ISSN 2147-2122

ÜROONKOLOJİ bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos yayınevi

ÜROONKOLOJİ DERNEĞİ - 1999

The Official Journal of Urooncology Association of Turkey

March 2018

Volume 17(1)

Editorial Board

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence). The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

galenos yayınevi

Publisher
Erkan Mor
Publication Director
Nesrin Çolak
Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar
Web Assistant
Büşra Başak Yılmaz
Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Research&Development
Denis Sleptsov

Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Zeynep Altındağ
Project Assistants
Esra Semerci
Günay Selimoğlu
Sedanur Sert
Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Publisher Contact
Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye
Phone: +90 (212) 621 99 25 **Fax/ Faks:** +90 (212) 621 99 27
E-mail: info@galenos.com.tr
Web: www.galenos.com.tr
Printing at: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.
Yeşilce Mah. Aytekin Sok. No: 21, 34418 4. Levent, İstanbul-Turkey
Printing Date: March 2018
ISSN: 2147-2122 E-**ISSN** 2147-2270

International scientific journal published quarterly.

About us Bulletin

The Bulletin of Urooncology is the periodical publishing organ of the Urooncology Association of Turkey. The Bulletin is an independent, peer-reviewed, international journal published quarterly in March, June, September, and December.

The Bulletin accepts research articles in the basic and clinical sciences, reviews of current topics, and extraordinary case reports for publication.

The main aim of the journal is to enable all physicians-especially urologists-in Turkey to access research findings from the urooncology field quickly and effectively. It also contributes to physicians' vocational training with specific numbers of reviews and case reports.

The Bulletin accepts manuscripts through an online submission system. Free access to full text versions is provided to members through the Association's website and mobile applications.

After online manuscript submission, leading reviewers from the relevant areas will evaluate the papers and send feedback to the authors within a short time.

In order to increase access to the manuscripts published in the Bulletin, efforts are underway to be included in leading international indices.

The Bulletin of Urooncology is published in English.

Scientific responsibility for the manuscripts belongs to the authors.

The Bulletin of Urooncology is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), TUBITAK/ULAKBIM Turkish Medical Database, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO, CINAHL Complete Database, Gale/Cengage Learning, ProQuest, Index Copernicus, British Library, Root Indexing, Academic Keys, Research Bib-Academic Resource Index, Turk Medline, and Turkiye Citation Index.**

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) (http://www.budapestopenaccessinitiative.org/). By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, index, or link to the full text of these articles, enter them as data into software, and use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, is that the authors retain control over the integrity of their work and should be properly acknowledged and cited.

Subscription

To subscribe to the journal, please contact the Urooncology Association.

Advertising

The application for advertising should be made to the Editorial of Bulletin of Urooncology. The advertisers (person or institution) are responsible for the advertisements' content.

Instructions to Authors

Instructions to authors section can be reached from www.uroonkolojibulteni.org or www.uroonkoloji.org/ebulten.

Editorial Office of Bulletin of Urooncology

Address: Şerif Ali Mevkii, Pakdil Sokak, No: 5, 34775, Yukarı Dudullu, Ümraniye, İstanbul, Turkey

E-mail: bulten@uroonkoloji.org

Tel: +90 (216) 594 52 85

Fax: +90 (216) 594 57 99

Owner

Dr. Sinan Sözen on behalf of the Urooncology Association

Publisher: Galenos Yayınevi

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No:21 34093 Fındıkzade, İstanbul, Turkey

E-mail: info@galenos.com.tr

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Instructions to Authors

1. General Information

The Bulletin of Urooncology is the official scientific publication of the Turkish Society of Urooncology. It is published quarterly (March, June, September, and December). Supplements are also published during the year if necessary.

The Bulletin publishes basic and clinical research original articles, reviews, editorials, case reports, and letters to the editor relevant to urooncology (prostate cancer, urothelial cancers, testis and kidney cancer, benign prostatic hyperplasia, and any aspect of urologic oncology). The Bulletin of Urooncology is indexed by several international databases and is committed to rigorous peer review.

The Bulletin of Urooncology does not charge any article submission or processing charges, nor do authors receive any remuneration or compensation for their manuscripts.

Manuscripts must be written in Turkish or English and must meet the requirements of the Bulletin. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, and have not been previously published. This requirement does not apply to papers presented in scientific meetings and whose summaries not exceeding 250 words have been published. In this case, however, the name, date, and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. Direct quotations, tables, or illustrations taken from copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

The name of the journal is registered as Bulletin of Urooncology in international indices and databases and should be abbreviated as "Bull Urooncol" when referenced.

All manuscripts should comply with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced and updated by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org).

It is the authors' responsibility to ensure their manuscript meets scientific criteria and complies with ethical requirements. Turkish Society of Urooncology owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment Permission form available in (www.uroonkolojibulteni.com).

By signing the form by all authors and sending it to the journal, they state that the work has not been published nor is under evaluation process for other journals, accept the scientific contributions and responsibilities. No author will be added or the order of authors will be changed after this stage.

The Bulletin adheres to the principles set forth in the Declaration of Helsinki 2016 version (http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html) and holds that all reported research involving human beings is conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Materials and Methods section indicating approval by an ethics review committee and affirmation that informed consent was obtained from each participant.

All manuscripts dealing with animal subjects must contain a statement indicating that the study was performed in accordance with "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf) with the approval (including approval number) of the Institutional Review Board, in the Materials and Methods section.

Case reports should be accompanied by informed consent and the identity of the patient should not be disclosed. It is the authors' responsibility to ensure their manuscript meets ethical criteria.

During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

We disapprove of unethical practices such as plagiarism, fabrication, duplication, and salami slicing, as well as inappropriate acknowledgements. In such cases, sanctions will be applied in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) rules. We use Crossref Similarity Check powered by iThenticate to screen all submissions for plagiarism prior to publication.

2. Manuscript Submission

Manuscripts are submitted online at www.uroonkolojibulteni.com.

All submissions must include: Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment/Permission forms. The author and coauthors should sign this form declaring acceptance of full responsibility for the accuracy of all contents in accordance with the order of authors. They should also indicate whether there is a conflict of interest regarding manuscript. If you are unable to successfully upload the files, please contact the editorial office by e-mail or through the online submission system. The names of the institutions, organizations, or pharmaceutical companies that funded or provided material support for the research work, even in the form of partial support, should be declared and acknowledged in the footnote of the article. Rejected manuscripts are not sent back to the authors except for art work.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the corresponding author should be provided while sending the manuscript. Free registration can be done at http://orcid.org.

3. Peer-Review Process

The Bulletin of Urooncology is an independent international journal based on double-blind peer-review principles. All articles are subject to review by the editors and peer reviewers. All manuscripts are reviewed by the editor, associate editors, and at least two expert referees. The scientific board guiding the selection of papers to be published in the Bulletin consists of elected experts of the Bulletin and if necessary, selected from national and international authorities. The editorial board has the right to not publish a manuscript that does not comply to the Instructions for Authors, and to request revisions or re-editing from the authors. The review process will be managed and decisions made by the Editor-in-chief, who will act independently.

The editor and editorial board is the sole authority regarding reviewer selection. The reviewers are mainly selected from a national and international advisory board. The editorial board may decide to send the manuscript to independent national or international reviewers according to the subject.

Authors of accepted manuscripts accept that the editor and associate editors can make corrections without changing the main text of the paper.

4. Editorial Policies

Scientific Responsibility

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria. All persons designated as authors should have made substantial contributions to the following:

(1) conception and design of the study, acquisition of data, or analysis and interpretation of data,

(2) drafting the article or revising it critically for intellectual content,

(3) final approval of the version to be submitted.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

In case of any suspicion or allegation regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Bulletin reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Bulletin accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for an abbreviation should precede its first use in the text, unless it is a standard abbreviation. Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.

Units of Measurement

Measurements should be reported using the metric system, according to the International System of Units (SI).

Statistical Evaluation

All retrospective, prospective, and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatics and should be stated together with an appropriate plan, analysis, and report. P values must be given clearly in the manuscripts (e.g., p=0.033). It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets biostatistical rules.

Language

Accepted articles will be published in English online and in both English and Turkish in hard copy. The translation process will be conducted by the Bulletin. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules. Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English are encouraged to consult an expert. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by our redaction committee without changing the data presented.

5. Article Types

The Bulletin of Urooncology publishes articles prepared in compliance with the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals published by International Committee for Medical Journal Editors (ICMJE).

Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to the author for necessary revision prior to review.

The Bulletin requires that all submissions be submitted according to these guidelines: Manuscripts should be prepared as a word document (*.doc) or rich text format (*.rtf). Text should be double-spaced with 2.5 cm margins on both sides using

12-point type in Times Roman or Arial font.

Each section of the article should be started on a new page and be organized according to the following sequence:

1) Title,

2) Abstract and keywords (Turkish and English),

3) Main text,

4) Acknowledgements (optional),

5) References,

6) Tables/figures (each table should be written with the titles and footnotes in a separate page) and figure legends.

All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (www.uroonkolojibulteni.com). The corresponding author must provide a full correspondence address including telephone, fax number, and e-mail address. Contact information for the corresponding author is published in the Bulletin.

A. Original Research Articles

Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to urologic oncology.

Content:

- Title

Abstract (structured abstract limited to 300 words, containing the following sections: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion)

- Keywords (List 3-5 keywords using Medical Subjects Headings [MeSH])

Introduction

- Materials and Methods/Patients and Methods
- Results
- Discussion
- Study Limitations
- Conclusion
- Acknowledgements
- References
- Tables/Figures

Preparation of research articles, systematic reviews, and meta-analyses must comply with study design guidelines: CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285: 1987-91) (http://www.consortstatement.org/);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.) (http://www.prisma-statement.org/);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4.) (http://www.stard-statement.org/);

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (http://www.strobe-statement.org/);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

Figure Legends

A word count for the original articles (excluding title page, acknowledgments, figure and table legends, and references) should be provided not exceed 3000 words. Number of references should not exceed 30.

B. Case Reports

Case reports should include cases which are rarely seen and distinctive in diagnosis and treatment. These can include brief descriptions of

a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens, and should contribute to our present knowledge.

Content:

- Title

Abstract (limited to 150 words, unstructured

- Keywords (List 3-5 key words using Medical Subjects Headings [MeSH])

Introduction

Case Presentation

Discussion

References

Tables/Figures

Figure Legends

A word count for the original articles (excluding title page, acknowledgments, figure and table legends, and references) should be provided not exceeding 1500 words. Number of references should not exceed 15.

C. Review Article

These are manuscripts which are prepared on current subjects by experts who have extensive experience and knowledge of a certain subject and who have achieved a high number of publications and citations. Reviews are usually submitted directly or by invitation of the editorial board. Submitted reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors. The content of the manuscript should include the latest achievements in an area and information and comments that would lead to future studies in that area. Number of authors should be limited to 3.

Content:

- Title

Abstract (maximum 250 words; without structural divisions;

- Keywords (List 3-5 key words using Medical Subjects Headings [MeSH])

Introduction

Main Text

Conclusions

Tables/Figures

Figure Legends

Short Quiz (a list of 3-5 questions about the context of article for CME credit). The editorial board and Urooncology Association of Turkey executive committee will evaluate the answers and members submitting correct answers may receive education grants).

D. Literature Review

These are solicited by the editor, will go through the peer review process, and will cover recently published selected articles in the field of urologic oncology. It is a mini-review article that highlights the importance of a particular topic and provides recently published supporting data. The guidelines stated above for Review articles are applicable. Word count should not exceed 1500 and references are limited to 10.

E. Editorial Commentary

These are solicited by the editor and should not be submitted without prior invitation. An original research article is evaluated by specialists in the area (not including the authors of the research article) and this is published at the end of the related article. Word count should not exceed 500 words and number of references is limited to 5.

F. Letters to the Editor

These are letters that include different views, experiments, and questions from readers about the manuscripts published in the Bulletin within the last year and should be no more that 500 words with maximum of 5 references. There should be no title or abstract. Submitted letters should indicate the article being referenced (with issue number and date) and the name, affiliation, and address of the author(s) at the end. If the authors of the original article or the editors respond to the letter, it will also be published in the Bulletin.

