulan bir takım modifikasyonlarla bu yüklü nanopartiküller vücut tarafından yabancı ve tehlikeli bir dış etken olarak algılanmamakta ve belki de kemoterapotiklerle ilgili temel sorun olan normal

hücrelere girmeden sadece hastalıklı hücrelere ve dokulara yönlendirilmektedirler. Bu nanopartiküller temel olarak organik ve inorganik kökenli olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Organik kökenli olanlar arasında polimerler, lipozomlar, dendrimerler, altın tanecikleri, demir oksit tanecikleri ve karbon tüpler bulunmaktadır. İnorganik kökenli olanlar arasında kuantum noktaları, silikonlar bulunmaktadır. Bu taneciklerin her birinin kullanım alanları farklıdır. Prostat kanserinin tedavisinde bunlardan özellikle lipozomlar ve polimerlerle ilgili çalışmalar ağırlıktadır (4).

Geleneksel olarak ilaçlar vücutta nonspesifik olarak dağılmaktadırlar ve kanserli dokularda olduğu kadar normal dokularda da hasar yaratarak ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Kanser tedavisinde ilgili temel iki sorundan biri olan yan etkilerden dolayı doz kısıtlayıcı etki böylece ortaya çıkmaktadır. Hedef dokuda istenilen tedavi edici düzeye çıkarmamak da kanserin yeterince tedavi edilememesine neden olmaktadır. Günümüzde bu sorunun aşılabilmesi için moleküler olarak hedeflenmiş tedavi yolları aranmaktadır ve bu konuda yapılan çalışmalar umut vaat etmektedirler. Hedeflenmiş tedavi seçenekleri içerisinde son yıllarda nanoteknolojiyle işlenmiş kemoterapotikler girmeye başlamıştır (5,6). Bir ilacı etki gösterilmesi istenilen dokuya göndermek için pasif ve aktif olmak iki hedefleme şekli bulunmaktadır.

Pasif hedeflemede tümörün vücutta oluşturduğu histopatolojik ve biyokimyasal farklılıklardan faydalanılmaktadır. Bunlardan en bilinenleri; 1. Tümörün kendine ait oluşturduğu damarlarda permeabilite ve retansiyonun artmış olması, 2. Tümörün yüksek metabolik hızı nedeniyle artmış glikolizden kaynaklanan mikroçevresinde oluşan asidik pH, 3. Tümörün yüksek metabolik hızı nedeniyle demir gereksiniminin artması ve dolaşımdaki transferrinleri kendine çekmesi. Bu özelliklerden faydalanılarak nanopartiküllere yüklenmiş ilaç molekülleri normal dokularda ekstrasöz olamayacakları büyüklükte iken patolojik dokulara ekstrasöz olabilmekte, pH duyarlı nanopartiküllere yüklenmiş ilaçlar sadece asidik pH olan dokularda çözülmekte ve transferrin eklenmiş nanopartiküle yüklenmiş ilaçlar patolojik dokulara 'Truva atı' misali alınmaktadır. Burada ayrıca ilaç yüklü nanopartiküller biyoyoumlu organik yapılarla kaplanarak vücut tarafından yabancı madde olarak algılanmamakta ve fagositozdan korunmaktadır (7,8).

Aktif hedeflemede temel strateji tümör hücrelerinin yüzey antijenlerini ve reseptörlerini hedef alan etkinliğe sahip nanocihazlar üretmek ve bunlara da gerekli ilaçları yüklemektir. Burada temel sorun hedeflenecek yüzey antijeni ve reseptörün sadece o tümöre özgün olması ve vücutta normal hücrelerde bulunmaması ve salgılanmamasıdır. Ayrıca bu hedeflerin hücre yüzeyinde asılı kalması ve kan dolaşımına serbest olarak dağılması da gereklidir (9,10).

Prostat kanserinde araştırılan hücrelerde bulunan yüzey antijenleri ve biyobelirteçler şu şekilde özetlenebilir (Tablo 1) (11). Prostat kanserinde aktif hedefleme denildiği zaman tanisal ve terapotik amaçlarla hedeflenebilecek önemli bir yapı olan Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) zaten bulunmuştur ve bu konudaki çalışmalar da bir tip 2 glikoprotein olan bu antijen üzerinde yoğunlaşmaktadır. PSMA sadece prostatik kanser hücreleri tarafından salgılanmaktadır ve buna afinitesi olan bir nanopartikülün ilaçla yüklenmesi ile oluşturulacak tedavinin çok olumlu sonuçlar vereceği aşıkardır (12,13).

Tablo 1. Prostat kanserinde araştırılan tümör belirteçleri

Doku biyobelirteçleri	Glutatyon-S-Transferaz P1 (Gstp1) Ras ilişkili Aile Proteini İzofomu-A (Rassf1a) Genlerinin Hipermetilasyonları
Kan biyobelirteçleri	Prostat Spesifik Membrane Antijeni (PSMA) Human Kallikrein Gen Ailesi (hKLK1,2,4,11,14,15 ve Psa)
İdrar biyobelirteçleri	Endoglin PCA3
Hücrel biyobelirteçler	
Kan dolaşımında dolaşan tümör hücreleri	Prostat Kanserine Özgün Olarak Kanseri Hücrelerin Yüzeyinde EpCAM ve CD45 Antijenleri, Sitokeratinler
Otoimmün yanıtlar	Henüz araştırma aşamalarında!!

Tablo 2. Prostat kanserinde prelinik liposomal çalışmalar (28)

Antitümör ilaç	Doz ve Uygulama	Ortalama Lipozom boyutu	Aktif/Pasif Hedefleme
Doksorubisin	3,5 mg/kg.iv	96 nm	Pasif
Doksorubisin	7,5 mg/kg/hft.iv	Belirtilmemiş	Aktif
Doksorubisin	5 mg/kg/2xhft.iv	162 nm	Aktif
Gemsitabin	6-8 mg/kg/hft.iv	Belirtilmemiş	Pasif
Gemsitabin	8 mg/kg/hft.iv	36 nm	Pasif
Paklitaksel	5 mg/kg/8 günde 4 defa.iv	Belirtilmemiş	Pasif
Zoledronik asit	10-20 µg.iv	265 nm	Pasif

Bu esaslara göre ilaç yüklü nanopartiküller hem pasif hem de aktif hedeflemeyi kullanarak tümör hücreleri içerisinde yüksek konsantrasyonlara erişerek normal dokularda yan etki yapmadan yüksek etkinlik gösterebileceklerdir.

Nanoteknoloji ve Prostat Kanseri: Besin Takviyeleriyle Tedavi Yaşam süresinin ve yaşlı erkek nüfusunun artması ile birlikte yaygınlığı ve dolayısıyla önemi de artan prostat kanserinin tedavisi yanında yüksek riskli grupta olanları koruyabilmek ve ilaçlara destek olabilmek adına bazı bitkisel ürünler üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. İlaçla koruma kavramı adı altında bu doğal ürünlerin ekstraktları ilaç haline getirilip riskli gruba besin takviyesi olarak önerilmeye başlanmıştır. Riskli grup olarak değerlendirilen popülasyonda ailevi prostat kanser öyküsü olanlar, yükselmiş PSA değeri olanlar, yüksek PSA değerlerine karşılık biyopsi sonucu negatif çıkanlar ve biyopsi sonucu HG-PIN çıkanlar yer almaktadır (14). Prostat kanserine karşı koruyucu olduğu ve prostat kanseri olduğu zaman da tedaviye destek olduğu düşünülen ve bu konuda üzerinde birçok araştırma bulunan birkaç tane diyet içeriği bulunmaktadır. Bunlar arasında en çok araştırılanları ve ilaç olarak kullanılanları yeşil çay ve ekstratları, resveratrol ve kurkumindir. Bu besin takviyeleri ile ilgili her ne kadar çok çalışma olsa da ilaç endüstrisinde maddi getirisi düşük olacak bu tedavi metodlarına ilgi ve dolayısıyla destek tahmin edilebileceği üzere fazla değildir. Bu durum da bu tedavi seçeneklerinin yeterince hızlı gelişmesinin önünde esas engeldir. Yeşil çay, 'Camellia Sinensis Theaceae' isimli bitkiden elde edilen ve prostat kanseri de dahil olmak üzere bir çok kanser türüne karşı iyi geldiği çeşitli araştırmalarla saptanan önemli bir bitkisel özüdür (15,16). Yeşil çayda kateşin olarak da bilinen polifenoller olan epikateşin, epikateşin-3-gallat ve epigallokateşin-3-gallat

(EGKG) ayrıntılı olarak çalışılmıştır (17). Bunlardan da özellikle EGKG'nin prostat kanserinde hem koruyucu hem de tedavi edici etkinliği olduğuna dair çalışmalar yapılmaktadır. Ancak burada da temel problem bu etken maddeyi hedef dokuya yeterli miktarda götürmektir. EGKG'nin nanoteknoloji kullanılarak koruyucu ve tedavi edici olarak kullanıldığı çalışmalara baktığımızda çok çeşitli formlarda vücuda verildiğini görmekteyiz. Khan ve ark.'nın çalışmalarında EGKG'yi polilaktik asit polietilen glikol (PLA-PEG) ile enkapsüle ederek in vivo ve in vitro şartlarda prostat kanseri hücrelerine verdiklerinde enkapsüle olan formun olmayana kıyasla 10 kat daha fazla proapoptotik ve anjiogenez inhibitör etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir (18). Yine PSMA'nın prostat kanseri tedavisinde nanoteknoloji için iyi bir aktif hedef olduğu tespit edildikten sonra PLGA-PEG yüzeye sahip EGKG yüklü nanopartiküller düşük molekül ağırlıklı organik yapılarla PSMA'ya karşı afinite kazandırdıktan sonra vücuda verildiklerinde prostat kanseri hücrelerinde yüksek düzeylerde toplandığı tespit edilmiştir. Ancak bu konudaki çalışmalar henüz emekleme aşamasındadır ve koruyucu, tedavi edici EGKG dozları bilinmemektedir (19). Resveratrol (3,5,4'trihidroksistilben) üzüm, kırmızı şarap, çilek ve fıstıkta bulunan antioksidan bir fitoaleksindir. Bu maddenin özelliği kanser dahil bir çok hastalıkta önleyici ve tedavi edici niteliğe sahip olmasıdır. Çeşitli erken klinik faz 1 çalışmalarda bu maddenin farmakokinetik, farmakodinamik, güvenlik özellikleri ve nanoteknolojiye uygunluğu çalışılmaktadır (20,21). Kurkumin veya diğer adıyla diferulolmetan 'Curcuma Longa' isimli bitkiden elde edilen biyoaktif bir polifenoldür. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada Kurkumin'in prostat kanserinde anti proliferatif, antiinvasif, antiangiogenik ve apoptotik etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (22,23). Doz standardizasyonu bu tür bitkisel tedavilerde zor olsa da 180 mg'ye kadar günlük dozda 4 haftalık tedavinin herhangi bir toksisite yaratmadığı klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ancak tedavi edici dozun ne olduğu bilinmemektedir (24). Narayanan ve ark. Resveratrol ve Kurkumin'i kombine ederek lipozomla enkapsüle ederek biyoyararlılığını arttırmayı amaçlamış ve çalışmalarında hücre büyümesinin inhibe edildiğini ve apoptozisin indüklendiğini ve farelerde prostatik adenokarsinomun belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir (25). Yine Thangapazham ve ark. PSMA'ya karşı antikolarlarla döşenmiş lipozomla enkapsüle ettikleri Kurkumin'i verdikleri çalışmalarında prostat kanseri tedavisinde önemli sonuçlar aldıklarını çalışmalarında göstermişlerdir (26). Kurkumin'in nanoteknolojiyle birleştirildiği diğer çalışmalarda nanopartikül olarak PLGA, manyetik nanopartiküller ve dendrimer bazlı nanoformülasyonlar da çalışılmıştır ve halen çalışılmaktadır (27).

Nanoteknoloji ve Prostat Kanseri: Kemoterapotiklerle Tedavi
Nanokemoterapotik olarak adlandırılan ilaçlarla ilgili çok fazla sayıda preklinik ve az sayıda da klinik çalışma bulunmaktadır. KDPK'ye yönelik ilaçlarla olan çalışmalar tabii ki en fazla yeri tutmaktadır. Bu anlamda çalışılan ilaçlar arasında Doksorubisin, Dozetaksel, Paklitaksel, Gemsitabin ve Mitoksantron yer almakta ve bu ilaçların da kendi aralarında çeşitli kombinasyonları denenmektedir (28).

Bilindiği üzere KDPK'de tedavide ilk denenen tedavilerden bir tanesi de Mitoksantron + prednizon kombinasyonudur. Daha sonra yapılan çalışmalarda Dozetaksel'in sağ kalıma 2 ay fazla etkisinin olduğunun bulunmasıyla beraber tedavi rejimi bu ilaca kaymıştır. Sonrasında yapılan birçok çalışmada sonucu çok değiştirebilecek, hastalığa kür olabilecek tedaviler bulunamamıştır. Belki de bu kemoterapotikler kanserli hücrelere makul yan etkilerle yeterli dozajda girebilse ve ilaç direncinden etkilenmese sonuçlar çok daha olumlu olabilecektir.

Nanokemoterapotiklerle tedavide çalışmalar Dozetaksel ve Doksorubisin üzerinde yoğunlaşmakla beraber diğer moleküller de denenmiştir. Dozetaksel, PEG ile enkapsüle edilmiş ve PSMA'ya karşı antikörlerle döşenmiş nanopartiküller içerisine konulmuş ve bu şekilde in vivo ve in vitro preklinik çalışmalarda denenmiştir. Bu çalışmalarda kanserli hücreler içerisine düşük yan etkilerle yüksek dozlarda ulaşabildiği izlenmiştir (29,30). Chandran ve ark. PEG ile poli kaprolaktonu kombine ederek oluşturdukları nanopartiküllere üre bazlı PSMA analoglarını yerleştirip içerisine Dozetaksel'i koyarak deneysel çalışmalarda bulunmuşlar ve umut vaat eden sonuçlar almışlardır (31). Kemoterapotiklerle yapılan çalışmalarda çoğunlukla başarıyla kullanılan lipozomlar şaşırtıcı bir şekilde Dozetaksel için kullanılmamış ve bununla ilgili çalışmaların yapılması hala beklenmektedir (28). Dozetaksel'in nanoteknolojiyle bulunduğu en önemli proje olarak BIND-014 adı altında Langer ve Farokhzad tarafından geliştirilmiştir. BIND-014 temel olarak Dozetaksel içeren PSMA hedeflenmiş organik nanopartikül olarak tanımlanmaktadır. Preklinik hayvan modellerinde BIND-014 ile nanopartikül içerisindeki Dozetaksel aynı doz serbest Dozetaksel'e göre hedef dokuda çok yüksek tolerabilite ile 10 kat fazla ulaşmış ve antitümör etkinlik göstermiştir (29). Aynı proje kapsamında alanında öncü bir nanopartikül olan AccurinTM piyasaya sürülmüştür. Bu nanopartikülün özelliği doku, hücre ve moleküler hedefleme mekanizmalarını aynı anda barındırabilmesi ve kullanılacağı kanser türüne göre uygun ilaçla yüklenilerek maksimum tedavi etkinliğine ulaşılabilmesi olarak belirtilmektedir. Ancak bu nanopartikülle ilgili prostat kanserine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (5,29).