6. Manuscript Preparation

Each section of the article should be started on a new page and abide to the following sequence according to article type: Title page, abstract, main text, acknowledgements, references, tables/figures and figure legends.

A. Title Page

The title page should include the following:

Full title (in English and in Turkish); Turkish title will be provided by the editorial office for authors who are not Turkish speakers

Authors' names and institutions

Corresponding author's e-mail and postal address, telephone, and fax numbers

Any grants or financial support received for the paper

B. Abstract and Keywords

Abstracts should be prepared in accordance with the specific instructions for the different article types. For original articles, a structured abstract should be provided using the following headings: Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusions. Provide 3-5 keywords. English keywords should be provided from Medical Subject Headings (http://www.nlm.nih.gov/mesh).

C. Main Text

Introduction: Should include brief explanation of the topic, the objective of the study, and supporting information from the literature.

Materials and Methods: Should describe the study plan, indicating whether the study was randomized or nonrandomized, retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and statistical methods used. If applicable, it should be indicated that the results should be scrutinized.

Results: Should summarize the results of the study, with tables and figures presented in numerical order; results should be indicated in accordance with statistical analysis methods used.

Discussion: The positive and negative aspects of the study data should be discussed and compared with literature.

Study Limitations: Limitations of the study should be discussed. In addition, an evaluation of the implications of the obtained findings/results for future research should be outlined.

Conclusion: The conclusion of the study should be highlighted.

D. Acknowledgements

Acknowledgments are given for contributors who may not be listed as authors, or for grant support of the research. Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) to the study should appear at the end of the article.

E. References

The author is responsible for the accuracy of references. Cite references in the text with numbers in parentheses. All authors should be listed if four or fewer, otherwise list the first three authors and add et al. Number references consecutively according to the order in which they first appear in the text. Journal titles should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (consult List of Journals Indexed in Index Medicus).

Examples for writing references:

Format for journal articles: initials of author's names and surnames. title of article. journal name date; volume: inclusive pages.

Example:

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Format for books: initials of author's names and surnames. chapter title. In: editor's name, Eds. Book title. Edition, City: Publisher; Year. p. pages.

Example:

Book Chapters: Lang TF, Duryea J. Peripheral Bone Mineral Assessment of the Axial Skeleton: Technical Aspects. In: Orwoll ES, Bliziotes M, eds. Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management. New Jersey, Humana Pres Inc, 2003;83-104.

Books: Greenspan A. Orthopaedic Radiology a Practical Approach. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. p. 295-330.

F. Figures and Tables

If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and fully acknowledge that source. Number of figure/tables is restricted to four for original article and reviews and two for case reports. Authors should contact the editor prior to submission regarding any manuscript exceeding these figure/table limitations.

Tables: Supply each table in a separate file. Number tables according to the order in which they appear in the text, and supply a brief caption for each. Give each column a short or abbreviated heading. Write explanatory statistical measures of variation, such as standard deviation or standard error of mean. Be sure that each table is cited in the text.

Figures: Authors should number figures according to the order in which they appear in the text. Figures include graphs, charts, photographs, and illustrations. Each figure should be accompanied by a legend. Figures should be submitted as separate files, not in the text file. Image files must be cropped as close to the actual image as possible. Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to distinguish details. Figures, pictures/photographs must be uploaded as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

7. Manuscript Submission

As part of the submission process, authors are required to complete a check-list designed to ensure their submission complies with the instructions for authors, and submissions may be returned to authors who do not adhere to these guidelines.

The Bulletin of Urooncology only accepts electronic manuscript submission at the web site www.uroonkolojibulteni.org.

Correspondence

Bulletin of Urooncology

Editor-in-Chief, Murat Koşan MD PhD

Başkent University Faculty of Medicine, Department of Urology, Konya, Turkey

Phone: +90 216 594 52 85 Fax: +90 216 594 57 99

E-mail: muratkosan@yahoo.com

Contents

Original Articles

1 **Gleason Score Correlation Between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens**
Erdem Öztürk MD, Taha Numan Yıkılmaz MD; Ankara, Turkey

5 **Comparison of Subcapsular and Total Orchiectomy in Patients with Prostate Cancer**
Taha Numan Yıkılmaz MD, Erdem Öztürk MD, Nurullah Hamidi MD, Halil Başar MD; Ankara, Turkey

9 **Predictive Value of Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy on Prostate Cancer T Stage and Prognosis**
Serdar Çelik MD, Ozan Bozkurt MD, Hüseyin Alperen Yıldız MD, Ömer Demir MD, Burçin Tuna MD, Kutsal Yörükoğlu MD, Güven Aslan MD; İzmir, Turkey

14 **Evaluation of Prostatic Artery Embolization Efficiency in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with High Comorbidity**
İsmail Okan Yıldırım MD, Enes Duman MD, Ali Fırat MD, Hüseyin Çelik MD, Kaya Saraç MD; Malatya, Konya, İstanbul, Turkey

Reviews

18 **Effects and Mechanisms of Checkpoint Inhibitors (CTLA-4, PD-1 and PD-L1 Inhibitors) as New Immunotherapeutic Agents for Bladder Cancer**
Serdar Çelik MD, Zekiye Sultan Altun MD, Safiye Aktaş MD; İzmir, Turkey

26 **Metastasis Targeted Therapies in Renal Cell Cancer**
K. Fehmi Narter MD, Bora Özveren MD; İstanbul, Turkey

Case Reports

33 **A Rare Side Effect of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy: Reactive Arthritis**
Bahattin Kızılgök MD, Volkan İzol MD, Eren Erken MD, Mustafa Zühtü Tansuğ MD; Adana, Turkey

36 **Prostate and Bladder Metastases of Malignant Melanoma: Case Report**
Ali Gürağaç MD, Sercan Yılmaz MD, Zafer Demirer MD, Hasan Cem Irkılata MD, Yusuf Kibar MD; Bitlis, Ankara, Eskişehir, Isparta, Turkey

Editorial

Esteemed Colleagues and Readers of the Bulletin of Urooncology,

For the first issue of 2018, my assistant editors Ender Özden, MD and Barış Kuzgunbay, MD and myself have selected original research articles, case reports, and a review which we believe you will read with interest.

Through the efforts of both the present administrative board and our previous editors, the bulletin has made admirable progress in the process of entering national and international indexes, which will help researchers meet academic appointment and promotion criteria. The urology and urooncology community have provided their valuable support in this matter and are steadily increasing their efforts. One of the most important indicators of this support is being included in various indexes, particularly the TÜBİTAK/ULAKBİM Turkish Medical Index, which evaluates our national publications. We are also continuing our endeavors to enter major international indexes.

On behalf of the editorial board, I would like to thank the esteemed researchers and faculty who shared their knowledge in the review, case reports, and research articles featured in this issue.

We will continue to accept research articles and interesting case reports. We are especially proud that Turkish researchers who want to capitalize on their academic work prefer the bulletin. It is for this very reason that we will continue to strive for inclusion in major indexes. The valuable support and devoted efforts of the Turkish Association of Urooncology Board of Directors, and the entire urology and urooncology community continue to be our foundation.

Respectfully,

Murat Koşan, MD

Original Article

DOI: 10.4274/uob.921

Bulletin of Urooncology 2018;17:1-4

Gleason Score Correlation Between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens

Erdem Öztürk MD, Taha Numan Yıkılmaz MD

University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: Prostate cancer is the most common malignancy in men and the second cause of cancer-related mortality. Prostate biopsy and the Gleason score guide treatment decisions in prostate cancer. Several studies have investigated the correlation between biopsy scores and radical prostatectomy specimen scores. We also evaluated the correlation of Gleason scores of these specimens in our patient series.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the data of 468 men who were diagnosed with prostate cancer and underwent radical prostatectomy between 2008 and 2017. Patients' age, prostate-specific antigen levels at diagnosis, and prostate biopsy and radical prostatectomy specimen Gleason scores were recorded. Upgrading and downgrading were defined as increase or decrease of Gleason score of radical prostate specimen compared to Gleason score of prostate biopsy.

Results: A total of 442 men diagnosed with prostate cancer were included in the study. The mean age of the patients was 62.62±6.26 years (44-84 years) and mean prostate specific antigen level was 9.01±6.84 ng/mL (1.09-49 ng/mL). Prostate biopsy Gleason score was <7 in 335 (75.8%) men, 7 in 80 (18.1%) men, and >7 in 27 (6.1%) men. Radical prostatectomy specimen Gleason score was <7 in 267 (60.4%) men, 7 in 113 (25.5%) men and >7 in 62 (14%) men. Gleason correlation was highest in the 240 patients (71.6%) with score <7 and was lowest in the 31 (38.75%) patients with score =7.

Conclusion: This study demonstrated that the discordance rate between Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens was 35.7%.

Keywords: Prostate biopsy, radical prostatectomy, Gleason score

Introduction

Prostate cancer is currently one of the most common malignancies in men and the second most common cause of cancer-specific mortality after lung cancer (1). Diagnosis is based on digital rectal examination, serum prostate specific antigen (PSA) measurement, and when deemed necessary, transrectal prostate needle biopsy. Prostate needle biopsy provides information about tumor pathology, and therefore has a substantial impact on treatment decisions.

In spite of its importance in diagnosis and treatment planning, prostate needle biopsy may yield different Gleason scores than those determined by examination of radical prostatectomy (RP) specimens. Despite the integration of recently developed imaging systems into prostate needle biopsy procedures and a higher number of biopsy cores being acquired, there is still considerable inconsistency in biopsy and RP specimen grading. Correlation between Gleason scores obtained from biopsy and RP specimens has been reported in the range of 41.3-63%, with scores increasing in 21.9-47.4% of the patients and decreasing in 5-20.7% of the patients after RP (2,3,4,5).

Gleason scores are important in terms of disease course and treatment planning. The aim of the present study was to determine concordance between Gleason scores obtained from prostate needle biopsy and RP specimens.

Address for Correspondence: Erdem Öztürk MD, University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey Phone: +90 542 590 23 89 E-mail: drerdemoz@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2360-788X

Received: 02.10.2017 Accepted: 22.11.2017

Materials and Methods

A total of 468 patients who were diagnosed with prostate cancer by needle biopsy and underwent RP in our clinic between 2008 and 2017 were included in the study. Patients with incomplete data were excluded. The patients' age, pre-biopsy PSA values, biopsy pathology results, and post-RP pathology results were obtained retrospectively by medical record review.

Prostate biopsy was recommended for patients with suspicious digital rectal examination and/or elevated PSA (≥4 ng/mL). All prostate biopsies were performed as transrectal ultrasound-guided biopsy using an 18-gauge, 200 mm biopsy needle. All patients in the study underwent 12-core prostate biopsy. Patients who were diagnosed with prostate cancer according to these biopsy results and underwent RP were included in the study.

The biopsy and RP specimens of the patients were evaluated by pathologists and all specimens were scored according to the Gleason grading system. Ensuring that there were sufficient numbers in each group, the patients were divided into 3 groups based on Gleason score (<7, =7, and >7). Within each group, patients' biopsy and RP specimen Gleason scores were compared. A second analysis was done by separating patients with a Gleason score of 7 into two groups: 3+4 and 4+3. Cases were classified as upgrade if the RP specimen score was higher than the biopsy score, and as downgrade if RP score was lower than biopsy score.

Results

Of the total 468 patients who underwent RP, 442 met the inclusion criteria of the study. The mean age of the patients was 62.62±6.26 years (44-84 years) and their mean PSA value at time of diagnosis was 9.01±6.84 ng/mL (1.09-49 ng/mL). Gleason score based on prostate biopsy result was <7 for 335 patients (75.8%), 7 for 80 patients (18.1%), and >7 for 27 patients (6.1%). Gleason score based on RP specimen pathology result was <7 for 267 patients (60.4%), 7 for 113 patients (25.5%), and >7 for 62 patients (14%) (Table 1).

According to biopsy results, Gleason 3+3 was the most observed pathology (75.8%), followed by Gleason 3+4 (14%). Similarly, according to RP specimen, the prevalence of Gleason 3+3 was 60.4% and that of Gleason 3+4 was 19.9%. In 284 patients (64.2%), biopsy results were similar to RP specimen results, whereas Gleason grade was downgraded in 39 patients (8.8%) and upgraded in 119 patients (26.9%). The highest compatibility was observed in the Gleason <7 patient group, which consisted of 240 patients (71.6%). The lowest compatibility was observed in Gleason 7 patient group, which consisted of 31 patients (38.75%). Although the total Gleason score remained constant, the results of 5 patients with biopsy results of Gleason 3+4 were changed to Gleason 4+3, and Gleason 4+3 score was changed to Gleason 3+4 in 7 patients (Table 2).

According to the D'amico risk classification, patients were analyzed in subgroups of Gleason score <7, =7, and >7. Of 335 patients in the Gleason <7 group, 95 (39.5%) were upgraded after RP. Among the 80 patients with a biopsy Gleason score of 7, results obtained from the two specimens were compatible in 31 (38.75%), while 27 patients (33.75%) were downgraded and 22 patients (27.5%) were upgraded. Of the 27 patients with a biopsy score >7, 12 patients (44.4%) were downgraded.

Table 1. Patient characteristics

	Number (n=442)
Age (years)	62.6±6.2
PSA (ng/mL)	9.0±6.84
Biopsy Gleason scores	
3+3	335
3+4	62
4+3	18
4+4	17
3+5	3
5+3	1
4+5	1
5+4	3
5+5	2
Radical prostatectomy specimen Gleason scores	
3+3	267
3+4	88
4+3	25
4+4	42
3+5	9
5+3	0
4+5	2
5+4	6
5+5	3

PSA: Prostate specific antigen

Table 2. Change in Gleason scores between biopsy and radical prostatectomy specimens

Biopsy score	Downgrade	Compatible	Upgrade
<7		240	95
=7 3+4 4+3	27 22 5	31 21 10	22 19 3
>7	12	13	2
Total	39 (8.8%)	284 (64.25%)	119 (26.9%)

Discussion

In prostate cancer, identifying Gleason score is the key factor in choosing from a broad spectrum of treatment options ranging from watchful waiting to multimodal treatment. In this widely used grading system, the first and second most common glandular patterns are identified and patients are placed into risk groups according to the sum of these two patterns (6). Gleason score determined from RP specimens is shown to be one of the predictive factors of patient survival (7). Although effective for predicting prognosis and making treatment decisions, Gleason scores may differ between prostate needle biopsy and RP specimen. In 2005, the International Society of Urological Pathology published a consensus report aiming to improve biopsy results and standardize biopsy technique. The systematic procedure for prostate biopsy described in that

report led to better agreement between the results of biopsy and RP specimens (8).

There are several studies in literature regarding concordance between biopsy specimens and RP specimens in prostate cancer patients. Cookson et al. (9) reported a compatibility rate of 31% between scores of biopsy and RP specimens. They determined a biopsy score upgrade rate of 54% and a downgrade rate of 15%. In another study, San Francisco et al. (10) reported a 67% compatibility rate between biopsy scores and surgical pathology scores, while biopsy scores were downgraded in 11% of the patients and upgraded in 22%. This discrepancy between scores obtained from biopsies and surgical specimens has been the focus of numerous studies. In studies further evaluating patients with incompatible results, the upgrade rate has varied between 21.9-47.4% while the downgrade rate varies between 5-20.7% (3,4). The compatibility rate in our series was 64.2% and upgrade/downgrade rates were 26.9% and 8.8%, respectively. Our data were consistent with the literature, though we observed slightly higher agreement between the two specimens.

Stav et al. (11) reported that agreement was lower in patients with Gleason scores between 2-4, and 94.2% of these patients were upgraded. In a study by Capitanio et al. (12) investigating 301 prostate cancer patients in the low-risk group according to D'amico classification, 38.5% of the patients were upgraded. According to the subgroup analysis performed in our study, of 335 patients with Gleason score of 6, biopsy and RP specimen grading was compatible in 240 (71.6%), while scores were upgraded for the remaining 95 patients (28.4%).

Donohue et al. (13) reported that 45% of patients with biopsy scores of 8-10 were downgraded. In a study of patients with Gleason score 9-10, D'elia et al. (14) reported that 58% had compatible biopsy and RP specimen scores. In the present study, of the 25 patients with biopsy Gleason score >7, 12 patients (44.4%) were downgraded after RP, whereas 55.6% of the patients had compatible results.

D'elia et al. (14) also grouped and analyzed prostate cancer patients according to their Gleason score. Biopsy and RP specimen scores were similar for 57.4% of the patients in the Gleason 3+4 group, whereas 6.4% of the patients were downgraded and 36.2% of patients were upgraded after RP. The same analysis in our patient group revealed compatible scores in 33.8%, downgrade in 35.4%, and upgrade in 30.6%. D'elia performed a similar analysis with Gleason 4+3 patients and determined compatibility, downgrade, and upgrade rates of 35.3%, 23.5%, and 41.2%, respectively, in that group. In our study, these rates were 55.5%, 27.7%, and 16.6%, respectively, in our Gleason 4+3 group.

Study Limitations

Limitations of this study include its retrospective design, the use of ultrasound guidance for biopsy, and the fact that the biopsy and surgical specimens were examined by different pathologists. Magnetic resonance imaging-guided biopsy and the pathological examinations by the same pathologist would likely increase the compatibility between the specimens.

Conclusion

Gleason score is the most important parameter in prostate cancer in terms of making treatment decisions and predicting prognosis. Therefore, concordance between biopsy and the pathology results directly affects the prognosis of the patient. The results of our study demonstrated a 35.7% rate of discordance between Gleason scores obtained from transrectal prostate biopsy and RP surgical specimens. This rate brings into question the accuracy of the chosen treatment. Although numerous studies have investigated this issue, an effective way of reducing these discrepancies has yet to be determined. Further studies utilizing different imaging modalities and including larger sample sizes are needed.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was retrospectively reviewed by examining patient files. For this reason, ethical approval was not received.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Ö., T.N.Y., Concept: E.Ö., Design: E.Ö., T.N.Y., Data Collection or Processing: E.Ö., T.N.Y., Analysis or Interpretation: E.Ö., Literature Search: E.Ö., Writing: E.Ö.

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

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

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:359-386.
2. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international metaanalysis. Eur Urol 2008;54:371-381.
3. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. Urology 2011;77:407-411.
4. Reis LO, Zani EL, Freitas LL, et al. Higher prostate weight is inversely associated with Gleason score upgrading in radical prostatectomy specimens. Adv Urol 2013;2013:710421.
5. Van Praet C, Libbrecht L, D'Hondt F, et al. Agreement of Gleason score on prostate biopsy and radical prostatectomy specimen: is there improvement with increased number of biopsy cylinders and the 2005 revised Gleason scoring? Clin Genitourin Cancer 2014;12:160-166.
6. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 1992;23:273-279.
7. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. Urology 1996;48:249-260.
8. 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.

9. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. J Urol 1997;157:559-562.
10. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, et al. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. J Urol 2003;169:136-140.
11. Stav K, Judith S, Merald H, et al. Does prostate biopsy Gleason score accurately express the biologic features of prostate cancer? Urol Oncol 2007;25:383-386.
12. Capitanio U, Karakiewicz PI, Valiquette L, et al. Biopsy core number represents one of foremost predictors of clinically significant Gleason sum upgrading in patients with low-risk prostate cancer. Urology 2009;73:1087-1091.
13. 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.
14. D'elia C, Cerruto MA, Cioffi A, et al. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. Mol Clin Oncol 2014;86:284-287.

Orijinal Makale / Original Article

Bulletin of Urooncology 2018;17:1-4'te yayımlanan İngilizce makalenin birebir Türkçe versiyonudur.

Prostat Biyopsisi ve Radikal Prostatektomi Spesmeni Gleason Skorlarının Uyumu

Gleason Score Correlation Between Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens

Dr. Erdem Öztürk, Dr. Taha Numan Yıkılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Tanı ve tedavi planlamasındaki önemli yerine rağmen, prostat iğne biyopsisinde elde edilen Gleason skorları ile radikal prostatektomi spesmeninin incelenmesi sonrası elde edilen Gleason skorları arasında farklılık olabilmektedir. Bu çalışmada tedavi seçiminde ve hastalığın seyrinde önemli olan Gleason skorlarının prostat iğne biyopsisi ile radikal prostatektomi spesmeni arasındaki uyumunu saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2008-2017 tarihleri arasında prostat iğne biyopsisi ile prostat kanseri tanısı konulan ve radikal prostatektomi operasyonu yapılan 468 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, tanı anındaki prostat spesifik antijen değerleri, biyopsi ve radikal prostatektomi spesmenlerinden elde edilen Gleason skorları kaydedildi. Radikal prostatektomi spesmen skorunun biyopsi skoruna göre yüksek olması upgrade, düşük olması ise downgrade olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Radikal prostatektomi yapılan 468 hastanın kriterlere uyum sağlayan 442'si çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 62,62±6,26 (44-84) iken, tanı anındaki ortalama prostat spesifik antijen değeri 9,01±6,84 (1,09-49) olarak hesaplandı. Prostat biyopsisi sonucunda 335 (%75,8) hastanın Gleason skoru <7, 80 (%18,1) hastanın Gleason skoru =7 iken, 27 (%6,1) hastanın ise Gleason skoru >7 olarak saptandı. Radikal prostatektomi sonucu elde edilen spesmenin patolojisine göre 267 (%60,4) hastanın Gleason skoru <7, 113 (%25,5) hastanın Gleason skoru =7, 62 (%14) hastanın ise Gleason skoru >7 olarak saptandı. Gleason skorları arası uyumun en yüksek olduğu hasta grubu 240 (%71,6) hasta ile Gleason <7 grubu olurken, en düşük olduğu grup ise 33 (%40,2) hasta ile Gleason =7 grubu oldu.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda transrektal prostat biyopsisi ile elde edilen skorlar ile cerrahi spesmenin incelenmesi ile elde edilen Gleason skorları arasındaki uyumsuzluk oranı %35,7 olarak bulunmuş ve bu oran tercih edilen tedavinin doğruluğunu şüpheye düşürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Prostat biyopsisi, radikal prostatektomi, Gleason skoru

Abstract

Objective: Prostate cancer is the most common malignancy in men and the second cause of cancer-related mortality. Prostate biopsy and the Gleason score guide treatment decisions in prostate cancer. Several studies have investigated the correlation between biopsy scores and radical prostatectomy specimen scores. We also evaluated the correlation of Gleason scores of these specimens in our patient series.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the data of 468 men who were diagnosed with prostate cancer and underwent radical prostatectomy between 2008 and 2017. Patients' age, prostate-specific antigen levels at diagnosis, and prostate biopsy and radical prostatectomy specimen Gleason scores were recorded. Upgrading and downgrading were defined as increase or decrease of Gleason score of radical prostate specimen compared to Gleason score of prostate biopsy.

Results: A total of 442 men diagnosed with prostate cancer were included in the study. The mean age of the patients was 62.62±6.26 years (44-84 years) and mean prostate specific antigen level was 9.01±6.84 ng/mL (1.09-49 ng/mL). Prostate biopsy Gleason score was <7 in 335 (75.8%) men, 7 in 80 (18.1%) men, and >7 in 27 (6.1%) men. Radical prostatectomy specimen Gleason score was <7 in 267 (60.4%) men, 7 in 113 (25.5%) men and >7 in 62 (14%) men. Gleason correlation was highest in the 240 patients (71.6%) with score <7 and was lowest in the 31 (38.75%) patients with score =7.

Conclusion: This study demonstrated that the discordance rate between Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens was 35.7%.