Doksorubisin, KDPK'de kullanılabilen yüksek etkinliği ve ciddi kardiyotoksisteye sahip olan antrasiklin grubu bir kemoterapotiktir. Bu yan etkisinden dolayı kullanımı sınırlanmakta ve tedavi edici doza ulaşamamaktadır. Özellikle lipozomal nanopartiküllerle bu molekül üzerinde ciddi çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı hali hazırda Kaposi sarkomu, meme kanseri, over kanseri ve multipl myeloma tedavisinde onay almış ve DoxilTM, CaelyxTM ve MyocetTM adlarıyla çeşitli formlarda piyasaya sürülmüştür (30,31). Pasif hedeflemeli lipozomal Doksorubisin'in kullanıldığı in vivo modellemelerde prostat kanseri tedavisinde birbirine zıt sonuçlar çıkmıştır. İki çalışmada tümör büyümesinde belirgin bir inhibisyon gözlenmiş ancak bir tanesinde herhangi bir etki

görülmemiştir (32,33,34).

Özellikle lipozomal Doksorubisin'le ilgili umut vaat eden preklinik çalışmalar olduğu için bu konuda klinik çalışmalara da başlanmıştır. Bu konu üzerinde hali hazırda devam eden birçok klinik faz 1 ve faz 2 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda PEG'li olan ve olmayan lipozomal Doksorubisin kullanılmaktadır (35,36) (Tablo2). Hatta bir kısmında monoterapinin yanında Dozetaksel ile kombine formunun da etkinliği araştırılmaktadır (37). Bu çalışmaların ilk sonuçlarına göre 3 çalışmada serum PSA düzeyinde %50'den fazla azalma olmasının klinik yanıt olarak kabul edilmiştir. Buna göre McMenemin ve ark. metastatik KDPK olan 14 hastadan 4 tanesinde PEG'li lipozomal Doksorubisin ile klinik yanıt tespit etmişlerdir. Yine Flaherty ve ark. PEG'li olmayan lipozomal Doksorubisin'le yanıt izlemediklerini belirtmişlerdir. Bu iki çalışma sonuçları beraber olarak değerlendirildiğinde PEG'li lipozomal Doksorubisin grubunda 18/88 (%20) klinik yanıt gözlenirken PEG'li olmayan lipozomal Doksorubisin grubunda 10/77 (%13) klinik yanıt gözlendiği tespit edilmiştir. Doksorubisin'in Dozetaksel ile kombinasyonunun sinerjistik etki, yapacağı hipotezi ile yola çıkan klinik bir çalışmada prostat kanserli hastaların %50'sinde PSA azalması tespit edilmiştir (35,36). Yine diğer bir klinik çalışmada Dozetaksel'in tek başına kullanıldığı hasta grubunda %45-48 oranında PSA düşüşü izlenmesi Doksorubisin'le ilgili şüpheleri de beraberinde getirmiştir (38). Bu çalışmalarda klinik yanıtın yanında nanoteknolojinin getireceği varsayılan ve hedeflenen yan etki profilleri de değerlendirilmiştir. Burada serbest Doksorubisin ile enkapsüle lipozomal Doksorubisin karşılaştırılmış ve Doksorubisin'e ait doz kısıtlayıcı bütün yan etkilerde (kardiyotoksiste, miyelosüpresyon, cilt ve mukozal toksisite-el ayak sendromu da dahil-) lipozomal Doksorubisin lehine anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (28). Bu durum ileride lipozomal Doksorubisin'le prostat kanseri tedavisinde çok sık karşılaşıcağımız öngörüsünü de doğrulamaktadır.

KDPK'de nanopartiküllerle tedavide Paklitaksel de denenen kemoterapotiklerden bir tanesidir. Bir preklinik çalışmada Paklitaksel transferrin ile konjuge edilmiş bir nanopartikül içerisine konularak enkapsüle edilmiş ve bunun sonucunda sitotoksitesisi serbest forma göre 5 kat daha az olarak bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında Paklitaksel'in transferrin ile konjuge edildiği nanopartiküller ile tümör içerisine direk enjekte edilerek gösterdiği etki sadece nanopartikül içine konduğu şekle kıyasla çok daha fazla olarak bulunmuş ve çok yüksek sağ kalım göstermiştir (39). İlginç ve önemli bir çalışmada prostat kanseri hücrelerinin fazla miktarda HER-2 reseptörü salgılamasını esas alarak HER-2'yi hedef alan monoklonal bir antikör olan Herceptin ile kombine edilen Paklitaksel tedavisi ile tümör büyümesinin inhibisyonunda çok olumlu sonuçlar alınmıştır (40). Özellikle bu kanaldan ilerleyecek klinik çalışmaların ileri evre prostat kanseri tedavisinde çığır açacak sonuçlar doğurması muhtemeldir. Paklitaksel'in lipozomal nanopartiküllerde kullanıldığı diğer çalışmalarda sonuçlar yukarıda bahsedilenler gibi olumlu sonuçlar oluşturmamıştır ve hayal kırıklığına uğratmıştır. Fare ksenograft modellemelerinde ciddi kilo kaybı ve sistemik yan etkiler gözlenmiştir (41).

Bir nükleozid analogu olan Gemsitabin'in lipozomal nanopartiküllerle kullanıldığı formu birçok kanser türü için denenen bir tedavi stratejisidir. Burada lipozomal Gemsitabin serbest olana göre 45 kat düşük bir dozajla (8 mg/kg/hafta-

360 mg/kg/hafta) potent antitümör dozuna ulaşmıştır ve bu sonuç umut vericidir. Ayrıca lipozomal Gemsitabin'le lenf nodu metastazlarında anlamlı oranda düşmeler saptanmıştır (42,43). Lipozomal yolla denenen diğer bir antikemoterapotik ajan olan Mitoksantron'la prostat kanseri büyümesinde inhibisyon izlenmekle beraber serbest Mitoksantron tedavisi ile kıyaslanmamış olması bu çalışmanın handikapı olarak değerlendirilmektedir (44).

Lipozomal Doksorubisin'in radyoterapi veya düşük frekanslı ultrason kombine edilerek etkinliği artırılmaya çalışılmıştır. Bunlarda kombinasyon tedavisi ile antitümör aktivitesinde artma izlenmiştir (45).

Kemoterapotiklere ek olarak ileri evre prostat kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan bifosfonatların da lipozomlarla konjuge edilerek etkinliklerinin artırılması amaçlanmıştır. Burada hipotez serbest olarak verilen bifosfonatların tümör çevresinden tümör ilişkili makrofajların salınımına neden olması ve bu makrofajların da tümör ilişkili inflamasyona sebep olarak VEGF, EGF ve MMP-9 gibi inflamatuvar faktörlerin salınımına neden olması ve sonuçta da bu inflamatuvar sürecin tümör progresyonuna neden olması gösterilmiştir. Lipozomal formatta verilen bifosfonatların bu süreci etkilememesi ve inflamasyona neden olmayarak tümörün ilerlemesine neden olmaması hedeflenmiştir. Bu çalışmalarda da preklinik düzeyde de olursa kısmen başarılı olunmuştur (20,46).

Tartışma

Gelecekte Bizi Neler Bekliyor ?

Dünya erkek nüfusunun giderek yaşlanmasına ve endüstriyelleşme düzeyinin artmasına ikincil olarak görülme sıklığı gün geçtikçe artan prostat kanseri çok muhtemeldir ki gelecekte de önemli bir toplum sağlığı problemi olmaya devam edecektir. Günümüzde erken evre prostat kanserlerinde tedavi seçeneği olarak radikal prostatektomi çok başarılı bir yöntemken ileri evre prostat kanseri olgularında böyle net ve etkin bir seçenek bulunmaması ciddi bir handikapıdır. Mevcut medikal ve radyasyon tedavilerinin etkinliğinin çok sınırlı olduğu bu grupta nanoteknoloji ile hedefe yönlendirilecek tedaviler ileride bu hastalığı da ürologlar ve onkologlar açısından korkutucu bir durum olmaktan çıkarabilmesi olasıdır. Birçok kanser hücrelerinin olduğu gibi prostat kanseri hücrelerinin de zaafları bulunacak, sadece bu hücrelerin salgıladığı ve sahip olduğu reseptörler, antijenler vs. tespit edilecek ve bunlara yöneltilmiş nanobotların taşıdığı ilaçlar özellikle tedavide yetersiz kalınan KDPK hasta grubunda arzu edilen sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaklardır. Prostat kanserinde sadece tedavi olarak değil, çok erken tanı ve koruyucu tedavi anlamında da birçok gelişmeler yaşanabilecektir. Yine üzerinde çalışmaların hala yoğun olarak sürdürüldüğü yeşil çay özü EGKG, resveratrol ve/veya kurkumin gibi doğal ürünlerde tedavi edici form ve doz belirlenecek ve prostat kanseri daha oluşmadan yok edilecek ve çok ütopik gibi görünse de eradike edilebilme ihtimali doğabilecektir. Şu an sahip olduğumuz ama yan etkileri ve ilaç direnci nedeniyle de yeterince iyi kullanmadığımız Dozetaksel, Doksorubisin ve/veya Paklitaksel gibi kemoterapotik ilaçların nanopartikül formlarıyla ilerlemiş olgularda KDPK olgularında kür sağlama şansına sahip olabileceğiz belki de. Bütün bunlar bugün için hayal ürünü gibi görünse de sadece cep telefonlarının 2000'li yılların başından itibaren geçirdiği evrim göz önüne alındığında bütün bu bahsedilenlerin hayal ürünü olmadığı ve gerçekçi birer öngörü olduğu muhakkaktır.

Konsept: Ali Furkan Batur

Dizayn: Ali Furkan Batur

Veri Toplama veya İşleme: Ali Furkan Batur, Kerem Gencer Kutman, Mustafa Suat Bolat

Analiz veya Yorumlama: Ali Furkan Batur, Kerem Gencer Kutman, Mustafa Suat Bolat

Literatür Arama: Ali Furkan Batur, Kerem Gencer Kutman, Mustafa Suat Bolat

Yazan: Ali Furkan Batur

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Mottet N, Van den Bergh RCN, Bolla M. Prostate cancer. EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015.
2. Gommersall L, Shergill IS, Ahmed HU, et al. Nanotechnology and its relevance to the urologist. *Eur Urol* 2007;52:368-375.
3. Bilensoy E, Erdoğan N, Mungan AN. Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Tedavisinde Nanopartiküllerin Rolü. *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:61-66.
4. Rink JS, Plebanek MP, Tripathy S, et al. Update on current and potential nanoparticle cancer therapies. *Curr Opin Oncol* 2013;25:646-651.
5. Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med.* 2012;63:185-198.
6. Ranganathan R, Madanmohan S, Kesavan A, et al. Nanomedicine: towards development of patient-friendly drug-delivery systems for oncological applications. *Int J Nanomed* 2012; 7:1043-1060.
7. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm* 2008;5:505-515.
8. Doane TL, Burda C. The unique role of nanoparticles in nanomedicine: imaging, drug delivery and therapy. *Chem Soc Rev* 2012;41:2885-2911.
9. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano* 2009;3:16-20.
10. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:771-782.
11. Getzenberg RH, Partin AW, Chapter 14 Prostate cancer tumor Markers , in Campbell Walsh Urology 10th edition Uro-Oncology, New York:Elsevier Saunders, 2015.
12. Schulke N, Varlamova OA, Donovan GP, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12590-12595.
13. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:528-539.
14. Sanna V, Siddiqui IA, Sechi M, Mukhtar H. Nanoformulation of natural products for prevention and therapy of prostate cancer. *Cancer Lett* 2013;334:142-151.
15. Fujiki H, Suganuma M. Green tea: an effective synergist with anticancer drugs for tertiary cancer prevention. *Cancer Lett* 2012;324:119-125.
16. Connors SK, Chornokur G, Kumar NB. New insights into the mechanisms of green tea catechins in the chemoprevention of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2012;64:4-22.
17. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, et al. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999; 59:2115-2120.