Keywords: Prostate biopsy, radical prostatectomy, Gleason score

Yaz›flma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erdem Öztürk, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye Tel.: +90 542 590 23 89 E-posta: drerdemoz@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2360-788X

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 22.11.2017

Giriş

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde görülen en sık malignite olup, akciğer kanserinden sonra kanser spesifik ölümlerin en sık ikinci sebebidir (1). Prostat kanseri tanısında dijital rektal muayene, serum prostat spesifik antijen (PSA) ölçümü ve gerekli görülen hastalarda transrektal prostat iğne biyopsisi temeldir. Prostat iğne biyopsisi hastalığın patolojisi hakkında bilgi vererek tedavi seçenekleri arasında karar vermemizi sağlayan en önemli yöntemdir.

Tanı ve tedavi planlamasındaki önemli yerine rağmen prostat iğne biyopsisinde elde edilen Gleason skorları ile radikal prostatektomi (RP) spesmeninin incelenmesi sonrası elde edilen Gleason skorları arasında farklılık olabilmektedir. Zaman içinde gelişen görüntüleme sistemlerinin prostat iğne biyosisi ile entegrasyonuna ve biyopside alınan kor sayıların artışına rağmen; biyopsi ile RP spesmeni arasındaki uyumsuzluk göz ardı edilemeyecek kadar çoktur. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; biyopside elde edilen Gleason skorları ile RP spesmeninde elde edilen skorlar arasındaki korelasyon %41,3 ile %63 arasında değişmekte olup, hastaların %21,9-%47,4'ünde skor artışı görülürken, %5-20,7'sinde skorlarda azalma izlenmektedir (2,3,4,5).

Bu çalışmada tedavi seçiminde ve hastalığın seyrinde önemli olan Gleason skorlarının prostat iğne biyopsisi ile RP spesmeni arasındaki uyumunu saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2008-2017 tarihleri arasında prostat iğne biyopsisi ile prostat kanseri tanısı konulan ve RP operasyonu yapılan 468 hasta çalışmaya alındı. Datalarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif olarak arşiv kayıtlarından hastaların yaşına, biyopsi öncesi PSA değerlerine, biyopsi patolojsinin sonuçlarına ve RP sonrası patoloji sonuçlarına ulaşıldı ve kaydedildi.

Dijital rektal muayenesinde şüphelenilen ve/veya PSA yüksekliği saptanan (PSA ≥4 ng/mL) hastalar prostat biyopsisine yönlendirilmiştir. Tüm prostat biyopsileri transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılmış olup 18 G kalınlığında ve 200 mm uzunluğunda biyopsi iğnesi kullanılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalarda biyopsi ile prostat 12 kor örneklenmiştir. Biyopsi sonucunda prostat kanseri tanısı alan ve RP yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların biyopsi ve RP spesmenleri patologlar tarafından değerlendirilmiş olup, tüm spesmenler Gleason grade'leme sistemine göre skorlanmıştır. Gruplarda bulunan hasta sayılarındaki kısıtlılık göz önüne alınarak, hastalar Gleason skoru <7, =7, >7 olmak üzere 3 ayrı gruba ayrılmıştır. Her üç gruptaki hastaların biyopsi ve cerrahisi, spesmenlerinden elde edilen Gleason skorları kendi içlerinde karşılaştırılmıştır. Gleason skoru 7 olan hastalar ise kendi içinde 3+4 ve 4+3 olarak ayrılarak tekrardan analiz edilmiştir. RP spesmen skorunun biyopsi skoruna göre yüksek olması upgrade, düşük olması ise downgrade olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

RP yapılan 468 hastanın kriterlere uyum sağlayan 442'si çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 62,62±6,26 (44-84) iken, tanı anındaki ortalama PSA değeri 9,01±6,84 ng/mL (1,09-49) olarak hesaplandı. Prostat biyopsisi sonucunda 335 (%75,8) hastanın Gleason skoru <7, 80 (%18,1) hastanın Gleason skoru =7 iken, 27 (%6,1) hastanın ise Gleason skoru >7 olarak saptandı. RP sonucu elde edilen spesmenin patolojisine göre ise 267 (%60,4) hastanın Gleason skoru <7, 113 (%25,5) hastanın Gleason skoru =7, 62 (%14) hastanın ise Gleason skoru >7 olarak saptandı (Tablo 1).

Biyopsi sonuçları doğrultusunda en sık saptanan patoloji Gleason 3+3 (%75,8), en sık ikinci saptanan patoloji ise Gleason 3+4 (%14) idi. RP spesmenindeki en sık saptanan Gleason skorları da biyopsi sonuçlarına benzer olarak; Gleason 3+3 görülme oranı %60,4, Gleason 3+4 görülme oranı ise %19,9'du. Biyopsi sonuçları 284 (%64,2) hastada RP spesmeninin sonucuna benzer olup; 39 (%8,8) hastada Gleason grade'lerinde azalma, 119 (%26,9) hastada ise Gleason grade'lerinde artma izlendi. Gleason skorları arası uyumun en yüksek olduğu hasta grubu 240 (%71,6) hasta ile Gleason <7 grubu olurken, en düşük olduğu grup ise 31 (%38,75) hasta ile Gleason =7 grubu oldu. Her ne kadar toplam Gleason skoru değişmese de biyopsi sonucu Gleason 3+4 olan hastaların 5'i Gleason 4+3 olurken; skoru 4+3 olan hastaların ise 7'si Gleason 3+4 olarak değişti (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta özellikleri

	Sayı (n=442)
Yaş (yıl)	62,6±6,2
PSA (ng/mL)	9,0±6,84
Biyopsi skorları	
3+3 3+4 4+3 4+4 3+5 5+3 4+5 5+4 5+5	335 62 18 17 3 1 1 3 2
Radikal prostatektomi spesmen skorları	
3+3 3+4 4+3 4+4 3+5 5+3 4+5 5+4 5+5	267 88 25 42 9 0 2 6 3

PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 2. Biyopsi skorları ile radikal prostatektomi spesmen skorları arasındaki değişim

Biyopsi skoru	Downgrade	Uyumlu	Upgrade
<7		240	95
=7 3+4 4+3	27 22 5	31 21 10	22 19 3
>7	12	13	2
Toplam	39 (%8,8)	284 (%64,25)	119 (%26,9)

D'amico risk sınıflaması göz önüne alınarak hastalar, Gleason skor <7, =7 ve >7 olarak üç gruba ayrılarak alt grup analizleri yapıldı. Gleason skoru <7 olan grupta 335 hasta bulunurken, hastaların 95'inin (%39,5) RP spesmeninde upgrade izlendi. Biyopsi skoru 7 olan 80 hastanın ise 31'inde (%38,75) iki spesmen uyumlu iken; 27 (%33,75) hastada downgrade, 22 (%27,5) hastada ise upgrade izlendi. Biyopsi skoru >7 olan 27 hastanın incelenmesinde ise 12 (%44,4) hastada downgrade olduğu saptandı.

Tartışma

Prostat kanseri hastalarında hastalığın Gleason skorlarının tanımlanması, aktif izlemden multimodal tedavilere kadar değişen bir yelpazedeki tedavi kararını belirlemede en önemli etkendir. Günümüzde sıklıkla kullanılan bu grade'leme sisteminde en sık görülen birinci ve ikinci glandüler patern tanımlanır ve bu iki paternin toplamını da içeren bir sınıflamaya göre hastalar risk gruplarına ayrılır (6). RP spesmeninde saptanan Gleason skorunun hasta sağkalımı üzerine prediktif faktörlerden biri olduğu kanıtlanmıştır (7). Gerek tedavi kararında gerekse prognozu öngörmede etkili olan Gleason skorları, prostat iğne biyopsisi ile RP spesmeni arasında farklılık göstermektedir. Biyopsi sonuçlarının iyileştirilmesi ve tekniğin standardizasyonu amacıyla 2005 yılında yayınlanan the International Society of Urological Pathology konsensusu ile prostat biyopsisinin sistematiği tanımlanmış olup, bunu takiben biyopsi ile RP spesmeni arası uyum artmıştır (8).

Prostat kanseri hastalarının biyopsi spesmeni ile RP spesmeni arasındaki uyumsuzluk birçok çalışmaya konu olmuştur. Cookson ve ark. (9) biyopsi skoru ile RP spesmen skoru arasındaki uyumu %31 olarak raporlamıştır. Biyopsi skorlarındaki upgrade oranını %54, downgrade oranını ise %15 olarak hesaplamışlardır. San Francisco ve ark. (10) tarafından yayınlanan çalışmada ise biyopsi skorlarının %67'si cerrahi patoloji skoru ile uyum gösterirken; %11 hastada downgrade, %22 hastada upgrade izlenmiştir. Biyopsi skorları ile cerrahi spesmen skorları arasındaki bu uyumsuzluk birçok çalışma ile araştırılmıştır. Uyumsuzluk olan hastaların ileri değerlendirildiği çalışmalarda ise olguların upgrade olma oranı %21,9 ile %47,4 arasında değişmekte iken, downgrade olma oranı %5 ile %20,7 arasında değişmektedir (3,4). Bizim serimizdeki uyumluluk oranı %64,2 olarak saptandı; upgrade olma oranı %26,9, downgrade olma oranı ise %8,8 olarak hesaplandı. Verilerimiz literatürle uyumlu olmakla birlikte, iki spesmen arası uyum oranımızın literatüre göre kısmen yüksek olduğu görüldü.

Stav ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada Gleason skoru 2-4 arasında olan hastalardaki uyum oranının daha az olduğu ve bu hastaların %94,2'sinde upgrade görüldüğü belirtilmiştir. Capitanio ve ark. (12) D'amico sınıflamasına göre düşük risk grubunda olan 301 prostat kanseri hastasını inceledikleri çalışmalarında, hastaların %38,5'inde skorlarda upgrade olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda yapılan alt grup analizinde Gleason skoru 6 olan 335 hastanın 240'ında (%71,6) biyopside elde edilen skor RP spesmeni ile benzer iken; geri kalan 95 (%28,4) hastanın ise Gleason skorlarında upgrade olduğu görülmüştür.

Donohue ve ark. (13) biyopsi skoru 8-10 arası olan hastaları incelemişler ve bu hastalarda downgrade görülme oranını %45 olarak vermişlerdir. D'elia ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada ise Gleason skoru 9-10 olan hastaların %58'inde RP spesmeninin biyopsis spesmeni ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamıza alınan ve biyopsi skoru >7 olan 25 hastanın RP spesmenleri incelendiğinde 12 (%44,4) hastanın skorlarında downgrade olduğu saptanırken, hastaların %55,6'sında iki spesmen birbiriyle uyumluydu.

D'elia ve ark. (14) çalışmalarında prostat kanserli hastalarını Gleason skoru alt gruplarına göre ayırıp incelemişlerdir. Gleason 3+4 hastaların %57,4'ünde biyopsi skoru ile RP spesmen skoru benzer iken; hastaların %6,4'ünde downgrade, %36,2'sinde upgrade olduğu saptanmıştır. Aynı grubu bizim serimizde incelediğimizde ise hastaların %33,8'inde iki spesmen arası uyum saptanırken; downgrade oranı %35,4, upgrade oranı ise %30,6 olarak belirlenmiştir. D'elia ve ark. (14) benzer analizi Gleason 4+3 hastalara da yapmıştır ve bu gruptaki uyum %35,3, downgrade %23,5, upgrade ise %41,2 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise Gleason 4+3 hasta grubundaki uyum %55,5, downgrade %27,7, upgrade ise %16,6 olarak saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmiş olması, biyopsilerde kılavuz olarak ultrasonografi kullanılması, biyopsi spesmenleri ve cerrahi spesmenlerin farklı patologlar tarafından incelenmesi çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir. Biyopsi kılavuzu olarak manyetik rezonans kullanılmasının ve patolojilerin aynı patolog tarafından incelenmesinin spesmenlerin tutarlılığını artıracağı düşünülmüştür.