18. Siddiqui IA, Adhami VM, Bharali DJ, et al. Introducing nanochemoprevention as a novel approach for cancer control: proof of principle with green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res* 2009; 69:1712-1716.
19. Maresca KP, Hillier SM, Femia FJ, et al. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer. *J Med Chem* 2009;52:347-357.
20. Johnson JJ, Nihal M, Siddiqui IA, et al. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:1169-1176.
21. Athar M, Back JH, Kopelovich L, et al. Multiple molecular targets of resveratrol: anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys* 2009;486:95-102.
22. Aggarwal BB. Prostate cancer and curcumin: add spice to your life. *Cancer Biol Ther* 2008;7:1436-1440.
23. Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, et al. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr* 2010;5:61-74.
24. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1894-1900.
25. Narayanan NK, Nargi D, Randolph C, et al. Liposome encapsulation of curcumin an resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. *Int J Cancer*. 2009;125:1-8.
26. Thangapazham RL, Puri A, Tele S, et al. Evaluation of a nanotechnology-based carrier for delivery of curcumin in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2008;32:1119-1123.
27. Yallapu MM, Dobberpuhl MR, Maher DM, et al. Design of curcumin loaded cellulose nanoparticles for prostate cancer. *Curr Drug Metab* 2012;13:120-128.
28. Kroon J, Metselaar JM, Storm G, et al. Liposomal nanomedicines in the treatment of prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40:578-584.
29. Shi J, Xiao Z, Kamaly N, et al. Self-assembled targeted nanoparticles: evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res* 2011;44:1123-1134.
30. Syed DN, Khan N, Afaq F, et al. Chemoprevention of prostate cancer through dietary agents: progress and promise. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2193-2203.
31. Johnson JJ, Bailey HH, Mukhtar H. Green tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: a translational perspective. *Phytomedicine* 2010;17:3-13.
32. Thomas F, Patel S, Holly JM, et al. Dihydrotestosterone sensitises LNCaP cells to death induced by epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) or an IGF-I receptor inhibitor. *Prostate* 2009;69:219-224.
33. Adhami VM, Malik A, Zaman N, et al. Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13:1611-1619.
34. Hastak K, Agarwal MK, Mukhtar H, Agarwal ML. Ablation of either p21 or bax prevents p53- dependent apoptosis induced by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *FASEB J* 2005;19:789-791.
35. Flaherty KT, Malkowicz SB, Vaughn DJ. Phase I study of weekly liposomeencapsulated doxorubicin in patients with advanced, androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:136-9.
36. Harris KA, Harney E, Small EJ. Liposomal doxorubicin for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:37-41.
37. Kouroussis C, Androulakis N, Vamvakas L, et al. Phase I study of weekly docetaxel and liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumors. *Oncology* 2005;69:202-207.
38. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
39. Sahoo SK, Ma W, Labhasetwar V. Efficacy of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles in a murine model of prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;112:335-340.
40. Goldstein D, Gofrit O, Nyska A, et al. Anti-HER2 cationic immunoemulsion as a potential targeted drug delivery system for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:269-275.
41. Bode C, Trojan L, Weiss C, et al. Paclitaxel encapsulated in cationic liposomes: a new option for neovascular targeting for the treatment of prostate cancer. *Oncol Rep* 2009;22:321-326.
42. Jantscheff P, Esser N, Graeser R, et al. Liposomal gemcitabine (GemLip)-efficient drug against hormone-refractory Du145 and PC-3 prostate cancer xenografts. *Prostate* 2009;69:1151-1163.
43. Jantscheff P, Ziroli V, Esser N, et al. Antimetastatic effects of liposomal gemcitabine in a human orthotopic LNCaP prostate cancer xenograft model. *Clin Exp Metastasis* 2009;26(8):981-992.
44. Pinto AC, Moreira JN, Simoes S. Liposomal imatinib-mitoxantrone combination: formulation development and therapeutic evaluation in an animal model of prostate cancer. *Prostate* 2011;71:81-90.
45. Hagtvet E, Roe K, Olsen DR. Liposomal doxorubicin improves radiotherapy response in hypoxic prostate cancer xenografts. *Radiat Oncol* 2011;6:135.
46. Shankar S, Siddiqui I, Srivastava RK. Molecular mechanisms of resveratrol (3,4,5-trihydroxytrans- stilbene) and its interaction with TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in androgen-insensitive prostate cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2007;304:273-285.



Aktif İzlem-Tedavi Kararını Etkileyen Faktörler: 3M: "Marker", "Mapping", "MRI"

Active Surveillance-Factors Affecting the Treatment Decision: 3M: "Marker", "Mapping", "MRI"

Dr. Ender Özden¹, Dr. Mehmet Necmettin Mercimek²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Aktif İzlem (AI) düşük riskli prostat kanserli hastalarda radikal tedaviye alternatif bir yöntemdir. AI özenle seçilmiş hastalarda önemli bir role sahiptir. Ancak düşük riskli hastalıkla klinik olarak önemli prostat kanserinin ayırımı en büyük sorundur. Prostat biyopsi teknikleri, görüntüleme ve tümör belirteçlerindeki gelişmeler ile prostat kanserinin daha doğru evrelendirilmesi sağlanmış olmasına rağmen hala standart bir yöntem mevcut değildir. Bu derlemede prostat kanserli AI hastalarında tedavi kararını etkileyebilen yeni gelişmeler incelenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, aktif izlem, manyetik rezonans görüntüleme, belirteç

Summary

Active Surveillance (AS) is an alternative modality to radical treatment in patients with low-risk prostate cancer. There is a considerable role for AS in carefully selected patients. However the differentiation of clinically important prostate cancer from low risk disease is a major problem. Although more accurate grading was provided with the developments in prostate biopsy techniques, imaging and tumor markers still there is no standard method. This review was aimed to evaluate new developments that might affect the treatment decision in AS patients with prostate cancer.

Key Words: Prostate cancer, active surveillance, magnetic resonance imaging, marker

Giriş

Prostat kanserinde (PCa) erken teşhisin amacı tedavi edilebilir aşamada hastalığı tespit etmektir. Parmakla Rektal Muayene'de (PRM) şüpheli bulgular ve/veya yükselmiş Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerleri prostat kanseri varlığını saptamak için prostat biyopsi endikasyonlarıdır (1).

1989 yılında Hodge ve ark. transrektal ultrasound eşliğinde sistematik sextant prostat biyopsisini tanımlamışlardır ve yıllarca bu protokol prostat kanseri saptamada standart yöntem olarak kullanılmıştır. Ancak, Sextant prostat biyopsi protokolünün kabul edilemeyecek düzeyde yüksek yanlış-negatif sonuçları nedeni ile genişletilmiş prostat biyopsi protokolü tanımlanmıştır (2,3). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzları genişletilmiş protokolü sextant biyopsiye ek olarak lateral periferel zondan en az 4 kor daha biyopsi alınması hem de PRM ve görüntülenme yöntemleri ile tespit edilen odaklardan ek biyopsilerin alınması olarak tanımlanmıştır. Tanımlanmış olan genişletilmiş prostat biyopsi yöntemi komplikasyon oranını arttırmadan prostat kanseri tespit oranını arttırmıştır (4).

NCCN prostat kanserli hastaları tedavi öncesi serum PSA değeri, biyopsi Gleason skoru ve klinik evrelerine göre prognostik risk gruplarına ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre, çok düşük riskli grup; Gleason skoru ≤ 6 , T1c hastalık, PSA < 10 , < 3 pozitif biyopsi kuru, herhangi bir biyopsi korunda ≤ 50 ve PSA dansitesi $< 0,15$ ng/ml/g. Düşük riskli grup; evre T1-T2a hastalık, Gleason skoru ≤ 6 , PSA < 10 . Orta riskli grup; T1b/T2c hastalık veya Gleason skoru 7 veya PSA 10-20. Yüksek riskli grup; evre T3a veya Gleason skoru 8-10 veya PSA > 20 ve çok yüksek riskli grup ; T3b ve T4 hastalık olarak tanımlanmıştır. Tedavi kararı hastanın tanı anındaki risk grubuna, öngörülen yaşam süresine, hastanın kendi tercihlerine bağlıdır (5).

Lokalize prostat kanserinde hatta düşük riskli hastalıkta başlıca tedavi yöntemi radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda %2,3-25 oranında cerrahi sonrası önemsiz kanser tespit edildiği rapor edilmiştir. Bundan dolayı gereksiz tedavi (overtreatment) düşük riskli lokalize prostat kanseri için büyük bir sorun olduğu ifade edilmektedir (6,7). Özellikle PIVOT çalışmasında bu konu vurgulanmış, radikal prostatektominin izlem ile karşılaştırıldığında genel ve hastalık spesifik sağ kalımı belirgin olarak attırmadığı ifade edilmiştir (8).

Aktif İzlem (AI) düşük riskli prostat kanserli hastalarda radikal tedaviye alternatif bir yöntemdir. AI yapılan hastaların takibinde en büyük zorluk ne zaman kesin tedaviye karar verileceği ve ne zaman hastanın takibine devam edileceğidir. Tedavinin ne şekilde devam edeceğini etkileyen başlıca nedenler; Gleason skor progresyonu, yükselen PSA (artan PSA velositesi) ve hastanın anksiyetesidir. Gleason skor progresyonu daha az tartışma konusudur, takip eden biyopsilerde gleason skorunun ≥ 7 olması kesin tedaviye yönelmek için yol göstericidir. PSA kinetikleri (PSA doubling time ve PSA velositesi) ise hastalığın ilerlemesini belirlemede daha az yararlıdır. Önceden cut-off değeri ≤ 2 yıl ile ≤ 4 yıl arasında değişen PSA "doubling time" aktif tedavi kararı için bir kriterdir. Ancak bir çalışmada bu kriterleri karşılayan 290 aktif izlem hastasının ortalama 3 yıllık takiplerinde hastaların %35'inde patolojik progresyon tespit edildiği bildirilmiş ve PSA kinetiklerinin hastalığın progresyonunu öngörmeye güvenilir olmadığı ifade edilmiştir (9). Ayrıca, aktif izlem sırasında hastaların takibinde diğer bir zorluk da yükselen PSA değerlerine rağmen sürekli biyopsilerin negatif çıkmasıdır. Standart transrektal biyopsi sırasında kolayca örneklenemeyen daha anterior yerleşimli tümörlerin tespitinde MRI kullanımının yararlı olabileceğini öneren artan kanıtlar olduğu bildirilmiştir (10,11).

Aktif İzlem ve Markerlar

Üriner Markerlar

Prostat kanser antijeni 3 (PCA 3) aktif izlem için potansiyel bir kriter olarak araştırılmaktadır. PCA 3 kodlanmayan RNA ekspresyon eden bir genidir. PCA 3 sadece prostat dokusunda ekspresyon edilir ve prostat kanserinde ekspresyonu aşırı derecede arttığı ifade edilmiştir. Ploussard ve ark. radikal prostatektomi yapılan 106 hastada PCA 3'ün performansını retrospektif olarak test etmişlerdir. PCA 3 skorunun tümör volümü ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. $\geq 0,5$ cm kanser ve belirgin prostat kanseri olma riski PCA 3 skoru ≥ 25 olan erkeklerde PCA 3 skoru < 25 olanlara göre 3 kat arttığını tespit etmişlerdir (12).

Tosoian ve ark. John Hopkins aktif izlem programında 294 hastada PCA 3 skorlarının değerini araştırmışlar. Ortalama PCA 3 skorlarının stabil hastalar ile biyopside progresyon gösteren hastalar da fark olmadığını belirtmişlerdir (13).

Lin ve ark. 387 hastanın dahil edildiği bir çalışmada PRM sonrası PCA 3 ve TMPRSS2: ERG'nin (prostat kanseri tanısı ile ilgili gen füzyonu) değerini araştırmışlar. PCA 3 ve TMPRSS2: ERG'nin medyan değerinin biyopsideki pozitif kor sayısı ve Gleason skorun arttıkça yükseldiğini tespit etmişlerdir (14).

Serum Markerları

Serumda PSA'nın serbest ve bağlı formları hem de farklı PSA protein izoformları bulunur. Tosoian ve ark. aktif izlemde takip ettikleri hastaların yıllık biyopsi sonuçlarındaki olumsuz sonuçların (Gleason ≥ 7 , 3 veya daha fazla pozitif kor, $> 50\%$ tutulum) PSA izoformları ile olan ilişkisini 167 hastada retrospektif olarak incelemişler. Biyopsi sonrası hastaların tekrardan sınıflandırılmasının free PSA'nın total PSA'ya oranı (tPSA; %fPSA), (-2) proPSA'nın fPSA ya oranı (%(-2)proPSA), (-2)proPSA'nın %fPSA'ya oranı ve prostat sağlık indexinin (Prostat Health Index, phi; $[-2]proPSA$ pg/ml)/(fPSA ng/ml) \times [tPSA mg/ml] $[0.5]$) bazal ve longitudinal ölçüm oranları ile ilişkili olduğu tespit etmişlerdir. Ortalama baseline Phi tekrar sınıflandırılma yapılanlarda yapılmayanlara

göre sırası ile 37,5 (SD: 18,2), 28 (SD: 10,07) ($p=0,0002$) olarak hesaplamışlardır (15).

Makarov ve ark. PSA isoformlarını hem serumda hem de kanserli prostat dokusunda ve komşu dokularda kantitatif immünohistokimyasal yöntemler kullanarak değerlendirmişler. Aktif izlem altında takip edilen 71 hastanın sonuçları tekrar biyopsilerde saptanan olumsuz sonuçlar (Gleason ≥ 7 , 3 veya daha fazla pozitif kor, $> 50\%$ tutulum) açısından analiz edilmiş. Tekrar biyopsilerde progresyon tespit edilen hastalarda tanıda $[-2]proPSA2$ 'nin %fPSA ya oranının yüksek olduğu tespit edilmiş. $[-5/-7]proPSA$ progresyon gösteren grupta dokularda daha yoğun boyanmış. $[-2]proPSA$ 'nın %fPSA ya ortalama oranı tekrar biyopside progresyon göstermeyenlerde progresyon tespit edilenlere göre sırasıyla 0,65 (SD: 0,36), 0,87 (SD: 0,44) ($p=0,02$) olduğu tespit edilmiş (16).

Aktif izlemdeki hastalarda fPSA'nın öneminin değerlendirildiği çalışmalarda ise; Van ve ark. 326 aktif izlem hastanın değerlendirildiği multivaryant analizinde T evresi ve %fPSA'nın aktif izlemdeki hastalarda radikal tedaviye geçiş için belirgin belirleyiciler olduğunu tespit etmişlerdir (17). Khan ve ark. 67 aktif izlem hastanın değerlendirildiği çalışmalarında tanıda tPSA ve prostat volümüne ek olarak %fPSA kullanımının re-biyopsilerdeki olumsuz sonuçları öngörmeye etkili olduğunu belirtmişlerdir. Kombine değişkenlerin tanısız doğruluğu %75 ile %84 arasında değiştiğini, ROC eğrisi altında kalan alanın ise 0,83 olduğunu belirtmişlerdir (18).

Aktif izlemdeki hastaların sonuçlarını öngörmeye fPSA ve PSA izoformları klinik parametrelerle eklenmesi ile yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Aktif izlem için uygun hastalar ile uygun olmayan hastaların sonuçlarının çakışması nedeniyle bu kriterleri hastaların seçimi ve tedavi kararında tek başına kullanılmasının zor olduğu ifade edilmektedir.