Sonuç

Prostat kanserinde tedavi seçimi ve prognozu öngörmede Gleason skorlaması yol gösterici en iyi parametredir. Bu nedenle biyopsi skorlaması ile nihai patolojinin tutarlılığı uygulanacak hastanın prognozu üzerine doğrudan etkilidir. Çalışmamızın sonucunda transrektal prostat biyopsisi ile elde edilen skorlar ve cerrahi spesmenin incelenmesi ile elde edilen Gleason skorları arasındaki uyumsuzluk oranı %35,7 olarak bulunmuş ve bu oran tercih edilen tedavinin doğruluğunu şüpheye düşürmüştür. Ancak literatürde birçok defa araştırılmış olsa da uyumsuzluğu azaltacak etkili bir yol önerilememiştir. Bu konu üzerine farklı görüntüleme yöntemlerinin ve daha geniş hasta sayılarının dahil edildiği ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Etik

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

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Ö., T.N.Y., Dizayn: E.Ö., Veri Toplama veya İşleme: E.Ö., T.N.Y., Analiz veya Yorumlama: E.Ö., Literatür Arama: E.Ö., Yazan: E.Ö.

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

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:359-386.
2. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international metaanalysis. Eur Urol 2008;54:371-381.
3. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. Urology 2011;77:407-411.
4. Reis LO, Zani EL, Freitas LL, et al. Higher prostate weight is inversely associated with Gleason score upgrading in radical prostatectomy specimens. Adv Urol 2013;2013:710421.
5. Van Praet C, Libbrecht L, D'Hondt F, et al. Agreement of Gleason score on prostate biopsy and radical prostatectomy specimen: is there improvement with increased number of biopsy cylinders and the 2005 revised Gleason scoring? Clin Genitourin Cancer 2014;12:160-166.
6. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol 1992;23:273-279.
7. Kupelian P, Katcher J, Levin H, et al. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. Urology 1996;48:249-260.
8. 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.
9. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. J Urol 1997;157:559-562.
10. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, et al. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. J Urol 2003;169:136-140.
11. Stav K, Judith S, Merald H, et al. Does prostate biopsy Gleason score accurately express the biologic features of prostate cancer? Urol Oncol 2007;25:383-386.
12. Capitanio U, Karakiewicz PI, Valiquette L, et al. Biopsy core number represents one of foremost predictors of clinically significant Gleason sum upgrading in patients with low-risk prostate cancer. Urology 2009;73:1087-1091.
13. 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.
14. D'elia C, Cerruto MA, Cioffi A, et al. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. Mol Clin Oncol 2014;86:284-287.

Original Article

DOI: 10.4274/uob.925

Bulletin of Urooncology 2018;17:5-8

Comparison of Subcapsular and Total Orchiectomy in Patients with Prostate Cancer

Taha Numan Yıkılmaz MD[1], Erdem Öztürk MD[1], Nurullah Hamidi MD[2], Halil Başar MD[1]

[1]University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey

[2]Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: We aimed to compare the oncologic and functional outcomes of patients who underwent subcapsular or total orchiectomy for surgical castration in prostate cancer.

Materials and Methods: We studied 65 patients who underwent total or subcapsular orchiectomy with a diagnosis of prostate cancer between April 2014 and May 2017. At postoperative 3-month follow-up, prostate specific antigen (PSA) and total testosterone levels were measured and patients were asked about their psychological status due to organ loss. Results were compared between the groups.

Results: Sixty-five patients were evaluable: 23 had subcapsular and 42 had total orchiectomy. The mean age of the cases was 71.4 (60-83) years, the mean PSA level was 45.4 ng/dL (4-3800 ng/dL), and 41 cases had metastatic foci. There was no significant difference between the complication rates of the groups, but duration of the operation was significantly shorter in the subcapsular orchiectomy group. The two groups had similar mean PSA and testosterone levels at postoperative 3 months, but significantly more patients with total orchiectomy reported psychological problems due to organ loss.

Conclusion: Subcapsular orchiectomy should be preferred for surgical castration because of the short duration of operation and the advantage of organ presence within the scrotal sac after surgery. In terms of oncologic outcomes, subcapsular orchiectomy shows no difference from total orchiectomy and is a safe alternative.

Keywords: Subcapsular orchiectomy, total orchiectomy, prostate cancer

Introduction

Prostate cancer is the second most common malignant neoplasm in men after skin cancer. It accounts for 28% of all cancers in males. Although the introduction of the prostate-specific antigen (PSA) test in the 1960s has facilitated the diagnosis of prostate cancer, 5-10% of these patients are diagnosed with distant metastasis (1). Diethylstilbestrol treatment was first prescribed after it was discovered that prostate cancer is an androgen-dependent condition. Huggins and Hodges (2) first described total orchiectomy in 1941, claiming that orchiectomy and estrogen were equally effective in metastatic cases. This treatment was shown to provide 18-34 months of progression-free survival in 90% of patients (3). While gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists have been used since the 1980s for chemical castration, GnRH antagonists have also been used in recent years (4). Antiandrogen therapies are used to prevent the "flare phenomenon" that may occur with GnRH agonists, but their use for maximal androgen blockade is much less common today.

Surgical castration is preferred due to the late onset of effect and high cost of medical castration. The only reason explaining the avoidance of surgical castration is shown to be the psychological distress that can result from having an empty scrotum (1). With this in mind, Riba (5) first described subcapsular orchiectomy

Address for Correspondence: Taha Numan Yıkılmaz MD, University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey Phone: +90 312 336 09 09 E-mail: numanyikilmaz@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-8410-2474

Received: 02.10.2017 Accepted: 13.12.2017

in 1942. In this technique, the outer wall of the tunica albuginea is preserved and a palpable mass is left after the operation to prevent the empty scrotum sensation. Several other techniques have been described to address this issue, such as inserting testicular prostheses, fat injection following total orchiectomy, and subepididymal orchiectomy, but none has been as successful as the simple subcapsular orchiectomy.

In this study, we compared oncological follow-up results and the impact of surgery type in patients who underwent subcapsular and total orchiectomy in our clinic due to advanced or metastatic prostate cancer.

Materials and Methods

Patients who were scheduled for surgical castration due to prostate cancer and underwent total or subcapsular orchiectomy in our clinic between April 2014 and May 2017 were evaluated. Of the 83 patients who underwent orchiectomy during the study period, 18 were excluded due to missing data or incomplete follow-up. Thus, the data of 65 patients were analyzed in this retrospective study. The patients' demographic characteristics, comorbidities, preoperative metastatic status, treatments received, surgical anesthesia risks, surgery time, length of hospital stay, drainage volumes, and complications were recorded. All patients included in the study provided informed consent for the operation. Because the study was retrospective, ethics committee approval was not obtained. The study was designed in accordance with the Declaration of Helsinki.

In the subcapsular orchiectomy technique practiced in our clinic, we use a no. 15 scalpel to create a single incision through the skin, subcutaneous layer, tunica vaginalis, and tunica albuginea to access the testicular tissue. Perforating the tunica albuginea allows the testicular parenchyma to be extruded through this small incision. The testicular tissue is then peeled from the tunica albuginea using wet gauze. Hemostasis is achieved with cauterization and the tunica albuginea is closed with 3-0 vicryl hemostatic suture. The skin is closed with interrupted 2-0 vicryl sutures without placing a Penrose drain and "turban" compression dressing is applied to the scrotum. We perform the standard total orchiectomy technique, wherein an incision is made in the skin and subcutaneous tissue, then the tunica vaginalis is separated from the subcutaneous tissue via blunt dissection and the testis is removed together with the tunica vaginalis. Both procedures were performed under regional anesthesia and all patients were discharged within 48 hours postoperatively.

At postoperative 3-month follow-up, the patients' PSA and total testosterone levels were measured and they were asked about their psychological state regarding organ loss. Results of the two groups were compared. Statistical analysis were performed using SPSS Windows 21.0 software package and the Mann-Whitney U test. $P<0.05$ was accepted as the minimum significance level.

Results

Eighty-three patients were initially selected for the study, but only 65 patients met the inclusion criteria. Four patients were excluded because testicular prostheses were inserted during surgery, 3 patients died in the early postoperative period, 2 patients had a history of previous scrotal surgery, and 9 patients were lost to follow-up. Twenty-three of the remaining patients underwent subcapsular orchiectomy and 42 underwent total orchiectomy. Choice of surgical procedure was based on the surgeon's preference. Forty-one of the 65 patients who underwent surgical castration had been diagnosed with metastatic prostate cancer prior to surgery. In 12 of these patients, surgical castration was performed as the first treatment option without attempting chemical castration due to the patient's age, preference, socioeconomic and cultural level, and metastatic burden, as well as the doctor's preference. Surgical castration was not chosen as primary treatment for any of the non-metastatic patients. The patients' mean age was 71.4 years (60-83 years) and their mean preoperative PSA level was 45.4 ng/dL (4-3800 ng/dL). In the same surgical session, 17 patients underwent transurethral resection of the prostate (TURP) due to lower urinary system complaints, and 1 patient also had penile prosthesis implantation. Patients who underwent subcapsular orchiectomy were included in group 1, and patients who underwent total orchiectomy in group 2. Differences between the groups in terms of demographic characteristics and complications are summarized in Table 1.

Preoperative PSA levels were significantly lower in patients who underwent subcapsular orchiectomy compared to patients who had total orchiectomy (21.6 ng/dL and 49 ng/dL, respectively). There were no significant differences between the groups in terms of age or American Society of Anesthesiologists physical status scores. There was also no significant difference between the mean surgery times of the groups, though the surgery was slightly shorter in group 1 (23 min and 32 min, respectively). TURP and prosthesis implantation procedures performed simultaneously with orchiectomy were not included when calculating surgery times. Patients in group 1 did not require drain placement; exudate saturated an average of 1.5 sponge dressings. In group 2, a Penrose drain was inserted for 27 of the patients and left

Table 1. Comparison of demographic data and characteristics between groups

	Group 1 Subcapsular orchiectomy n=23	Group 2 Total orchiectomy n=42	p
Age (years)	70.2	71.8	0.2
PSA (ng/dL)	21.6	49.2	0.03
ASA	2.7	2.6	0.8
Surgery duration (min)	23	32	0.08
Same-day discharge (%)	56%	15%	0.005
TURP	7	10	-
Complication rate (%)	9	25	0.2
Postoperative PSA (ng/dL)	3.1	4.1	0.6
Postoperative testosterone (ng/mL)	29	33	0.8
Satisfaction rate (%)	81	40	0.001

ASA: American Society of Anesthesiologists, PSA: Prostate specific antigen, TURP: Transurethral resection of the prostate

in place for at least 24 hours postoperatively. As exact drainage volumes could not be calculated in both groups, the difference between groups could not be assessed. When patients who did not undergo simultaneous TURP were compared in terms of time to discharge, it was found that 9 of the patients in group 1 (56%) and 5 of the patients in group 2 (15%) were discharged on the same day as surgery. There was no significant difference between the two groups in length of hospital stay. Complications were observed in a total of 13 patients from both groups and 4 patients required revision surgery. These patients underwent wound revision, and there was no significant difference between the groups. PSA and total testosterone levels analyzed at postoperative 3 months did not differ significantly between the groups. At postoperative 3-month follow-up, the patients were asked to rate their satisfaction with the operation and responses were recorded as "satisfied" or "not satisfied". Eighty-one percent of the patients in group 1 were happy due to the sensation of having testes, while only 40% of the patients in group 2 expressed satisfaction; this difference was statistically significant.

Discussion

Antiandrogen therapy for metastatic prostate cancer can be achieved through chemical or surgical castration. Surgical castration is performed through a scrotal incision as either total orchiectomy or as subepididymal or subcapsular orchiectomy, which gives the patient the feeling that the scrotum is partially full. As the testosterone-producing parenchyma is removed in all three techniques, they provide equivalent treatment efficacy (6). Although surgical castration is preferred as an inexpensive and easy procedure, its biggest demonstrable disadvantages include complications associated with surgical procedures and the psychological trauma of the "empty scrotum" feeling (1).