Aktif İzlemede Yeni Yöntemler

Transperineal Template-Guided Mapping Biyopsi (TTMB)

Prostat biyopsi tekniklerindeki çeşitli modifikasyonlar kanser tespitinde doğruluk oranlarını arttırmıştır. Bittner ve ark. yaptıkları bir çalışmada TTMB ile prostattaki kanserin lokalizasyonun daha iyi belirlenebileceği ifade edilmiştir. Ayrıca TRUS-biyopsi ile TTMB karşılaştırıldığında prostat dokusundaki kanserin yaklaşık %24'ünün TRUS-biyopsi ile tespit edilemediği ve %18'inin ise daha düşük gleason skoru ile tespit edildiği belirtilmiştir (19). TTMB ile radikal prostatektomi spesmenlerinin klinik ve patolojik olarak karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise TTMB korlarının %72'sinin RP spesmeni ile aynı grade de olduğu ve TTMB'nin kanserin lateralitesini %80 oranında doğru tahmin ettiği tespit edilmiştir (20). Bu çalışmalarda TTMB ile TRUS-biyopsiye göre prostat kanserinin özelliklerini tespit etmede daha doğru sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir. TRUS-biyopsi ile prostat kanseri tespit oranı %20-40 iken TTMB ile ilk biyopside yaklaşık %74, ilk biyopsi negatif olan hastalarda ise %68 olarak belirtilmektedir. Ayrıca TRUS-biyopsi ile prostat kanseri tanısı konulan hastalarda evre ve grade artması %20-50 oranında belirtilirken bu oran TTMB de %8-10 olarak tespit edilmiştir (21). Bu bilgiler ışığında aktif izlem hastalarında daha doğru tanı konulması ve ileri evre hastalığın ayırt edilebilmesi TTMB ile arttığı söylenebilir.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRI)
Manyetik Rezonans'taki (MR) son dönemlerdeki gelişmelerle

birlikte prostatın MR ile görüntülenmesi daha önceki tekniklere göre belirgin farklılık göstermiştir. Bu gelişme prostat MR protokolüne difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı görüntülemenin (perfüzyon) eklenmesiyle elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme dokudaki hücre yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan güçlü bir klinik araçtır. Prostat kanserinde su moleküllerinin hareketini sınırlayan hücresel yoğunluk kanserli dokuda fazladır. Bu nedenle prostat kanserli hastalarda lezyon genellikle difüzyon haritalarında koyu görülürken normal dokular parlak görünür (22,23). Dinamik kontrastlı MR görüntüleme ise prostatın kan akımının değerlendirilmesini sağlayan önemli bir araçtır. Ayrıca prostat kanserinin tespiti ve evrelendirilmesinde önemli bilgiler elde edilmesini sağlar (24). İster difüzyon MR olsun isterse de dinamik kontrastlı MR olsun her yöntemin kendine göre etkin ve zayıf olduğu yönler vardır. Prostat görüntülemesinde doğruluğu arttırmak için bu iki yöntem kombine edilmiştir. Böylece prostatın T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerinin fonksiyonel MR (difüzyon ağırlıklı, dinamik kontrast ağırlıklı) görüntüleri ile birleştirilmesi sonucu Mp-MRI elde edilmiştir (25). Prostatın MR ile görüntülenmesi sırasında kullanılan bir diğer araçta endorektal koildir. Endorektal koil prostat kapsülü hakkında ayrıntılı bilgi elde edilmesini sağlarken intraprostatik lezyonlarda ek katkı sağlamadığı ifade edilmektedir. Hasta konforunu bozması ve işlem süresini uzatması nedeniyle de prostatın MR ile görüntülenmesinde rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (26).

Mp-MRI ile elde edilen T2, difüzyon ve dinamik kontrastlı görüntüleri ortak bir yorum yapılmasını sağlamak amacı ile California üniversitesi (UCLA) skorumu sitemini tanımlamış olsa da 2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) tarafından PI-RADS (Prostate imaging, reporting, and data system) skorumu tanımlamıştır. Bu skorumu sisteminde T2, difüzyon ve dinamik tekniklerle elde edilen görüntülerde tespit edilen lezyonun özelliklerine göre 1'den 5'e kadar skor verilmekte ve ortama skora göre lezyonun nihai skor hesaplanmaktadır. Skor arttıkça şüpheli lezyonun malign olabilme özelliğinin arttığı ifade edilmektedir (26).

Aktif izlem için uygun olabilecek hastaların prostat MRI bulguları ile radikal prostatektomi sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Lee ve ark. 188 hastanın dahil edildiği radikal prostatektomi sonuçları ile 3 tesla difüzyon MR'daki maksimal lezyon çapını retrospektif olarak karşılaştırmışlar. Yetmiş iki hastada MR'da lezyon tespit edilmemiş, 43 hastada <1 cm, 73 hastada >1cm lezyon tespit edilmiş. >1 cm büyük lezyon tespit edilen grupta diğer gruba göre (lezyon tespit edilmeyen ve <1 cm lezyon olanlar) gleason skor >6 (%39 vs. %20; p=0,007) ve artmış tümör hacmi (ort. 1,09 vs. 0,73 ml) ile ilişkili olduğu bulunmuş (27). Ayrıca diğer bir çalışmada 133 hasta preoperatif 3-T mp-MR ile analiz edilmiş. Yüz yirmi altı hastada (%95) lezyon MR'da tespit edilmiş. Patolojik önemsiz hastalık; tümör hacmi <0,5 ml, Gleason pater 4'ün, ekstrakapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonunun olmadığı hastalık olarak tanımlanırsa, MR'ın patolojik önemsiz hastalığı tahmin etmede %93 sensitivite, %57 pozitif prediktif değer ve %92 genel doğruluk gösterdiği ve Epstein, d'Amico ve prostat kanseri risk değerlendirme kriterlerine göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (28).

Aktif izlem hastalarının tekrar biyopsi bulguları ile MRI bulgularının karşılaştırıldığı çalışmalarda ise; Vargas ve ark. aktif izlemde olan 388 hastaya re-biopsi (12 kor) yapmadan önce 1,5 veya 3 T MRI planlamışlar. MR'daki tümör şüphesi olan odaklar üç radyolog tarafından ayrı ayrı 5 puan üzerinden değerlendirilmiş. Düşük şüpheli skorların (skor 1-2) re-biopsideki tümör upgradi açısından yüksek negatif prediktif değer (%96-100) ve yüksek spesifite (%95-100) gösterdiğini tespit etmişler ve bu hastalarda biyopsiden güvenle kaçınılabileceğini ifade etmişlerdir. Biyopside tespit edilen tümör upgradi için ise pozitif prediktif değer (%21-26) ve sensitivitenin (%6-32) düşük olduğu bulunmuş. Fakat diğer bir taraftan MR görüntülerindeki yüksek şüpheli odakların re-biopsideki tümör "upgrade"i açısından yüksek sensitivite (%87-90) göstermesine rağmen spesifitesinin göreceli olarak düşük (%22-37) olduğunu belirtmişlerdir (29).

Başka bir çalışmada Mp-MR'da şüpheli lezyon olmamasının klinik açıdan önemli kanser açısından %95'ten fazla negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (30). Böylece MR negatif olan ve düşük riskli hastalara aktif izlem ile takip önerilebileceği ifade edilmiştir. Mp-MR'da görülebilir lezyonu olan hastalarda ise kanser progresyonunda genel bir risk atışı olduğu belirtilmiştir. Fradet ve ark. Mp-MR'da lezyon tespit edilen hastalarda kanser progresyon riskinin 3 kat arttığını ifade etmişlerdir (31).

Vasarainen ve ark. tekrar biyopsiye ek olarak 3T difüzyon ağırlıklı MR planladıkları hastaların %50'sinde şüpheli lezyon tespit edilmiş ve bu lezyonların %75'inin de difüzyon ağırlıklı MR görüntülerde malign özellik taşıdığını ifade etmişler. MR'daki tümör görünümünün hiçbir klinik parametre, re-biopsi bulguları ve aktif izlemi sonlandırma kararı ile korele olmadığını ifade etmişlerdir (32).

Özet olarak aktif izlem de mp-MR'ın değeri hakkında birçok yayın mevcut olmasına rağmen hiçbiri MR'ı tedavi endikasyonu olarak kullanmamıştır. Mevcut bilgiler ışığında mp-MR'ın aktif izlemde hasta seçimi ve takipte kullanılabileceği ve tekrar biyopsi gereksinimini önleyebileceği ifade edilmiştir.

MR-TRUSG Füzyon Prostat Biyopsisi

TRUSG ile prostat kanseri tespit edebilme oranı yaklaşık olarak %50'dir. Biyopsi kor sayısı artırılınca prostat kanseri tespit oranının artacağı ifade edilmiştir. Ancak artan kor biyopsi sayısı hastalarda komplikasyon gelişme oranını da arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca klinik olarak önemsiz prostat kanserinin aşırı tespiti ve buna bağlı olarak aşırı tedavisine yol açmaktadır. Bunun için prostatta yüksek gradeli ve klinik olarak önemli kanserin tespiti ve tedavisinin planlanması önem arz etmektedir (33).

Difüzyon ağırlıklı MR haritalarında Gleason skoru 7'nin (4+3) üstünde olan prostat kanseri düşük Gleason skorlu olanlardan ayırt edilebilmektedir (34). Bu özelliğinden dolayı MR kılavuzluğunda prostat biyopsisi tanımlanmıştır. En büyük avantajı biyopsideki toplam kor sayısını azalmış olmasına rağmen, artan maliyet ve işlem süresi nedeniyle pratik uygulamaya girememiştir (35).

MR kılavuzluğunda üç çeşit prostat biyopsisi yapılabilmektedir. Birincisi MR cihazı içerisinde hastanın yerleştirilerek (MR in-bore) hedeflenen dokudan biyopsi alınması yöntemidir. Burada işlem öncesinde, işlem sırasında ve sonrasında hedeflenen dokunun görüntülenmesi sağlanabilmektedir. Bu yöntem fazla zaman

almasi nedeniyle sistemik biyopsi yapılması için uygun bir yöntem olmadığı belirtilmektedir. Sistematik prostat biyopsi yapılmadığı için önemsiz prostat kanseri daha az sıklıkla tespit edildiği bildirilmiştir (36). Ayrıca birçok önemli kanser hedeflenen prostat dokusunun dışında geliştiğinden MR ile hedef biyopsi yapıldığında bazı kanserlerin atlanmış olabileceği endişesine yol açabileceği ifade edilmektedir (35). Kognitif füzyon ise daha önceden çekilmiş 2 boyutlu MR görüntüsüne bakılarak ultrasound yardımı ile prostattan biyopsi alınmasıdır. Tamamen ultrasoundu yapan kişiye bağlıdır ve ek eğitim ve cihaz gerektirmeyen bir yöntemdir. Bir çalışmada kognitif füzyon ve cihaz ile füzyon MR biyopsilerinin tümör tespit oranlarının benzer, her iki yöntemde kör alınan sistemik prostat biyopsilerden daha iyi olduğu bildirilmiştir (37). Üçüncü yöntem device (cihaz) füzyon görüntülemeye ise daha önceden elde edilmiş MR görüntülerini "real-time" USG ile elde edilen görüntüler ile digital rekonstrüksiyon yapan bir programla bilgisayar ekranında 3 boyutlu görüntü elde edilmesini sağlamaktadır. MR görüntüleri ile USG'den elde edilen görüntülerin birleştirilmesi sonucunda hem hedeflenen bölgeden hem de sistematik prostat biyopsisi yapılabilme olanağını sağlar. Bunlara ek olarak gerekirse aktif izlem hastalarında olduğu gibi daha önceden alınan biyopsi odaklarının kaydedilmesini sağlamaktadır (38). FDA onayı almış beş farklı firmanın MR-USG füzyon görüntüleme sağlayan cihazı mevcuttur. Bir çalışmada MR-USG füzyon görüntüleme eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin sistematik prostat biyopsisine göre prostat kanserini 3 kat daha fazla oranla tespit ettiğini belirtmişlerdir (35). Ayrıca füzyon biyopsilerin daha önceki biyopsileri negatif ve PSA artışı tespit edilen hastalarda prostat kanseri tespitini arttırdığı belirtilmiştir (39).

Sonuç

Aktif izleme takip edilen prostat kanserli hastalarda izlem veya tedavi kararını etkileyen bir çok faktör mevcuttur. Hastalığın doğru olarak evrelendirilmesi gereksiz tedaviyi önlemektedir. Ancak hala standart bir tanı yöntemi mevcut değildir. Bazı tümör belirteçleri ve multiparametrik MR'daki gelişmeler hastalığın daha doğru evrelendirilebilmesini sağlayabilir. Böylece özenle seçilmiş hastalarda aktif izlem ile gereksiz tedaviye bağlı morbidite ve mortalitede azalma sağlanabileceği düşünülmektedir.

Konsept: Ender Özden

Dizayn: Ender Özden

Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Necmettin Mercimek

Analiz veya Yorumlama: Mehmet Necmettin Mercimek

Literatür Arama: Mehmet Necmettin Mercimek

Yazarlar: Ender Özden, Mehmet Necmettin Mercimek

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
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. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003;169:125-129.
4. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010;58:851-864.
5. Wallace TJ, Torre T, Grob M, et al. Current approaches, challenges and future directions for monitoring treatment response in prostate cancer. *J Cancer* 2014;5:3-24.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
7. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:291-303.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213.
9. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-2816.
10. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010;105:1231-1236.
11. Sandler K, Patel M, Lynne C, et al. Multiparametric-MRI and Targeted Biopsies in the Management of Prostate Cancer Patients on Active Surveillance. *Front Oncol* 2015;5:4.
12. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:422-429.
13. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;183:534-538.
14. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res* 2013;19:2442-2450.
15. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1131-1136.
16. Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:7316-7321.
17. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54:1297-1305.
18. Khan MA, Carter HB, Epstein JI, et al. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol* 2003;170:2274-2278.
19. Bittner N, Merrick GS, Bennett A, et al. Diagnostic Performance of Initial Transperineal Template-guided Mapping Biopsy of the Prostate Gland. *Am J Clin Oncol* 2015;38:300-303.
20. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005;96:999-1004.
21. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. *Int J Urol* 2015;22:146-151.
22. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:323-328.
23. Lim HK, Kim JK, Kim KA, et al. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection--a multireader study. *Radiology* 2009;250:145-151.

24. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology* 2015;140847.
25. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, et al. Defining the Learning Curve for multi-parametric MRI of the prostate using MRI-TRUS fusion guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int* 2014.
26. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
27. Lee DH, Koo KC, Lee SH, et al. Tumor lesion diameter on diffusion weighted magnetic resonance imaging could help predict insignificant prostate cancer in patients eligible for active surveillance: preliminary analysis. *J Urol* 2013;190:1213-1217.
28. Turkbey B, Mani H, Aras O, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology* 2013;268:144-152.
29. Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1732-1738.
30. Somford DM, Hoeks CM, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging at inclusion in an active surveillance protocol for low-risk prostate cancer. *Invest Radiol* 2013;48:152-157.
31. Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, et al. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2010;256:176-183.
32. Vasarainen H, Lahdensuo K, Savolainen R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer patients on active surveillance one year after diagnosis and before repeat biopsy. *Scand J Urol* 2013;47:456-461.
33. Hwang SI, Lee HJ. The future perspectives in transrectal prostate ultrasound guided biopsy. *Prostate Int* 2014;2:153-160.
34. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477-494.
35. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol* 2013;189:86-91.
36. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902-909.
37. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461-469.
38. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;186:1281-1285.
39. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65:809-815.



Radikal Prostatektomi Sonrası Yükselen PSA: Yüksek Riskli Grupta Radyoterapi: Erken? Geç?

Rising PSA After Radical Prostatectomy: Radiotherapy in High Risk Group: Early? Late?

Dr. Gül Alço, Dr. Şefik İğdem

Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Radikal prostatektomi erken evre prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan tedavi modalitesidir. Patolojik değerlendirmelerinde %60 olgu yüksek risk karakterleri taşımakta ve olguların 1/3'ünde biyokimyasal nüks gelişmektedir. Postoperatif tedavi adjuvant veya kurtarma radyoterapisi olarak uygulanabilir. Adjuvan radyoterapi ile daha iyi biyokimyasal kontrol sağlandığına dair üç randomize çalışmanın uzun dönem sonuçları açıklanmıştır. Buna rağmen, radyoterapinin ne zaman kullanılması gerektiği üzerine tartışmalar devam etmektedir. Adjuvant radyoterapinin daha üstün olduğu kanıtlanmadığı sürece erken kurtarma radyoterapisinin standart tedavi kabul edilmesi önerilmektedir. Kurtarma radyoterapisi ile birlikte androjen deprivasyonunun rolü halen araştırma konusudur.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, adjuvant radyoterapi, radikal prostatektomi, erken kurtarma radyoterapisi

Summary

Radical prostatectomy is the most common initial treatment for prostate cancer. In the pathological examination 60% of the patients had high risk of pathologic features and 1/3 of the patients had biochemical recurrence. Postoperative treatment may be used as adjuvant or salvage. There are long-term results of 3 randomized studies stating that adjuvant treatment provides better biochemical control. However there continues to be an active debate regarding when radiation should be administered. As long as the superiority of immediate adjuvant radiotherapy is not proven early salvage radiotherapy should be considered. The role of androgen deprivation postprostatectomy is less well defined.

Key Words: Prostate cancer, adjuvant radiotherapy, radical prostatectomy, early salvage radiotherapy

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konan solid malignitedir ve Amerika'da erkeklerde kanser nedenli ölümlerin ikinci sıklıkta nedenidir (1). Yeni tanı konmuş ve küratif amaçlı Radikal Prostatektomi (RP) uygulanan kanserli olguların yaklaşık %60'ı yüksek risk özellikleri taşımaktadır. Kötü diferansiye hastalık, kapsül dışına taşma ve seminal vezikül tutulumu gibi organ dışı yayılım ile cerrahi sınır pozitifliği gibi yüksek risk faktörlerine sahip olguların yaklaşık 1/3'ünde RP sonrası nüks gelişmekte ve serumda prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinin artışı biyokimyasal nüks (BN) olarak adlandırılmaktadır. Bu yüksek riskli olgularda cerrahi sonrası uygulanacak radyoterapinin (RT) kür oranlarını arttırması beklenmektedir. Biyokimyasal nüks gelişimine neden olan hastalığın, prostatik yatak rezidüsüne mi yoksa pelvik lenf nodu yayılımı ya da uzak metastaza mı bağlı olduğunun bilinmesi potansiyel kür sağlayabilecek postoperatif RT uygulanması kararı için önemlidir. RP sonrası nüks hastalık gelişiminin daha çok lokal başarısızlığa ait olduğu bilinmektedir (2). Biyokimyasal nüks gelişen RP uygulanmış olgulara ait pelvik görüntüleme modalitelerini içeren çalışmalarda lokal nüks oranları %42-81 arasında bildirilmiştir (3,4,5,6). Postoperatif

adjuvant RT rasyoneli iki nedene dayandırılmaktadır: Lokal başarısızlık lenf nodu tutulumu olmayan olgularda en sık nüks nedenidir ve uzak metastaz için rezervuar oluşturabilecek persistan hastalığın tedavisi ile sistemik hastalık progresyonunu azaltmak mümkün olabilir. Radikal prostatektomi sonrası RT verilen hastalar 3 grupta incelenebilir. İlk grup adjuvant RT alacak yüksek riskli patolojik özellikler gösteren PSA'nın ölçülemez seviyede (<0,2 ng/mL) olduğu olgular, ikinci grup RP sonrası ölçülemez seviyede PSA elde edilmiş ancak takipte gecikmiş PSA yükselmesi izlenen kurtarma tedavisi adayı olgular, üçüncü grup ise RT sonrası persiste ölçülebilir PSA değeri olan kurtarma tedavisi uygulanacak olgulardır.

Prostatektomi sonrası PSA yükselmesi erken ve güvenilir bir tümör progresyon belirteçidir. Nüks gelişen olgularda kurtarma radyoterapisi ile PSA düzeylerinin radyoterapi sonrası ölçülemez düzeye gerilemesi şeklinde tanımlanan tam yanıt oranları %60 civarında elde edilebilmektedir (7,8,9,10).

Klinik pratikte radyoterapi zamanlamasına ait belirsizlik devam etmektedir. Radyoterapi RP sonrası adjuvant olarak mı, yoksa PSA yükselmesi ile erken kurtarma tedavisi olarak mı verilmelidir? Hem adjuvant hem de kurtarma RT katkısı

bilinmekle beraber bu iki tedaviyi karşılaştıran bir randomize çalışma olmadığı için hangisinin üstün olduğu halen tartışma konusudur. Geç BN izlenen olguların %50'sinde 7-8 yıl içinde ağırlı kemik metastazlarının geliştiği, bu nedenle adjuvant RT'nin özellikle 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan olgularda potansiyel başarısızlığı azaltarak yaşam kalitesini arttıracığı öne sürülmektedir (11,12).

Radikal prostatektomi sonrası, yarılanma ömrü 2,2 gün olan PSA belirteci serum düzeyinin 30-40 gün içinde, ölçülemez seviyelere düşmesi beklenir. Bu gerçekleşmezse RP sonrası geride tümör veya sağlam prostat dokusu kaldığı ya da uzak mikro-veya makrometastatik hastalık bulunduğu varsayılır. Günümüzde ultrasensitif PSA ölçümü ile serum değerleri 0,008 ng/ml gibi düşük değerlerde bile rekürrent prostat kanseri saptanabilmekte ve olgular erken kurtarma tedavileri için izlem sırasında değerlendirilebilmektedir. Uzak metastaz varlığı konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle gösterilemeyen olgularda kolin veya PSMA PET yöntemleri tanı koymada daha başarılı olabilmektedir (13,14).

Patolojik lokal ileri prostat kanserinde adjuvant RT'nin rolünü araştıran üç büyük randomize çalışma mevcuttur: Southwest Oncology Group (SWOG) 8794, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911, ve The German Cancer Society (ARO 96-02) çalışmaları (15,16,17). Bu üç çalışmada adjuvant RT ile lokal kontrol ve biyokimyasal nüksüz sağkalımda anlamlı iyileşme bildirilmiş, SWOG 8794 çalışmasında ek olarak metastazsız ve genel sağkalımda iyileşme ve androjen deprivasyon tedavisi ihtiyacında azalma saptanmıştır (15). Bu çalışmaların hepsi ultrasensitif PSA ölçümleri öncesi dönemde yapılmış, günümüzde PSA yükselmesinin daha erken saptanması ile bu tedavilerden elde edilen yararın artması beklenmektedir.

Sonlanım noktaları ve hasta seçim kriterleri farklı olan bu çalışmaların dizaynlarına ait eleştiriler mevcuttur. SWOG 8794 randomize çalışmasına 1988-1997 yılları arasında pT2+N0M0 veya pT3N0M0 425 olgu dahil edilmiş, radyoterapi koluna adjuvant 60-64 Gy radyoterapi konvansiyonel teknikle verilmiş veya olgular gözlem koluna alınmıştır (15). Ölçülemez PSA değeri saptanması çalışmaya kabul kriteri olarak belirlenmediği için randomizasyon sırasında her iki kolda da 1/3 olgu PSA değeri >0,2 ng/ml düzeyde çalışmaya katılmıştır. Ayrıca çalışma protokolüne göre gözlem koluna kurtarma radyoterapisi zorunluluğu belirtilmediği için kurtarma radyoterapisi sırasındaki ortalama PSA değeri 1 ng/ml, günümüz standartları için geç kurtarma tedavisi olarak kabul görmektedir. Yaklaşık 13 yıllık ortalama takip süresinde adjuvant RT ile metastazsız (p=0,016) ve genel sağkalımda (p=0,023) anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Adjuvant RT ile tüm alt gruplarda (Gleason 2-6'ya karşı 7-10, pT3a veya pozitif cerrahi sınır veya seminal vezikül invazyonu) metastazsız sağkalım için fayda gösterilmiştir. Bu çalışmada rektal ve üriner toksisite ve üretral striktür oranları radyoterapi kolunda görece fazla olarak bildirilmekle beraber, genel yan etki oranları her iki kolda da oldukça düşüktür.

EORTC 22911 randomize çalışmasının ortalama 10,6 yıllık sonuçları 2012 yılında yayımlanmış, çalışma 1005 hasta sayısı ile bu konudaki en büyük çalışmadır (16). 1992-2001 yılları arasında çalışmaya alınan olgular RP sonrası 16. haftada prostat yatağına 60Gy postoperatif radyoterapi veya gözlem (PSA>0,2 mg/L en az iki hafta ara ölçümle konfirme edilecek şekilde tanımlanan

biyokimyasal progresyona kadar) kollarına ayrılmışlardır. Bu çalışmada 301 olguda (%30 olgu, 157 gözlem kolu, 144 RT kolunda) randomizasyon sırasında PSA değeri 0,2 ng/ml'nin üzerindedir. Kurtarma RT sırasındaki PSA değeri ortalama 1,7 ng/ml'dir. Gözlem kolunda kurtarma RT önerilmesine rağmen yalnızca 113 olgu (%51) tedavi başarısızlığında kurtarma RT almış, bunların %45'ine klinik kanıtlı lokal-bölgesel nükste geç kurtarma RT uygulanmıştır. Bu çalışmanın son güncel sonuçlarına göre adjuvant RT 10 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı (p<0,001) arttırmış ancak 10 yıllık klinik progresyonsuz sağkalım (p=0,054), sistemik progresyonsuz (p>0,1) ve genel sağkalım oranları (p>0,1) arasında fark saptanmamıştır.

ARO 96-02 randomize çalışmasına 338 organa sınırlı olmayan (pT3abc) prostat kanserli olgu dahil edilmiş, olgular RP 12 hafta sonrası adjuvant RT veya gözlem kollarına randomize edilmiştir (17). Persiste yüksek PSA'sı olan 78 olgu çalışma sonunda istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım (biyokimyasal nüks, klinik nüks veya prostat kanserine bağlı ölüm) olup 10 yıllık sonuçlar 2014 yılında yayımlanmıştır. Progresyonsuz Sağkalım (PS) adjuvant RT kolunda üstün (%56'ya %35, p<0,0001) bulunmuştur. Gözlem kolunda PS, pT3b olgularda %28, R1 rezeksiyon yapılmış olgularda ise %27'ye düşmektedir. Adjuvant RT metastazsız ve genel sağkalıma katkı sağlamamakla birlikte, yalnızca 1 olguda grad 3 yan etki bildirilmiş ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır.

Biyokimyasal kontrol ile düşük PSA değerleri arasında neredeyse doğrusal bir ilişki vardır. Stephenson ve ark. RP sonrası RT başlanırken <0,5 ng/ml, 0,51-1,0 ng/ml, 1,01-1,5 ng/ml, ve >1,5 ng/ml PSA değerleri olan olguların 5 yıllık biyokimyasal kontrol oranlarını sırasıyla %48, %40, %28 ve %18 bulmuştur (18). Bu çalışmada ayrıca kurtarma RT'sinin Gleason skor, cerrahi sınır durumu ve PSA ikilenme zamanı gözönüne alınmadan verilmesi gerekliliği belirtilmektedir. Ost ve ark.'nın çalışmasında da benzer PSA ve biyokimyasal kontrol elde edilme ilişkisi saptanması üzerine çalışmacılar kurtarma RT'sine PSA 0,5 ng/ml altında değerlerde başlanması gerekliliğini bildirmişlerdir (19). Buna ek olarak Siegmann ve ark.'nın retrospektif erken kurtarma radyoterapisine alınan olgularda daha düşük PSA değerlerinde kurtarma tedavisine başlanan alt grubun 2 yıllık biyokimyasal kontrol oranı %83 olarak bildirilmiş ve daha iyi sonuç alındığı vurgulanmıştır (20).

Randomize çalışmaların sonuçları açıklanması üzerine tedavi standardizasyonu sağlamak amacıyla Amerika (AUA/ASTRO) tedavi kılavuzu yayımlanmış, görüntüleme ve RT tekniklerindeki gelişmeler ile yan etki oranlarının azaltılması hedeflenmiştir (21). Ancak halen tartışması süren konular RT zamanlaması, dozu, tedavi sahalarının genişliği (prostatik yatak ya da tüm pelvis) ile hangi olgulara hormonoterapi eklenmesi gerekliliğidir. Randomize çalışmalara ait RT dozları 60-66Gy arasında değişirken MRC-RT 01 çalışmasında dozun 74Gy'e yükseltilmesi metastazsız ve genel sağkalımda bir katkı getirmemiştir (22). Ortalama PSA değeri 0,5 ng/ml olan kurtarma tedavisi aday olgularda nanopartikül MR sonucu pelvik nodal metastaz saptanma oranı %23 bulunmuştur (23). Primer sonlanım noktası biyokimyasal nüksüz sağkalım olan ve hastaları yalnızca prostatik yatak RT, prostatik yatak RT+4-6ay HT veya pelvik LN+prostatik yatak+4-6 ay HT kollarına ayıran ve 1764 hastayı inceleyen RTOG-0534 çalışması sonuçları beklenmektedir.

RTOG 96-01 çalışmasının 2011 yılında açıklanan ortanca 7,1 yıllık takip sonuçlarında, kurtarma RT'sine bicalutamide 150 mg monoterapisinin 2 yıl süreyle eklenmesi ile PSA progresyonsuz sağkalımda iyileşme ve metastatik hastalık insidansında azalma bildirilmiştir (24).