In the present study, we observed no marked difference in terms of complications between the patients who underwent subcapsular orchiectomy and total orchiectomy, and there were no life-threatening complications. In their study of 74 patients, Zhang et al. (7) reported complications rates of 3% and 22% respectively for patients undergoing subcapsular and total orchiectomy, and similar rates have been confirmed in numerous other studies (8,9). These studies have generally shown that the subcapsular technique has fewer complications. Although we observed a similar ratio in our study, the difference was not statistically significant, which may be related to the fact that the patients were operated by different surgeons. The need for revision surgery was quite low in our patient group (6%), consistent with the literature.

A notable finding of our study was the short surgery times in patients undergoing subcapsular orchiectomy, which was not consistent with the literature. Roosen et al. (8) reported that the subcapsular technique took significantly longer to perform. We attribute this discrepancy to our variation on the surgical technique. In our technique, the testicular parenchyma is accessed and removed via a single full-thickness incision and the layers are closed as a single piece. In contrast, Roosen perform this procedure by opening the layers one by one.

In accordance with the literature, we had success with our same-day discharge surgeries using the subcapsular technique. Not placing drains after surgery considerably shortens the patient's stay in hospital. This clearly demonstrates the economic advantage of this method.

There was no difference between the groups in terms of oncological outcomes at postoperative 3 months. In the literature, it is argued that both techniques are oncologically successful when appropriate surgical procedures are followed (7,8,10,11). High testosterone level despite orchiectomy is linked to adrenal production and metastatic foci.

In the present study, we investigated the postoperative "empty scrotum" feeling, which has been discussed the literature but patients are not usually asked about. Patients in our study were asked during follow-up whether they experienced this distress, and we found that 19% of patients who underwent the subcapsular technique and 60% of those who underwent the total technique were not psychologically satisfied with the procedure. In other studies comparing these techniques, psychological problems are mentioned but the patients were not asked to rate their satisfaction (1,8).

Study Limitations

Limitations of this study include its retrospective design and the small number of patients. Furthermore, the same surgeon did not perform all of the procedures, and surgery times were difficult to calculate because some patients had additional procedures (TURP, prosthesis implantation). The patients' preferences were another source of irregularity.

Conclusion

At our clinic, we prefer to implement a subcapsular technique that is modified from that described in the literature. Our variation on the subcapsular technique is advantageous in terms of its shorter surgery time and same-day discharge due to the use of regional anesthesia and the unnecessity of drains. The modified subcapsular technique is also superior to the total orchiectomy technique in terms of complications and the need for revision surgery while yielding equivalent oncological results. Most importantly, the subcapsular technique provides greater patient satisfaction after surgery due to the feeling of a full scrotum.

Ethics

Ethics Committee Approval: Because the study was retrospective, ethics committee approval was not obtained. The study was designed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: All patients included in the study provided informed consent for the operation.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: T.N.Y., H.B., Concept: T.N.Y., E.Ö., Design: T.N.Y., Data Collection or Processing: T.N.Y., N.H., Analysis or Interpretation: T.N.Y., H.B., Literature Search: E.Ö., N.H., Writing: T.N.Y.

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

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

References

1. Rud O, Peter J, Kheyri R, et al. Subcapsular orchiectomy in the primary therapy of patients with bone metastasis in advanced prostate cancer: an anachronistic intervention? Adv Urol 2012;2012:190624.
2. Huggins C, Hodges CU. Studies on prostatic cancer; effect of castration, of estrogenand of androsterone injection onthe serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293.
3. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006;175:27-34.
4. Dellis A, Papatsoris A. Therapeutic outcomes of the LHRH antagonists. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017;17:481-488.
5. Riba LW. Subcapsular castration for carcinoma of prostate. J Urol 1942;48:384-387.
6. Østergren PB, Kistorp C, Fode M, et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. J Urol 2017;197:1441-1447.
7. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. Urology 1996;47:402-404.
8. Roosen JU, Klarskov OP, Mogensen P. Subcapsular versus total orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Scand J Urol Nephrol 2005;39:464-467.
9. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol 1988;61:143-145.
10. Vickers MA Jr, Lamontagne DP, Guru KA, et al. Autologous tunica vaginalis and subcapsular orchiectomy: a hormonal therapy for prostate cancer. J Androl 2004;25:375-381.
11. Chapman JP. Comparison of testosterone and LH values in subcapsular vs total orchiectomy patients. Urology 1987;30:27-28.

Orijinal Makale / Original Article

Bulletin of Urooncology 2018;17:5-8'de yayımlanan İngilizce
makalenin birebir Türkçe versiyonudur.

Prostat Kanserinde Cerrahi Kastrasyon Amaçlı Yapılan Subkapsüler ve Total Orşiektominin Karşılaştırılması

Comparison of Subcapsular and Total Orchiectomy in Patients with Prostate Cancer

Dr. Taha Numan Yıkılmaz[1], Dr. Erdem Öztürk[1], Dr. Nurullah Hamidi[2], Dr. Halil Başar[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kliniğimizde prostat kanserinde cerrahi kastrasyon amacıyla subkapsüler veya total orşiektomi yapılan olguların onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2014 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında çalışmaya uygun bulunan ve takipleri olan, cerrahi kastrasyon amaçlı total veya subkapsüler orşiektomi uygulanan 65 olgu çalışmaya alındı. Olguların operasyon sonrası 3. aydaki kontrollerinde prostat spesifik antijen (PSA), total testosteron ve organ kaybına bağlı psikolojik durumları sorgulandı. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya uygun bulunan 65 olgunun 23 tanesine subkapsüler, 42 tanesine ise total orşiektomi yapıldı. Olguların yaş ortalaması 71,4 (60-83), ortalama PSA seviyesi 45,4 ng/dL (4-3800) olarak izlenirken; 41 tanesinde metastaz odakları mevcuttu. Her iki grupta da komplikasyon oranları arasında belirgin fark gözlenmezken, subkapsüler orşiektomi olan grubun operasyon süresinde belirgin bir düşüklük tespit edilmiştir. Yine iki grubun da operasyon sonrası 3. aydaki kontrollerinde ortalama PSA ve testosteron seviyelerinde anlamlı fark bulunmazken, total orşiektomi uygulanan olgularda skrotal kese içerisinde organ bulunmaması nedeniyle psikolojik rahatsızlık hissettikleri gözlenmiştir.

Sonuç: Subkapsüler orşiektomi operasyon süresinin kısalığı, cerrahi sonrası skrotal kesenin içinde organ varlığını hissettirmesi gibi avantajları nedeniyle cerrahi kastrasyon planlanan prostat kanseri olgularında tercih edilmelidir. Onkolojik sonuçlar bakımından total orşiektomiden herhangi bir farkı bulunmaması bakımından güvenle uygulanabilecek bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Subkapsüler orşiektomi, total orşiektomi, prostat kanseri

Abstract

Objective: We aimed to compare the oncologic and functional outcomes of patients who underwent subcapsular or total orchiectomy for surgical castration in prostate cancer.

Materials and Methods: We studied 65 patients who underwent total or subcapsular orchiectomy with a diagnosis of prostate cancer between April 2014 and May 2017. At postoperative 3-month follow-up, prostate specific antigen (PSA) and total testosterone levels were measured and patients were asked about their psychological status due to organ loss. Results were compared between the groups.

Results: Sixty-five patients were evaluable: 23 had subcapsular and 42 had total orchiectomy. The mean age of the cases was 71.4 (60-83) years, the mean PSA level was 45.4 ng/dL (4-3800 ng/dL), and 41 cases had metastatic foci. There was no significant difference between the complication rates of the groups, but duration of the operation was significantly shorter in the subcapsular orchiectomy group. The two groups had similar mean PSA and testosterone levels at postoperative 3 months, but significantly more patients with total orchiectomy reported psychological problems due to organ loss.

Conclusion: Subcapsular orchiectomy should be preferred for surgical castration because of the short duration of operation and the advantage of organ presence within the scrotal sac after surgery. In terms of oncologic outcomes, subcapsular orchiectomy shows no difference from total orchiectomy and is a safe alternative.

Keywords: Subcapsular orchiectomy, total orchiectomy, prostate cancer

Yaz›flma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Taha Numan Yıkılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye Tel.: +90 312 336 09 09 E-posta: numanyikilmaz@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-8410-2474
Geliş Tarihi/Received: 02.10.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 13.12.2017

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde tüm kanser türleri içerisinde deri kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malign neoplazidir. Erkeklerdeki tüm kanserlerin %28'ini oluşturmaktadır. Prostat spesifik antijen (PSA) testinin 1960'lı yıllarda kullanıma girmesi ile prostat kanseri tanısı kolaylaşmakla birlikte bu olguların %5 ile 10'u uzak metastaz ile tanı almaktadır (1). Prostat kanserinin androjen bağımlı bir hastalık olduğunun keşfedilmesiyle ilk olarak diethylstilbestrol tedavisi tanımlanmıştır. Huggins ve Hodges (2) 1941 yılında ilk kez total orşiektomiyi tanımlayarak metastatik olgularda orşiektomi ile östrojenin eşit etkinlikte olduğunu savunmuşlardır. Bu tedavi ile olguların %90'ında 18 ile 34 aylık progresyonsuz sağkalım gösterilmiştir (3). Günümüzde medikal kastrasyon olarak gonadotropin salıverici hormon (GnRH) agonistleri 1980'lerden beri uygulanmaktayken, son yıllarda GnRH antagonistleri de uygulanmaktadır (4). Antiandrojen tedaviler GnRH agonistleri ile gelişebilecek "flare fenomenin" engellenmesi amaçlı kullanılmaktayken, günümüzde maksimal androjen blokajı amaçlı kullanım oldukça azalmıştır.

Cerrahi kastrasyon medikal kastrasyonun etkisinin geç başlaması ve maliyetinin fazla olması nedeniyle tercih sebebi sayılmaktadır. Cerrahi kastrasyonun tek açıklanabilir kaçınılma nedeni olarak skrotumun boşalması nedeniyle oluşabilecek psikolojik sıkıntılar gösterilmektedir (1). Bu düşünceyle 1942 yılında Riba (5) ilk olarak subkapsüler orşiektomiyi tanımlamıştır. Bu teknikte tunika albugenianın dış duvarı korunarak operasyon sonrası palpabl bir kitle bırakılması, böylece boş skrotum hissinin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla testis protezi yerleştirilmesi, total orşiektomi sonrası yağ enjeksiyonu, subepididimal orşiektomi gibi pek çok operasyon şekli tanımlanmış; ancak basit subkapsüler orşiektomi kadar başarılı olamamıştır.

Bu bilgilerden yola çıkarak biz de bu çalışmada, kliniğimizde ileri evre veya metastatik prostat kanseri nedeniyle subkapsüler ve total orşiektomi yaptığımız olgularda hastaların onkolojik takipleri ve cerrahi şeklinin hasta üzerindeki etkilerini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Nisan 2014 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında prostat kanseri nedeniyle cerrahi kastrasyon planlanarak total veya subkapsüler orşiektomi uygulanan olgular değerlendirildi. Bu zaman aralığında 83 olguya kastrasyon amaçlı orşiektomi uygulanmış olup, 18 olgu yeterli verileri olmaması veya takiplerinin olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmada 65 olgunun verileri toplandı. Olguların demografik özellikleri, komorbiditeleri, cerrahi öncesi metastaz durumları, aldıkları tedaviler, cerrahi anestezi riskleri, operasyon ve hospitalizasyon süreleri, drenaj miktarları ve komplikasyonları kaydedildi. Çalışmaya alınan olguların operasyon için aydınlatılmış onamları alınmıştır. Çalışmanın retrospektif olması bakımından etik kurul onamı alınmamış, çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak dizayn edilmiştir.