Devam eden 4 büyük prospektif randomize çalışma-Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination After Local Surgery (RADICALS), Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES), GETUG-17, and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22043-30031 erken kurtarma radyoterapisi ± HT ile adjuvant RT karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları beklenirken; retrospektif olarak adjuvant ve erken kurtarma RT karşılaştıran çalışmaların havuzlanmış analizinde benzer biyokimyasal kontrol oranları bildirilmiştir (25). Günümüzde ortak kabul gören yaklaşım prostatik yatağa 66Gy 33 fraksiyonda erken kurtarma radyoterapisidir. Adjuvant radyoterapiden fayda görecektir net alt grup henüz tayin edilememiştir. EORTC 22911 çalışmasına göre cerrahi sınır pozitifliği de üç alt gruba ayrılabilir. Gerçek anlamda patolojik sınır pozitif olmadan patolojik incelemeye kaynaklanan yanlış pozitiflik, prostata sınırlı hastalıkta cerrahi tekniğe bağlı iatrojenik pozitiflik ve gerçek ekstraprostatik yayılım ile birlikte olan cerrahi pozitiflik. Bu çok merkezli çalışmanın santral patoloji revizyonu sonucunda cerrahi sınır pozitifliği bakımından ilk değerlendirme ile santral değerlendirme arasındaki uyum %70 bulunmuştur. Adjuvant RT uygulamasının ekstraprostatik yayımlı cerrahi sınır pozitifliği olan grupta daha rasyonel olabileceği, diğer iki grupta erken kurtarma radyoterapisi için beklenebileceği görüşü de kabul görmektedir. Ulusal tedavi önerilerini Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) bilgilerine göre inceleyen Mahal ve ark. (SWOG 87-94 çalışması 2009 yılındaki güncellenmiş sağkalım yararı bilinmesine rağmen) kötü patolojik faktörlere sahip olgulara bile adjuvant radyoterapi önerilmesi konusunda üroonkoloji hekimlerinin çok ikna olmadığını ve adjuvant RT en fazla yarar görecektir grubun belirlenmesi için daha olgun kanıtların beklendiğini saptamıştır (26). Erken kurtarma radyoterapisi ile birlikte hormon kullanımı da cesaretlendirilmektedir. Bu konuda yürüyen çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Sonuç

RP sonrası lokal risk açısından yüksek risk kriterleri taşıyan olgularda adjuvan radyoterapi önerilmelidir. Multidisipliner ekip tarafından takip kararı alınırsa kurtarma radyoterapisine PSA yükselmesinin saptandığı en erken dönemde başlanmalıdır. Postoperatif radyoterapi ile androjen supresyonunun beraber kullanılması hakkında çalışmalar devam etmektedir.

Konsept: Şefik İğdem, Gül Alço

Dizayn: Şefik İğdem, Gül Alço

Veri Toplama veya İşleme: Şefik İğdem, Gül Alço

Analiz veya Yorumlama: Şefik İğdem, Gül Alço

Literatür Arama: Şefik İğdem, Gül Alço

Yazan: Gül Alço

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E, Cancer Statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. SWOG 8794. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25:2225-2229.
3. Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK, et al. Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1990;144:921-926.
4. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001;219:432-9.
5. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;94:987-996.
6. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:379-385.
7. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-1332.
8. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
9. Stephenson AJ, Slawin KM. The value of radiotherapy in treating recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Clin Pract Urol* 2004;1:90-96.
10. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:483-489.
11. Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
12. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-439.
13. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1415-1419.
14. Mease RC, Foss CA, Pomper MC. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13:951-962.
15. 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 follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-962.
16. 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;380:2018-2026.
17. Wiegel T, Bartkowiak D, Böttke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-250.
18. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
19. Ost P, De Troyer B, Fonteyne V, et al. A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1316-1322.

20. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol* 2011;187:467-472.
21. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441-449.
22. Dearlaney DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose Conformal Radiotherapy for Localised Prostate Cancer: Long-term Overall Survival Results From the MRC RT01 Randomised Controlled Trial. *Eur J of Cancer* 2011;47:11-12.
23. Ross RW, Zietmann AL, Xie W, et al. Lymphotropic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging (LNMRI) identifies occult lymph node metastases in prostate cancer patients prior to salvage radiation therapy. *Clin Imaging* 2009;33:301-305.
24. Shipley WU, Hunt D, Lukka HR, et al. Initial Report of RTOG 9601: A phase III trial in prostate cancer: Anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) improves freedom from progression and reduces the incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3, N0 disease, and elevated PSA levels. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 7; abstr 1).
25. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1034-1043.
26. Mahal BA, Hoffman KE, Efsthathiou JA, et al. National Trends in the Recommendation of Radiotherapy After Prostatectomy for Prostate Cancer Before and After the Reporting of a Survival Benefit in March 2009. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:e167-172.



Villous Adenoma Coexisting with Non-Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, Case Report

Kas İnvazyonu Göstermeyen İnvaziv Ürotelial Karsinomla Birlikte Görülen Mesanenin Villöz Adenomu, Olgu Sunumu

Bahar Akkaya MD¹, Gülden Tasova-Yılmaz MD¹, Hampar Akkaya MD², Mustafa Faruk Usta MD³

¹Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Antalya, Turkey

²Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Antalya, Turkey

³Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Urology, Antalya, Turkey

Summary

Occurrence of villous adenomas arising in the urinary tract is uncommon. They have been reported usually in the gastrointestinal tract. We reported a case of urinary bladder villous adenoma coexisting with urothelial carcinoma in a 72-year-old male. The patient underwent trans urethral resection because of diagnosis villous adenoma and non-muscle invasive urothelial carcinoma. Over the past twenty-nine months of follow up, the patient is alive and developed no metastasis. Patients with isolated villous adenomas in the urinary bladder have an excellent prognosis and surgical resection is curative. However, it is uncertain whether an untreated lesion might eventually develop into an adenocarcinoma. Therefore, close follow up is recommended because of the possibility that this condition might be premalignant.

Key Words: Villous adenoma, urinary bladder neoplasm, adenoma

Özet

Üriner sistemden kaynaklanan villöz adenom gelişimi nadirdir. Genellikle gastrointestinal sistemde rapor edilir. Biz 72 yaşındaki erkek hastada ortaya çıkan, ürotelial karsinomla birliktelik gösteren mesane villöz adenomu olgusunu sunduk. Hastaya mesanenin villöz adenomu ve ürotelial karsinomu tanısıyla trans üretral rezeksiyon yapılmıştı. Hasta son 29 aydır takipte olup hayattadır ve metastazı yoktur. Mesanenin izole villöz adenomuna sahip hastaların prognozu mükemmeldir, cerrahi rezeksiyon küratiftir. Bununla birlikte tedavi edilmemiş hastalardan adenokarsinom gelişip gelişmeyeceği kesin değildir.

Anahtar Kelimeler: Villöz adenoma, mesane neoplazisi, adenom

Introduction

Although villous adenomas commonly arise in the gastrointestinal tract, villous adenomas of the bladder are uncommon (1,2). There are a few cases in the literature. They should be accepted as important lesions because the malignancy potential of them is still not known. We report an additional case of a villous adenoma coexisting with non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder.

Case Report

A 72-year old patient was admitted to hospital with the complaint of non-coagulated hematuria and pain. There was no remarkable finding in physical examination. Cystoscopic examination revealed two papillary tumors in the urinary bladder. Larger one measuring 25 mm was on the dome of bladder and the other was 16 mm mass in the left wall of urinary bladder, with enhancement. Cold punch biopsy was performed at cystoscopic examination. Histopathology confirmed that the resected one tumor was a villous adenoma, and the other was non-muscle invasive

urothelial carcinoma. TUR was performed after punch biopsy. Each tumor was resected and diagnosed, respectively. Histopathology confirmed that the mass was a villous adenoma with a polypoid growth of the glandular epithelium consisting of small tubular glands, dilated cystic glands or papillary fronds lined by a columnar epithelium and including goblet cells. Intracellular and extracellular mucin was seen. Epithelial cells displayed mild nuclear atypia and nuclear pseudostratification suggestive of severe dysplasia. No invasive component was found in the villous adenoma (Figure 1). Immunohistochemical analysis of the polypoid lesion showed that the epithelial cells were diffusely positive for cytokeratin 20 (CK20), focally positive for cytokeratin 7 (CK7), carcinoembryonic antigen (CEA) and mucin 2 (MUC2). Non-muscle invasive urothelial carcinoma was identified the other side of urinary bladder (Figure 2). Based on the pathological findings, the patient was diagnosed with a rare case of villous adenoma of the bladder and non-muscle infiltrative urothelial carcinoma arising in the bladder. After BCG therapy, he has been followed by cystoscopic examination for every three months. Over the past 29 months of follow up no local recurrences were detected.

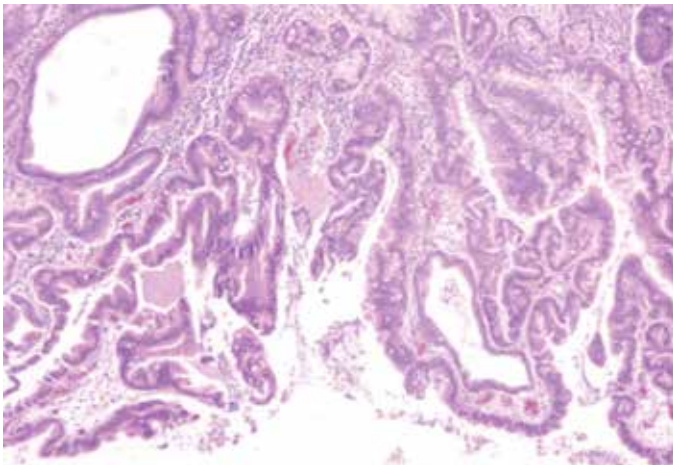


Figure 1. Papillary fronds covered by intestinal type columnar epithelium, and including goblet cells, intracellular and extracellular mucin (H&E; x100)

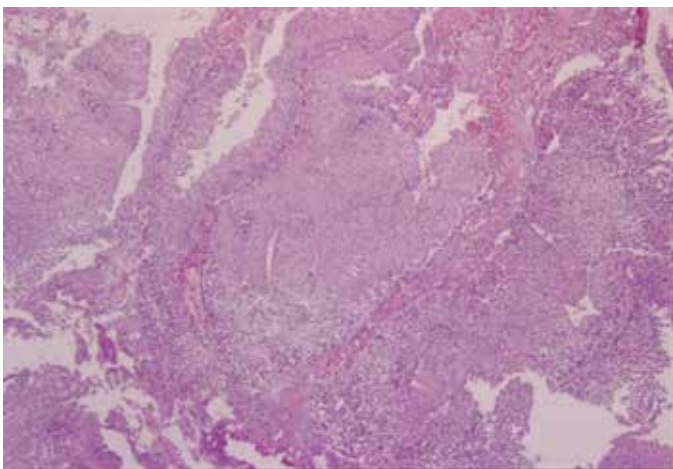


Figure 2. Non-muscle infiltrative urothelial carcinoma (H&E; x100)

Discussion

Villous adenomas of the urinary tract, including the bladder, are infrequently encountered. Our case in which the villous adenoma coexists with urothelial carcinoma is the third case report in pub-med. Villous adenomas are found predominantly in the middle aged and senile man. The mean is 57 years of age with the range from 33 to 79 (1). Our patient was a 72 year old man. The most common site of its occurrence is the bladder dome and posterior wall, our case located on the dome of the bladder. The frequent complaints were hematuria, irritative symptoms and rarely mucusuria (2,3,4).

Villous adenomas are rare in comparison to adenocarcinomas, with only fourteen individual cases having been reported so far. Morphologically, urinary tract villous adenomas are identical to colonic villous adenomas. They both exhibit rounded projections of pseudostratified columnar epithelium with goblet-type mucin-producing cells and the nuclear atypia is variable. The immunohistochemical profile of these two entities is also similar with positive findings for cytokeratin 20 and usually negative

findings for Epithelial Membrane Antigen (EMA) staining in most cases. Consistently with the literature, our sections stained strongly and diffusely positive with CEA. In contrast to intestinal lesions, however, about 50% of cases of the urinary tract villous adenomas exhibit positive results for cytokeratin 7. Molecular studies performed in one case of bladder villous adenoma showed DNA aneuploidy and increased expression of p53. Expression of p53 in the villous adenoma suggests that a genetic progression from a colonic adenoma to a carcinoma may be responsible for the development of a villous adenoma of the bladder. There may be a similar spectrum of changes in the bladder, progressing from metaplasia in cystitis glandularis, to dysplasia in a villous adenoma, and eventually to malignant change in an adenocarcinoma. As so few cases have been reported, it is difficult to predict their behaviors, or assess their potential for malignant transformation (3,4,5,6,7).

Once villous adenoma has been diagnosed, it is important to eliminate the presence of invasion. Superficial muscle coat is not as well defined and therefore the presence of invasion is more difficult to assess. Subjective features, such as the degree of dysplasia and surrounding stromal reaction, must be used. The differential diagnosis of a villous adenoma includes florid cystitis glandularis and a well-differentiated adenocarcinoma. The former does not have the well-formed villous structures that are typical of the villous adenoma. In the latter, the epithelium is pseudostratified, and the nuclei are enlarged, crowded and hyperchromatic, features that are not present in cystitis glandularis (2,3,8,9,10). The coexistence of villous adenoma with in situ or invasive adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and urothelial carcinoma was reported in some studies (3,4). On the other hand, there is no clear evidence about progression to carcinoma, in spite of its colonic counterpart (1).

Patients with isolated villous adenomas in the urinary bladder have an excellent prognosis and surgical resection is accepted as curative. Since it is a rare lesion, there are no exact data about follow-up and recurrence. However, it is uncertain whether an untreated lesion might eventually develop into an adenocarcinoma. Therefore, close follow up is recommended because of the possibility that this condition might be premalignant (7,9). So the clinician and the pathologist should be aware of this situation. There were no specific findings on ultrasonography, CT, MRI or cystoscopic examination. Therefore, pre-pathological villous adenoma of the bladder is extremely difficult to diagnose. Adequate sampling and pathological evaluation of specimens are recommended in order to exclude the possibility of adenocarcinoma based on the grade of atypia and presence of invasion. There are some case reports of solitary villous adenoma in the bladder or with coexisting adenocarcinoma. However, to the best of our knowledge, this is only the third report of villous adenoma in the bladder of coexisting with urothelial carcinoma that has been published in the literature.

Concept: Bahar Akkaya

Design: Bahar Akkaya, Gülden Taşova Yılmaz

Data Collection or Processing: Gülden Taşova Yılmaz, M. Faruk Usta

Analysis Interpretation: Bahar Akkaya

Literature Search: Gülden Taşova Yılmaz, Hampar Akkaya

Writing: Hampar Akkaya

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Sung W, Park BD, Lee S, et al. Villous adenoma of the urinary bladder. *Int J Urol* 2008;15:551-553.
2. Ratanarapee S, Uiprasertkul M, Pradniwat K, et al. Villous adenoma of the urinary bladder: a case report. *J Med Assoc Thai* 2010;93:1336-1339.
3. Nakamura Y, Orikasa K, Fujishima F, et al. A case of villous adenoma of the urinary bladder with tubulovillous architecture: characterization by immunohistochemical analysis. *Pol J Pathol* 2011;62:179-182.
4. Atik E, Akansu B, Davarci M, et al. Villous adenoma of the urinary bladder: rare location. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012;16:276-277.
5. Chaudhuri A, Sandhu DP, Xuereb J. Villous adenoma of the urinary bladder. *BJU Int* 1999;84:177-178.
6. Daroca PJ Jr, Mackenzie F, Reed RJ, et al. Primary adenovillous carcinoma of the bladder. *J Urol* 1976;115:41-45.
7. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG. Villous adenoma of the urinary tract: a report of 23 cases, including 8 with coexistent adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:764-771.
8. Channer JL, Williams JL, Henry L. Villous adenoma of the bladder. *J Clin Pathol.* 1993;46:450-452.
9. Seibel JL, Prasad S, Weiss RE, et al. Villous adenoma of the urinary tract: a lesion frequently associated with malignancy. *Hum Pathol* 2002;33:236-241.
10. Corica FA, Husmann DA, Churchill BM, et al. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up. *Urology* 1997;50:427-431.



Primary Leiomyosarcoma of the Kidney: Four Cases

Böbreğin Primer Leiomyosarkomu: Dört Olgu Sunumu

Bahar Akkaya MD¹, Saniye Sevim Tuncer MD², Hampar Akkaya MD³, Elif İnanç Gürer MD¹, Mehmet Baykara MD⁴

¹Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Antalya, Turkey

²Mardin Maternity and Pediatrics Hospital, Clinic of Medical Pathology, Mardin, Turkey

³Başkent University Alanya Hospital, Clinic of Medical Pathology, Antalya, Turkey

⁴Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Urology, Antalya, Turkey

Summary

Renal sarcomas are rare tumors. They constitute only 1-2% of malignant renal tumors in adulthood. Leiomyosarcoma is the most common histological type of renal sarcoma (50-60%). Renal leiomyosarcomas are aggressive tumors arising from the renal capsule, renal vein, pelvic musculature or the renal parenchyma. Diagnosis is usually post operative and requires a thorough sampling of the tumor to rule out an epithelial component. We report 4 new cases of primary renal leiomyosarcomas. Typical morphologic pattern shows alternating fascicles of spindle cells with blunt-ended, non-tapering nuclei and eosinophilic cytoplasm. Nuclear pleomorphism atypia, mitotic figures and necrosis are seen in different ratios. Immunohistochemically the tumor cells of leiomyosarcoma are positive for SMA, desmin, calponin and h-caldesmon and negative for CK, S-100, HMB-45 and CD117. These tumors are classified using the French Federation of Cancer Centers System. To make a diagnosis of a primary renal sarcoma the following criteria should be met: 1) The patient must not have a sarcoma elsewhere to rule out metastasis. 2) Gross must be compatible with origin in the kidney rather than involvement due to retroperitoneal sarcoma. 3) Sarcomatoid renal cell carcinoma must be excluded. They usually have poor prognosis. But small size (<5 cm), low histological grade, absence of lymph node metastases and radical operations are all associated with better prognosis. Despite radical nephrectomy the tumors can run an aggressive clinical course and early local and distant recurrences are common.

Key Words: Primary renal leiomyosarcoma, leiomyosarcoma, kidney

Özet

Renal sarkomlar nadir tümörlerdir. Yetişkin malign renal tümörlerin yaklaşık %1-2'sini oluştururlar. Leiomyosarkom renal sarkomların ise en sık görülen histolojik tipidir (%50-60). Renal kapsül, renal ven, pelvik kas dokusu veya renal parankimden köken alan agresif tümördür. Tanı genellikle post-operatif dönemde, tümörün epitelyal komponent içeriğini dışlayan doğru bir makroskopik örnekleme ile konur. Biz 4 primer leiomyosarkom rapor etmek istedik. Tipik morfolojik paterni eozinofilik sitoplazmalı, künt sonlanan iğsi hücrelerden oluşan alterne fasiküllerden oluşur. Nükleer pleomorfizm, atipi, mitotik figürler ve nekroz değişik oranlarda görülebilir. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri SMA, desmin, kalponin ve h-kaşdesmon pozitif, CK, S100, HMB-45 ve CD117 negatiftir. French Federation of Cancer Centers System'e göre sınıflandırılırlar. Primer renal leiomyosarkom tanısı koyabilmek için şu kriterler karşılanmalıdır: 1) Metastazı dışlamak için hastanın başka bir bölgede sarkom öyküsü olmamalıdır. 2) Makroskopik olarak tümörün retroperitoneal bir tümörün uzantısı olmadığı, primer böbrek kaynaklı olduğu görülmelidir. 3) Sarkomatoid renal hücreli karsinom ekarte edilmelidir. Genellikle kötü prognoza sahiptirler ancak küçük boyutlu (<5 cm), düşük histolojik dereceli ve lenf nodu metastazı göstermeyen ayrıca radikal nefrektomi yapılan olgular daha iyi prognoz gösterebilirler. Bazı olgular radikal nefrektomiye rağmen agresif klinik seyir gösterebilirler. Lokal rekürrens ve uzak metastaz sık görülür.

Anahtar Kelimeler: Primer renal leiomyosarkom, leiomyosarkom, böbrek

Introduction

Renal sarcomas are rare tumors. They constitute only %1-2 of malignant renal tumors in adulthood. Though leiomyosarcoma is the most common histologic type of renal sarcoma (%50-60) (1). Renal leiomyosarcomas are aggressive tumors arising from the renal capsule, renal vein, pelvic musculature or the renal parenchyma. Diagnosis is usually post-operative and requires a thorough sampling of the tumor to rule out an epithelial component (2).

We report new four cases of primary renal leiomyosarcomas.

Case Reports

Case 1

Our first patient was a 61-year-old female. She was undergone radical nephrectomy. In the macroscopic examination, a well-circumscribed, gray-white, swirl cut surface tumoral mass was seen in the lower pole of the kidney which causing renal pelvic and ureteral dilatation. The tumor sizes were measured 9.5x7.5x6 cm. In our microscopic examination, the tumor originated from

renal capsule and included necrosis and atypia. A diagnosis of leiomyosarcoma of kidney was made which was confirmed with positive immunostaining for actin, desmin, caldesmon and negative immunostaining for S100, Pan-CK, CD34 and CD 117 (Figures 1, 2). The Ki-67 LI was detected 30%.

Case 2

The second patient was an 81-year-old female. According to macroscopic examination of nephrectomy specimen was 17x15x11 cm and lobulated. A 5x4x3 cm tumoral lesion was seen in the lower pole near the renal capsule. The cut surface of the tumor was mucoid and whorled. The tumor included >5 mitotic figures in the 50 high power fields, necrosis and atypia. Tumor cells were immunoreactive for SMA, EMA, and vimentin. They were negative myoglobin, desmin and S-100.

Case 3

The third patient was a 36 year-old female. Paraffin blocks which belong to her nephrectomy specimen were sent to our department for consultation. In our microscopic section we saw interlacing spindle cells. Tumor cells were positive with SMA, desmin, vimentin and negative with Pan-CK and S-100. The tumor included marked pleomorphism, mitosis and necrosis. The Ki-67 LI was detected 30%.

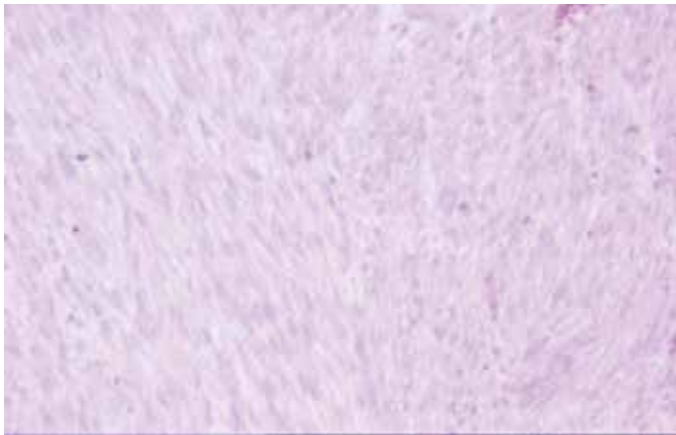


Figure 1. Tumor composed of elongated, plump cells with blunt ended, sometimes hyperchromatic nuclei (H&E; x200)

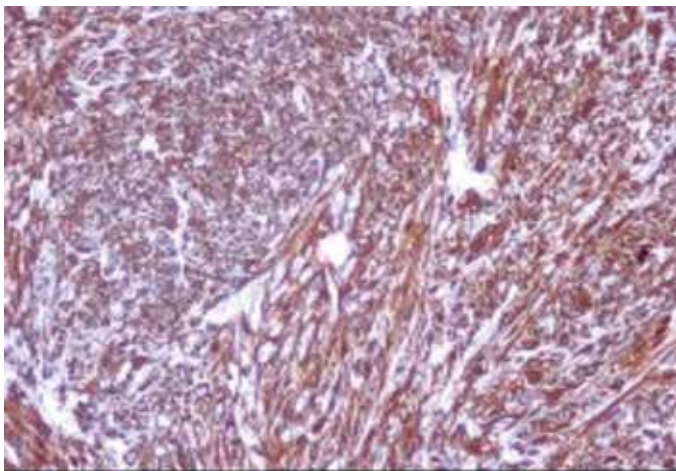


Figure 2. Tumor cells in well-differentiated areas were strongly positive for desmin (Desmin)

Case 4

The fourth patient was a 44 year-old female. She has asymptomatic gross hematuria and imaging findings was tumor of the left kidney. After a left radical nephro-ureterectomy, histology confirmed a leiomyosarcoma of the renal pelvis which was confirmed with positive immunostaining for actin, desmin and negative with Pan-CK and S-100.

Discussion

Sarcomas of the kidney are extremely rare. Primary leiomyosarcomas of the kidney constitute only 0.1% of all invasive renal tumors. The common signs and symptoms of renal sarcomas are abdominal or flank pain, hematuria and a palpable mass in adults. These similar symptoms were seen with large, rapidly growing renal cell carcinoma, too. These neoplasms exhibit an aggressive biological behavior and an unfavorable prognosis. Renal sarcomas are more lethal than any other genitourinary sites sarcomas (3). Renal leiomyosarcomas have been usually reported in female patients such as our patients.

Leiomyosarcomas usually have an irregular shape, and CT or MR imaging often reveals a heterogeneously enhanced, soft tissue mass without calcification or a fat component. Sonography or angiography has been useful in previous studies for defining the vascular structure and invasion when a mass lesion was found. It is difficult to make diagnose of leiomyosarcoma purely based upon physical and radiological examination (4).

Macroscopically, leiomyosarcomas are large, solid, grey-white, softy to firm, focally necrotic tumors (2). They may cause hydronephrosis, like as our first and last patients. So the leiomyosarcomas and other sarcomas should be kept in mind among the reasons of hydronephrosis.

Typical morphologic pattern shows alternating fascicles of spindle cells with blunt-ended, non-tapering nuclei and eosinophilic cytoplasm. Nuclear pleomorphism atypia, mitotic figures and necrosis are variably seen (2). Immunohistochemically the tumor cells of leiomyosarcoma are positive for SMA, desmin, calponin and h-caldesmon and negative for CK, S-100, HMB-45 and CD117 (2). These tumors are classified using the French Federation of Cancer Centers System (5).

To make a diagnosis of a primary renal sarcoma the following criteria should be met: 1) The patient must not have or have had a sarcoma elsewhere to rule out metastasis. 2) Gross must be compatible with origin in the kidney rather than involvement due to retroperitoneal sarcoma. 3) Sarcomatoid renal cell carcinoma must be excluded (2).

They usually have poor prognosis. But small size (<5 cm), low histologic grade, absence of lymph node metastases and radical operations are all associated with better prognosis. Despite radical nephrectomy the tumors can run an aggressive clinical course and early local and distant recurrences are common (5). Renal leiomyosarcomas must be differentiated from epithelioid angiomyolipoma, the sarcomatoid variant of renal cell carcinoma, fibrosarcoma and a malignant peripheral nerve sheath tumor (5). Retroperitoneal leiomyosarcoma secondarily involving the kidney must be ruled out before the diagnosing primary renal leiomyosarcoma (3). The imaging studies and macroscopic

examination may be useful for the differential diagnosis. Epithelioid angiomyolipoma, a variant of angiomyolipoma, can be mistaken with a leiomyosarcoma. Occasionally, the smooth muscle cells are epithelioid and exhibit nuclear atypia. They are negative for epithelial markers but positive for smooth muscle and melanocytic markers (1). Sarcomatoid variant of renal cell carcinoma lacks the alternating fascicles, is more pleomorphic, and usually has foci of typical renal cell carcinoma. Absence of smooth muscle markers and CK positivity are supportive of a diagnosis of carcinoma (1). Radical nephrectomy is the treatment choice for leiomyosarcoma of the kidney. Many urologists and oncologists have advocated radical nephrectomy followed by either chemotherapy or radiotherapy (5).

Conclusion

Renal leiomyosarcomas are extremely rare entity with poor prognosis. The radiologic features are non-specific, and the majority of the primary renal leiomyosarcomas exhibit high-grade morphologic features and have a high metastatic potential.

Concept: Bahar Akkaya, Elif İnanç Gürer, Mehmet Baykara
Design: Bahar Akkaya, Hampar Akkaya
Data Collection or Processing: Saniye Sevim Tuncer, Hampar Akkaya
Analysis Interpretation: Bahar Akkaya, Elif İnanç Gürer
Literature Search: Saniye Sevim Tuncer, Hampar Akkaya
Writing: Saniye Sevim Tuncer, Hampar Akkaya
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Venkatesh K, Lamba Saini M, Niveditha SR, et al. Primary leiomyosarcoma of kidney. *Patholog Res Int* 2010;2010:652398.
2. Dhamne SA, Gadzil NM, Padmanabhan A. Leiomyosarcoma of the renal pelvis. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52:549-551.
3. Miller JS, Zhou M, Brimo F, et al. Primary leiomyosarcoma of kidney: A Clinicopathologic Study of 27 Cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:238-242.
4. Chung YG, Kang SC, Yoon SM, et al. Leiomyosarcoma Arising from the Blind End of a Bifid Renal Pelvis. *Yonsei Med J* 2007;48:557-560.
5. Ellouze S, Abid N, Kossentini M, et al. Leiomyosarcoma of the Kidney. *Clin Genitourin Cancer* 2011;9:68-69.