Subkapsüler orşiektomi tekniğimizde 15 numaralı bistüri/blade scalpel ile tek hamlede deri, deri altı, tunika vaginalis ve tunika albuginea kesilerek testis dokusu içine varılıyor ve tunika albuginea bütünlüğü bozulduğu için bu küçük kesiden testis dokusunun doğurtulması sağlanıyor. Sonra ıslak gaz ile testiküler doku tunika albugineadan sıyrılarak alınıyor ve tunikadaki kanamalar koterize edildikten sonra 3/0 vikril ile tunika albugineaya hemostaz sütürü atılıyor. Yaraya penröz dren gereksinimi duyulmadan 2/0 vicryl sütür ile deri tek tek kapatılıp "turban kompresyon" uygulanıyor. Total orşiektomi tekniğinde ise standart deri, deri altı dokusu kesildikten sonra tunika vaginalis deri altı dokudan künt diseksiyonla separe edilip testis tunika vaginalis ile birlikte dışarıya alınmaktadır. Her iki teknikte de bölgesel anestezi teknikleri tercih edilmiş ve tüm olgular en geç post-operatif 48 saat için taburcu edilmiştir.

Olguların operasyon sonrası 3. aydaki kontrollerinde PSA, total testosteron ve organ kaybına bağlı psikolojik durumları sorgulandı. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS Windows 21.0 paket programı kullanılarak ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Minimum anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışma 83 olgu üzerinden başlatılmış; ancak olguların 4 tanesine eş zamanlı testis protezi yerleştirilmesi, 3 tanesinin post-operatif erken dönemde ex olması, 2 olgunun geçirilmiş skrotal cerrahi öyküsünün bulunması ve 9 olgunun da takip dışı kalması nedeniyle çalışma kriterlerine 65 olgu uygun bulunmuştur. Olguların 23 tanesinde subkapsüler orşiektomi uygulanırken 42 olguya total orşiektomi yapıldı. Olguların belirlenmesi cerrahın tercihine göre belirlendi. Cerrahi kastrasyon yapılan 65 olgunun 41 tanesinde cerrahi öncesi metastatik prostat kanseri tanısı mevcuttu. Metastatik bu olguların 12 tanesine yaş, hasta tercihi, sosyo-ekonomik ve kültürel düzey, doktor tercihi ve metastaz yükleri nedeniyle medikal kastrasyon denenmeden cerrahi kastrasyon ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmıştır. Metastaz olmayan hiçbir olguya ilk aşamada cerrahi kastrasyon yapılmamıştır. Olguların genel yaş ortalaması 71,4 yıl (60-83), cerrahi öncesi ortalama PSA düzeyi 45,4 ng/dL (4-3800) olarak hesaplandı. Olguların 17 tanesine orşiektomi ile eş zamanlı alt üriner sistem şikayetleri nedeniyle transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) uygulanmış, 1 olguya ise eş zamanlı penil protez implantasyonu yapılmıştır. Subkapsüler orşiektomi uygulanan hastalar grup 1 olarak değerlendirilirken total orşiektomi yaptığımız olgular grup 2 olarak isimlendirilmiştir. Gruplar arasındaki demografik farklar ve komplikasyonlar Tablo 1'de özetlenmektedir.

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında subkapsüler orşiektomi uygulanan olguların cerrahi öncesi PSA düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunurken (21,6 ng/dL ve 49,2 ng/dL, sırasıyla) yaş ve anestezi skorları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grubun da cerrahi süreleri arasında anlamlı fark bulunmazken grup 1'de süre bir miktar daha kısadır (23 dakika ve 32 dakika, sırasıyla). Operasyon süreleri eş zamanlı uygulanan TURP ve protez implantasyonu süreleri çıkarılarak hesaplanmıştır. Grup 1 olgularda cerrahi sonrası dren ihtiyacı doğmamış ve ortalama pansuman ıslatmaları 1,5 spanç düzeyinde iken, grup 2'de olguların 27 tanesine penröz dren konulmuş ve postop 24 saatten önce drenler çekilmemiştir. Drenaj miktarları tam olarak her iki grupta da hesaplanamadığı için herhangi bir farktan bahsedilememiştir. Olguların taburculuk süreleri bakımından da eş zamanlı TURP yapılamayan olgular karşılaştırıldığında grup 1'deki olguların 9 tanesi (%56), grup 2'deki olguların ise 5 tanesi (%15) günübirlik taburcu edilmiştir. Hastane kalış sürelerine genel bakış yapıldığında

Tablo 1. Gruplar arasındaki demografik ve karakteristik özelliklerin karşılaştırılması

	Grup 1 Subkapsüler orşiektomi n=23	Grup 2 Total orşiektomi n=42	p
Yaş (yıl)	70,2	71,8	0,2
PSA (ng/dL)	21,6	49,2	0,03
ASA	2,7	2,6	0,8
Operasyon süresi (dk)	23	32	0,08
Günübirlik taburculuk oranı (%)	%56	%15	0,005
TURP	7	10	-
Komplikasyon oranı (%)	9	25	0,2
Post-operatif PSA (ng/dL)	3,1	4,1	0,6
Post-operatif testosteron (ng/mL)	29	33	0,8
Memnuniyet durumu (%)	81	40	0,001

ASA: American Society of Anesthesiologists, PSA: Prostat spesifik antijen, TURP: Transüretral prostat rezeksiyonu

ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grupta toplam 13 olguda komplikasyon gözlenirken, 4 olguya re-operasyon gerekmiştir. Tekrar operasyon gereken olgularda yara yeri revizyonu yapılmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Post-operatif 3. aydaki kontrollerinde PSA ve total testosteron seviyeleri incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hastaların 3. ay vizitlerinde operasyona bağlı memnuniyetleri sorgulanmış ve cevaplar memnun ve memnun değil olarak kaydedilmiştir. Grup 1 olguların testis hissi nedeniyle %81'inin mutlu olduğu, grup 2'de ise bu oranın %40'larda kaldığı görülmüştür. Bu oran istatistiki olarak anlamlı gözlenmiştir.

Tartışma

Metastatik prostat kanserinde antiandrojen tedavi medikal veya cerrahi kastrasyon ile sağlanabilir. Cerrahi kastrasyon skrotal kesi ile yapılan total orşiektomi veya hastaya skrotumun bir şekilde dolu olduğu hissini veren subepididimal veya subkapsüler orşiektomi tarzında da yapılabilir. Her üçünde de testosteron yapan doku ortadan kalktığı için tedavi etkinliği açısından sorun yoktur (6). Cerrahi kastrasyon ucuz ve kolay bir yöntem olması bakımından tercih edilmekte iken en büyük kanıtlanabilir dezavantajları hastaya cerrahi bir işlem uygulanması nedeni ile oluşabilecek komplikasyonlar ve hastada oluşturacak boş skrotum hissi nedenli psikolojik travmadır (1).

Bu sıkıntılardan yola çıkarak kliniğimizde yaptığımız subkapsüler orşiektomi ve total orşiektomi olgularında komplikasyonlar olarak belirgin bir fark görmezken hastaların yaşamını tehdit edecek düzeyde bir komplikasyon ile karşılaşmadık. Zhang ve ark. (7) 74 olgu üzerindeki çalışmalarında subkapsüler ve total orşiektomi olguların sırasıyla %3 ve %22'lik komplikasyon oranlarını bildirmişlerdir ve benzer oranlar da pek çok çalışma ile doğrulanmıştır (8,9). Bu çalışmalarda genel olarak subkapsüler tekniğin daha düşük komplikasyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda bu oran benzer şekilde bulunurken istatistiki olarak fark gözlenmemiştir; bunun da sebebi olarak olguların farklı cerrahlar tarafından yapılmış olması düşünülmüştür. Tekrar operasyon gereksinimi literatüre de uyumlu olarak oldukça düşük bulunmuştur (%6). Çalışmamızda subkapsüler tekniğin uygulandığı olgularda düşük operasyon süreleri göze çarpmıştır. Bu farklılık literatür ile uyumlu bulunmamıştır. Roosen ve ark.'nın (8) çalışmasında subkapsüler tekniğin anlamlı olarak uzun olduğu gözlenmiştir. Bu farkın bizim cerrahi tekniğimizin diğer tekniklerden farklı olması olduğu düşünülmüştür. Bizim tekniğimizde tek hamlede testis dokusuna inilerek testis boşaltılır ve katlar yekpare olarak kapatılır. Roosen ve ark. ise katları teker teker açarak bu işlemi gerçekleştirmektedir. Günübirlik cerrahi süresi olarak literatüre uyumlu bir şekilde bizim de subkapsüler teknikte başarımız gözlenmiştir. Olgulara cerrahi sonrası dren yerleştirilmemesi hospitalizasyon süresini oldukça kısaltmaktadır. Böylece maliyet açısından bu yöntemin faydası ortaya çıkmaktadır. Olguların takiplerinde 3. aydaki kontrollerde her iki grubun da onkolojik sonuçlar açısından herhangi bir farkı bulunmamıştır. Literatürde de uygun cerrahi prosedürlere uyulduğu vakit onkolojik açıdan her iki tekniğin de başarılı olduğu savunulmaktadır (7,8,10,11). Orşiektomiye rağmen testosteron yüksekliği ise adrenal üretim ve metastaz odaklarına bağlanmaktadır. Çalışmamızda literatürde sıkıntılarından bahsedilen ancak hastalar açısından sorgulanmayan operasyon sonrası "boş skrotum hissi" incelenmiştir. Olguların kontrollerinde bu sıkıntıyı yaşayıp yaşamadıkları sorulmuş ve subkapsüler teknik uygulanan olguların %19'unda ve total teknik kullanılan olguların %60'ında psikolojik olarak uygulanan teknikten hoşnut olmadıkları kaydedilmiştir. Bu teknikleri karşılaştıran diğer çalışmalarda psikolojik sıkıntılardan bahsedilmiş; ancak hastaların memnuniyet oranları hiç sorgulanmamıştır (1,8).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmesi, hasta sayısının yetersiz olması, tekniklerin farklı cerrahlar tarafından uygulanışı, olguların bir kısmına ek cerrahi (TURP, protez implantasyonu) işlemlerin de yapılması nedenli süre hesaplamalarındaki sıkıntılar ve olguların tercihindeki düzensizlikler limitasyonlarımız olarak göze çarpmaktadır.

Sonuç

Kliniğimizde literatürde belirtilen subkapsüler tekniği modifiye ederek farklı bir cerrahi yöntem tercih etmekteyiz. Kendi geliştirdiğimiz subkapsüler tekniğin tercih edildiği olgularda operasyon süresinin kısalığı, bölgesel anestezi ve dren ihtiyacının olmaması nedeniyle günübirlik bir cerrahi oluşu, komplikasyon ve re-operasyon gereksinimi açısından total teknikten faydalı bulunması, onkolojik sonuçlar açısından total orşiektomiden farkının olmaması ve en önemlisi olguların cerrahi sonrası psikolojik olarak skrotumu dolu hissetmeye bağlı memnuniyetleri açısından avantajlı bir teknik olduğu görülmüştür.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın retrospektif olması bakımından etik kurul onamı alınmamış, çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak dizayn edilmiştir.

Hasta Onayı: Çalışmaya alınan olguların operasyon için aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.N.Y., H.B., Konsept: T.N.Y., E.Ö., Dizayn: T.N.Y., Veri Toplama veya İşleme: T.N.Y., N.H., Analiz veya Yorumlama: T.N.Y., H.B., Literatür Arama: E.Ö., N.H., Yazan: T.N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rud O, Peter J, Kheyri R, et al. Subcapsular orchiectomy in the primary therapy of patients with bone metastasis in advanced prostate cancer: an anachronistic intervention? Adv Urol 2012;2012:190624.
2. Huggins C, Hodges CU. Studies on prostatic cancer; effect of castration, of estrogenand of androsterone injection onthe serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293.
3. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006;175:27-34.
4. Dellis A, Papatsoris A. Therapeutic outcomes of the LHRH antagonists. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017;17:481-488.
5. Riba LW. Subcapsular castration for carcinoma of prostate. J Urol 1942;48:384-387.
6. Østergren PB, Kistorp C, Fode M, et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. J Urol 2017;197:1441-1447.
7. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. Urology 1996;47:402-404.
8. Roosen JU, Klarskov OP, Mogensen P. Subcapsular versus total orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Scand J Urol Nephrol 2005;39:464-467.
9. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol 1988;61:143-145.
10. Vickers MA Jr, Lamontagne DP, Guru KA, et al. Autologous tunica vaginalis and subcapsular orchiectomy: a hormonal therapy for prostate cancer. J Androl 2004;25:375-381.
11. Chapman JP. Comparison of testosterone and LH values in subcapsular vs total orchiectomy patients. Urology 1987;30:27-28.