Üreter Tümörüne Bağlı Dev Hidronefroz ve Afonksiyone Böbrek: Olgu Sunumu

Giant Hydronephrosis and Nonfunction Kidney Dependent to Ureter Tumor: A Case Report

Dr. Serhan Çimen, Dr. Ramazan Altıntaş, Dr. Ali Güneş

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Üst üriner sistemde değişici epitel hücreli tümörler oldukça nadir görülmektedir. Bu tümörlerin eş zamanlı mesane tümörü ile birlikte görülmesi çok nadirdir. Bu durumda hastanın tedavi sonrası sıkı takibi gerekir. Biz bu olgumuzda kliniğimize sağ yan ağrısı, karında ele gelen kitle ve son bir yıldır ara ara olan hematüri şikayeti ile başvuran ve yapılan tetkiklerinde dev hidronefroz, üreter tümörü, afonksiyone böbrek ve eş zamanlı mesane tümörü saptanan 56 yaşında erkek hastayı güncel literatür ışığında sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Dev hidronefroz ve afonksiyone böbrek, üreter tümörü, değişici epitel hücreli kanser

Summary

Transitional epithelial cancers in upper urinary tract are quite rare. It is less often being synchronous with the bladder cancer and this situation needs closer follow-up of the patient. In this case report, we evaluated a 56 years-old male having a giant hydronephrosis and nonfunctional kidney, urethra tumor in the light of current literature. The patient presented with right flank pain, palpable abdominal mass and intermittent hematuria in last one years.

Key Words: Giant hydronephrosis and nonfunctional kidney, urethra tumor, transitional epithelial cancer

Giriş

Üst üriner sistemde değişici epitel hücreli tümörler oldukça nadir görülmektedir. Renal pelvis yerleşimli değişici epitel hücreli tümörler tüm ürotelyal kanserlerin %5'ini oluştururken, üreter tümörleri renal pelvis tümörlerinin sadece üçte birini oluştururlar (1,2,3,4). Hastalar sağlık kuruluşlarına sıklıkla hematüri, künt yan ağrısı, dizürü, karında ele gelen kitle ve sık geçirilen idrar yolu enfeksiyonu gibi şikayetlerle başvururlar. Ya da başka nedenler yaptıkları başvuru esnasında yapılan tetkik ve görüntülemeler esnasında tesadüfen tespit edilirler (1).

Biz yazımızda üreter tümörüne bağlı hidronefroz ve afonksiyone böbrek olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

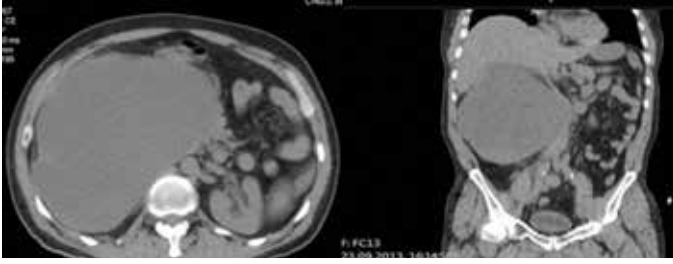
Elli altı yaşında erkek hasta, kliniğimize sağ yan ağrısı, karında ele gelen kitle ve son bir yıldır ara ara olan hematüri şikayeti ile başvurdu. Hastanın hipertansiyon dışında ek hastalığı yoktu. Yapılan fizik muayenede; sağ lomber bölgede yapılan yüzeysel palpasyonda dahi ele gelen kitle, hassasiyet ve karnın ortasında umblikusun hemen sağında hissedilen kranialden kaudale doğru uzanan yaklaşık 7 cm çaplı kitle palpe edildi. Hastanın özgeçmişinde başka bir sağlık kuruluşuna başvuru hikayesi mevcuttu ve herhangi bir öneride bulunulmamıştı. Hastanın laboratuvar incelemesi normaldi. Bu bulguların

ışığında hastaya yaptırılan ultrasonografi; sağ böbrek lojunu tamamen dolduran ve kemik pelvise kadar uzanan 32x11x17 cm boyutlarında, lobüle konturlu, yoğun içerikli (pyonefroz?), parenkimi net seçilemeyen böbrek şeklinde rapor edildi. Ayrıca mesane sağ üreter orifisi etrafına uyan bölgede lümen uzanım gösteren papiller oluşum gözlemlendi. Bunun üzerine hastaya bilgisayarlı tomografi çekildi. Tomografide de böbreğin ileri derecede hidronefrotik olduğu, parankiminin izlenmediği ve mesanede de ultrasonografideki benzer şekilde tümöral oluşum olduğu belirtildi (Şekil 1, 2).

Hasta operasyona hazırlandı ve hastaya aynı seansta önce sistoskopi yapıldı ve sağ orifis etrafındaki tümöral oluşuma transüretal rezeksiyon uygulandı. Ardından yine sağ tarafa radikal nefroüretrektomi ve mesaneden cuff eksizyonu yapıldı. Hastada postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve taburcu edildi. Patolojik dokular böbrek için kronik pyelonefrit, hidronefroz şeklinde yorumlanırken, üreter için subepitelyal fibröz dokuya invaze düşük dereceli ürotelyal karsinom ve yine transüretal rezeksiyon materyali için ise düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom şeklinde raporlandı.

Tartışma

Üst üriner sistem tümörleri, tüm ürogenital tümörlerin %1-2'sini oluşturur. Buna karşılık ürotelyal tümörlerin sadece %5'lik



Şekil 1. Dev hidronefroz ve afonksiyone böbrek BT görüntüsü



Şekil 2. Üreter alt uç tümörü BT görüntüsü (okla gösterilmiştir)

bir kısmı üst üriner sistemde ortaya çıkar (5). Üst üriner sistem tümörlerinin %90'ını değişici epitel hücreli kanserler oluşturmaktadır. Geri kalan %10'luk kısım ise skuamöz hücreli kanserler ve adenokanserlerden oluşur. Bu kanserler üretere oranla renal pelviste 4 kat daha sık görülür (6).

Tümörün karşı tarafta görülme sıklığı %1-5,8 arasındadır. Mesane tümörü ile benzerlik göstermesine rağmen, mesane tümörü olanların %4'ünden az bir kısmında üst üriner sistem tümörü görülür. Buna karşılık üst üriner sistemde değişici epitelium hücreli karsinomu olan hastaların takiplerinde mesanede de tümör çıkma oranı %30-75'dir. Tanı anında tespit edilen tümörün %60'ı invazivdir. Genellikle 70-80'li yaşlarda pik yapar ve erkeklerde kadınlara oranla 3 kat fazla görülür (6,7,8,9,10).

Sigara, balkan nefropatisi, papiller nekroz, aşırı analjezik kullanımı, aşırı kahve tüketimi, kimyasallara maruziyet, üriner sistem taşları, kronik enfeksiyonlar etyolojide rol oynayan başlıca risk faktörleridir (1,2). Hastamızda bu etyolojik faktörlerden herhangi birisi tespit edilmedi ve sigara kullanım öyküsü yoktu. Hastaların en yaygın başvuru şikayeti %75 oranında görülen makroskopik veya mikroskopik hematüridir (11). Hastaların %20-40'ında künt yan ağrısı, %10-20'sinde lomber bölgede ele gelen kitle görülür (7,9). Hastalar ayrıca hastalığın yayılmasına bağlı anemi, kilo kaybı, bulantı-kusma, iştahsızlık ve kemik ağrıları ile başvurabilirler (12). Başka bir şikayetle sağlık merkezine başvuru esnasında yapılan tetkik ve görüntüleme yapılırken tesadüfen saptanabileceği gibi perkütan taş cerrahisi esnasında da görülebilmektedir (13,14). Hastamızın başvuru şikayetleri güncel bilgilere uygun şekilde hematüri, yan ağrısı, karnının sağ tarafında ele gelen kitle ve anemi idi.

Şüphelenilen hastalarda intravenöz piyelografi (IVP) çekilebilir. IVP'de %50-70 oranında tümöre bağlı dolma defekti

görüldüğünde, %10-30 oranında bir grupta ise invaziv hastalığa bağlı hidronefroz ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonuna benzer şekilde kontrast maddenin üretere geçişinin olmadığı görülür (15). Multidedektör bilgisayarlı tomografi ürografi (MBTÜ) üst üriner sistemin görüntülenmesinde IVP'nin yerini alarak altın standart görüntüleme yöntemi olmuştur (16,17). Üst üriner sistem ürotelyal hücreli kanserin saptanma oranı bu görüntüleme yöntemi için tatmin edicidir. Beş-10 mm gibi küçük boyutlu polipoid lezyonlar için bu görüntüleme yöntemin duyarlılığı %96 iken özgüllüğü %99'dur (18). MR ürografi, MBTÜ ile tanı konulamayan hastalarda seçilecek görüntüleme yöntemidir (19).

Bu tümörlerde surveyin belirleyicisi olarak tümörün evresi ve derecesi en önemli faktörler iken, diğer sebepler ise birlikte karsinoma insitu varlığı, pozitif lenf nodu sayısı, DNA plöidisi olup olmadığı, tümörün lokalizasyonu (üreter vs. renal pelvis), tümörün multifokalitesi, beraberinde mesane tümörünün olup olmadığı, uygulanan cerrahi tipi, hastanın yaşı, performans durumu ve kadın cinsiyet şeklinde sıralanabilir (2).

Üreter tümörleri, idrar akış yönüne bağlı olarak alt üreterde daha sık görülürler. Alt üreterde yaklaşık %70 oranında görülürken, orta üreterde %25, üst üreterde ise sadece %5 oranında görülmektedir (2). Hastamızda ise tümör üreter alt 1/3'lük kısımda ve yaklaşık 5-6 cm'lik bir segmentte idi. Ayrıca mesanede sağ orifis etrafında da tümöral oluşum mevcuttu.

Üst üriner sistem tümörleri kötü prognoz ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık beşte birinde başvuru esnasında metastaz tespit edilmektedir (2). Demirtaş ve ark.'nın 2010 yılında 32 hastayı içeren 15 yıllık klinik deneyimlerini paylaştıkları çalışmalarında progresyona etki eden faktörün tümörün evresi olduğunu saptamışlardır (20). Bu kanserlerde 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları; Ta/Cis tümörlerde %100, T1 tümörlerde %92, T2 tümörlerde %73, T3 tümörlerde %41 iken T4 tümörlerde ise ortalama sağkalım 6 aydır (2).

Evreleme The American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından kabul edilen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bizim hastamızda TNM evreleme sistemine göre pT1N0M0 G1 olup stage olarak da hastalığı stage 1'dir.

Retrograd rezeksiyon, antegrad rezeksiyon, fulgurasyon, parsiyel rezeksiyon gibi organ koruyucu cerrahi yöntemler olsa da halen altın standart yöntem üreter alt uça çevre mesane mukozasını da içerisine alacak şekilde radikal nefroüretrektomi yapılmasıdır (21). Bu cerrahi yaklaşım, açık cerrahi, laparoskopik, her iki yöntemin kombinasyonu şeklinde uygulanabileceği gibi son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle birlikte robot yardımcı da yapılabilir.

Ayrıca rezeksiyon öncesi yapılan sistoskopik görüntülemeye mesanede tümör varlığında prognoz daha kötüdür ve ileride karşı taraf üst üriner sistemde değişici epitel kökenli kanser gelişmesi riski artar (2). Bu durumda hastaların takibi 3 ayda bir sistoskopi ve 6 ayda bir bilgisayarlı tomografi şeklinde çok sıkı yapılmalıdır.

Biz de hastamıza radikal nefroüretrektomi, mesaneden "cuff" eksizyonu ve mesane tümörü için de transüretral rezeksiyon uyguladık. Ayrıca hastamızı rekürrens gelişebileceğini öngördüğümüzden üç aylık periyotlar ile sistoskopi ve 6 ayda bir bilgisayarlı tomografi takibine aldık.

Sonuç olarak hidronefroz, hematüri yan ağrısı gibi şikayetlerle başvuran hastalarda üreter tümöründen de şüphelenilmeli ve hastalar ayrıntılı tetkik edilmelidir.

Konsept: Serhan Çimen, Ramazan Altıntaş, Ali Güneş

Dizayn: Serhan Çimen, Ramazan Altıntaş

Veri Toplama veya İşleme: Serhan Çimen, Ramazan Altıntaş

Analiz veya Yorumlama: Serhan Çimen, Ramazan Altıntaş, Ali Güneş

Literatür Arama: Serhan Çimen, Ramazan Altıntaş, Ali Güneş

Yazan: Serhan Çimen

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Akdoğan B. Üst Üreter sistemin ürotelyal tümörleri: epidemiyoloji, tanı, sınıflandırma ve prognostik faktörler. In: Özen H, Türkeri L, ed(s). Üroonkoloji Kitabı. 1. Basım. Ankara: Ertem Basım Yayın 2007: 389-400.
2. Flanigan RC. Urothelial tumors of the upper urinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, ed(s). Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders 2007: 1653-86.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006 CA. CA Cancer J Clin 2006;56:106-130.
4. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic Factors, Recurrence, and Survival in Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract: A 30-Year Experience in 252 Patients. Urology 1998;52:594-601.
5. Roupert M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol 2011;59:584-594.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
7. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology 1998;52:594-601.
8. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol 2004;28:1545-1552.
9. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59:997-1008.
10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59:997-1008. Jun;59(6):997-1008. Epub 2011 Mar 22. Review.
11. Terao S, Yamada Y, Shirakawa T, et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor Producing Urothelial Carcinoma of Renal Pelvis. Int J Urol 2005;12:500-502.
12. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol 2011;29:716-723.
13. Katz R, Gofrit ON, Golijanin D, et al. Urothelial Cancer of the Renal Pelvis in Percutaneous Nephrolithotomy Patients. Urol Int 2005;75:17-20.
14. Williams JH, Frazier HA 2nd, Gawith KE, et al. Transitional Cell Carcinoma of the Kidney with Tumor Thrombus into the Vena Cava. Urology 1996;48:932-935.
15. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP, et al. European Association of Urology. EAU Guidelines on Diagnosis and Treatment of Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma. Eur Urol 2004;46:147-154.
16. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, et al. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. Abdom Imaging 2008;33:707-716.
17. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. J Urol 2009;181:524-531, discussion 531.
18. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int 2009;104:1436-1440.
19. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol 2010;183:1330-1365.
20. Demirtaş A, Şahin N, Ekmekçioğlu O, ve ark. Üst Üreter Sistem Ürotelyal Tümörlerinde Prognoza Etki Eden Faktörler: 15 Yıllık Deneyimimiz. Erciyes Tıp Dergisi 2010;32: 97-102.
21. FN Kimball HF. Papillomatous tumors of the renal pelvis associated with similar tumors of the ureter and bladder: Review of the literature and report of two cases. J Urol 1934;31:257-304.