Original Article

DOI: 10.4274/uob.942

Bulletin of Urooncology 2018;17:9-13

Predictive Value of Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy on Prostate Cancer T Stage and Prognosis

Serdar Çelik MD[1,2], Ozan Bozkurt MD[3], Hüseyin Alperen Yıldız MD[3], Ömer Demir MD[3], Burçin Tuna MD[4], Kutsal Yörükoğlu MD[4], Güven Aslan MD[3]

[1]University of Health Sciences, Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey

[2]Dokuz Eylül University Institute of Oncology, Department of Oncology, İzmir, Turkey

[3]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Urology, İzmir, Turkey

[4]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Patology, İzmir, Turkey

Abstract

Objective: In this study we evaluated the hormone data before prostate needle biopsy (PNB) in patients who underwent retropubic radical prostatectomy (RRP) due to prostate adenocarcinoma (PCa). Correlations between the patients' RRP pathology results, recurrence-free survival (RFS), and hormone data were investigated.

Materials and Methods: Patients were evaluated in two groups according to RRP pathologic T stage: T2 (group 1) and T3 (group 2). Then patients were assessed in two groups based on total testosterone (TTE) values: >300 ng/dL and <300 ng/dL. The preoperative data, hormone data, RRP pathologic data, and biochemical recurrence and RFS results were compared between these groups.

Results: A total of 81 patients were evaluated. The mean follow-up time was 37.7 months. Mean recurrence free survival (RFS) among all patients was 94.2±7 months. In multivariate analysis of the preoperative data, TTE/prostate volume (p=0.015) and PNB tumor percentage (p=0.004) were significantly higher in group 2 (n=32) compared to group 1 (n=49). In the postoperative data, RRP pathology Gleason score (GS) (p=0.015) and tumor volume (p=0.02) were significantly higher in group 2. RFS was 99.2±5.8 months in group 1 and 77±12.1 months in group 2 (p=0.02). When patients were assessed according to TTE levels, of the pre- and postoperative data only RRP pathology T stage, GS, and lymph node positivity were significantly higher in the TTE <300 ng/dL group (n=30) compared to the TTE >300 ng/dL group (n=51). The biochemical recurrence rates and RFS times (87.7±13.8 months and 91.3±6.4 months, respectively) were similar between the groups (p=0.571).

Conclusion: We demonstrated a correlation between locally invasive PCa and low TTE measured before PNB and low TTE density. In particular, TTE values <300 ng/dL were associated with high pathologic T stage, GS, and lymph node positivity.

Keywords: Prostate needle biopsy, testosterone, prostate cancer, recurrence-free survival, hormonal evaluation

Introduction

Several preoperative factors have been investigated and risk classifications have been defined in order to predict locally invasive disease and gain insight about the prognosis of prostate adenocarcinoma (PCa). The most important of these is the D'Amico risk classification, which includes prostate-specific antigen (PSA), prostate needle biopsy (PNB), Gleason score (GS), and clinical stage (1,2,3). However, some argue that this classification is inadequate. Of the other parameters studied, findings of perineural invasion (PNI), number of positive biopsy cores, and tumor percentage in PNB are also important (4,5). Numerous studies have investigated the association between locally advanced disease and pre-treatment levels of free testosterone (fTE), estradiol (EST), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and especially total testosterone (TTE) (4,6,7,8,9,10).

Therefore, in this study we evaluated patients who underwent

Address for Correspondence: Serdar Çelik MD, University of Health Sciences, Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey
E-mail: serdarcelik84@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0939-9989

Received: 27.11.2017 Accepted: 18.12.2017

retropubic radical prostatectomy (RRP) in our clinic due to PCa and had pre-PNB hormone data. We investigated the relationship between the patients' hormone data and their RRP pathology results and survival outcomes.

Materials and Methods

Patients who underwent RRP in our clinic between 2005 and 2015 and had complete PNB and RRP pathology records were retrospectively screened. Of these, patients whose records included pre-PNB hormone tests were included in the study. The patients were evaluated in terms of age, PSA, free PSA, PSA density (PSAd), PNB pathology results (GS, number of positive biopsy cores, tumor percentage, and PNI positivity), prostate volume (PV), clinical stage, RRP pathology results (pathologic T stage, GS, tertiary Gleason pattern, tumor volume, surgical margin positivity, and lymph node positivity), biochemical recurrence rates, and recurrence-free survival time. Analysis of hormone data included TTE, fTE, LH, FSH, and EST values. PSAd (PSA/PV), fPSA/PSA, TTE/PV, fTE/TTE, TTE/LH, FSH/LH, TTE/FSH, and TTE/EST ratios were calculated from the available data.

Patients were evaluated in two groups based on RRP pathology T stage. Group 1 comprised patients with pathological T2 PCa and group 2 comprised those with pathological T3 PCa. Group 2 was further subdivided into pathological T3a (pT3a) and pathological T3b (pT3b) for separate analysis. All data were compared between group 1 and group 2. In a second analysis, patients were divided into two groups based on TTE value (>300 ng/dL and <300 ng/dL). The groups were compared in terms of preoperative data, hormone data, RRP pathology results, biochemical recurrence, and survival rates.

Statistical Analysis

The Mann-Whitney U test and Pearson's χ^2 test were used both for comparisons between groups 1 and 2 and between the TTE <300 ng/dL and <300 ng/dL groups. Significant parameters were then used in multivariate binary logistic regression analysis. Recurrence-free survival times were assessed using the Kaplan-Meier survival analysis. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 20.0; SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. The data are expressed as mean and standard deviation and statistical analysis is based on median values. Values with a p value of <0.05 were considered significant.

Results

Of the 381 patients whose PNB and RRP pathology results were screened, 81 with available hormone test results were retrospectively evaluated. Their mean age was 62.8 (48-76.5) years and the mean follow-up period was 37.7 months. Forty-nine of the patients were in group 1 and 32 were in group 2. In group 2, 24 patients were pT3a, 8 were pT3b. Biochemical recurrence was detected in a total of 13 patients. Patient data from groups 1 and 2 are shown in Table 1. Preoperatively, group 2 had higher age, PSA, PNB GS, PNI positivity, number of positive biopsy cores, and tumor percentage values, and lower TTE level and TTE/PV ratio compared to group 1 (p<0.05). In the postoperative data, group 2 also showed higher values for RRP pathology GS, tertiary Gleason pattern, tumor volume, surgical margin positivity, lymph node positivity, and biochemical recurrence rates (p<0.05). In multivariate analysis of the preoperative data, only TTE/PV (p=0.015) and PNB tumor percentage (p=0.004) were significantly higher in group 2. Postoperatively, only the RRP pathology GS (p=0.015) and tumor volume (p=0.02) were significantly higher in group 2. The mean recurrence-free survival time among all patients was 94.2±7 months. By group, recurrence-free survival time was 99.2±5.8 months in group 1 and 77±12.1 months in group 2 (p=0.02).

In the second analysis, patient data were compared between the TTE >300 ng/dL and <300 ng/dL groups. Data distributions and the results of statistical analyses are presented in Tables 2 and 3. There were 30 patients in the TTE <300 ng/dL group and 51 patients in the TTE >300 ng/dL group. There were no significant differences between the groups other than preoperative TTE level (Table 2). In the postoperative data, RRP pathology T stage, GS, and lymph node positivity were higher in the TTE <300 ng/dL group (Table 3). Biochemical recurrence rates and recurrence-free survival time were similar between the groups. In the multivariate analysis, postoperative RRP pathology T stage and GS were lower in the TTE <300 ng/dL group, but the difference was not statistically significant (p=0.054 and p=0.052, respectively). Recurrence-free survival time was 87.7±13.8 months in the TTE <300 ng/dL group and 91.3±6.4 months in the TTE >300 ng/dL group (p=0.571).

Discussion

Although the link between TTE level and PCa has been recognized since Huggins et al.'s (11) 1941 study, it has recently gained a different dimension. Several recent studies have supported a negative correlation between low TTE level and PCa (12,13,14). One hypothesis regarding the pathophysiology of this relation suggests that the tumor reduces TTE level by causing inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (15,16). In addition, it has been reported that TTE levels normalize in these patients after RRP. However, another hypothesis is that low TTE level causes a mutation in the development of PCa cells and leads to the development of cancer cells that are androgen-insensitive and more aggressive (17). In light of these possible mechanisms, the relationship between PCa and TTE is worthy of further elucidation. In a related study we conducted recently, we evaluated patients with similar PSA, clinical stage, and PNB GS data within the D'Amico risk groups. In that study, we found that TTE levels decreased as risk group increased (TTE levels were 368 ng/dL, 311 ng/dL, and 221.5 ng/dL in low-risk, moderate-risk, and high-risk PCa, respectively; p=0.033) (10). Low TTE level has been associated with high T stage and GS after RRP, especially in studies assessing the low-risk group (18,19).

When patients were evaluated according to pathological T stage, the mean TTE value was found to be 4.33 ng/mL in T2 patients and 3.44 ng/mL in T3 patients (20). Many studies have used a TTE threshold value of 3 ng/mL (300 ng/dL), and patients with TTE <3 ng/mL were shown to have higher RRP pathology GS and higher rate of T3 cancer (21). In another study, the pre-PNB TTE levels of 681 patients were investigated and low TTE (<300 ng/dL) level was associated with high-risk PCa (22). In the present study, TTE and especially TTE/PV (TTE density) were lower in patients with pathological T3 PCa (p<0.05). Similar to previous studies, when the TTE threshold was defined as 300 ng/dL, there was significantly

Table 1. Comparison of demographic, clinical, prostate needle biopsy and retropubic radical prostatectomy pathology results of patients with post-retropubic radical prostatectomy pathology stage T2 (group 1) and T3 (group 2)

Mean ± SD	pT2 (group 1) (n=49)	pT3 (group 2) (n=32)	p value	MV p value
Age (years)	61.2±5.7	65.3±5.9	0.004	-
PSA (ng/mL)	6.9±4.6	10.4±7.4	0.01	0.744
fPSA (ng/mL)	1.2±1.3	1±0.4	0.653	-
PV (cc)	44.3±26.4	41.7±9.8	0.591	-
PSA/PV (PSA density) (cc/ng/mL)	0.19±0.16	0.27±0.21	0.051	-
fPSA/PSA ratio	0.18±0.11	0.14±0.1	0.288	-
TTE (ng/dL)	399.9±152.1	303.2±148.8	0.006	0.351
fTE (ng/dL) (n=73)	10.5±4.3 (n=41)	12.1±16.5 (n=32)	0.054	-
TTE/PV (TTE density) (ng/dL/cc)	12.3±9.2	7.8±4.1	0.01	0.015
fTE/TTE ratio (n=73)	0.03±0.01 (n=41)	0.05±0.08 (n=32)	0.687	-
LH (IU/L) (n=57)	4.3±1.8 (n=25)	5.7±2.8 (n=32)	0.113	-
FSH (IU/L) (n=59)	8.7±9.2 (n=25)	10.2±8.1 (n=34)	0.384	-
EST (pg/mL) (n=57)	31.5±13.5 (n=25)	31.6±15.2 (n=32)	0.912	-
TTE/LH ratio (n=57)	90.2±48.6 (n=25)	67.2±66.9 (n=32)	0.063	-
FSH/LH ratio (n=57)	1.9±1.2 (n=25)	1.7±1 (n=32)	0.542	-
TTE/FSH ratio (n=59)	64±52.7 (n=25)	41±31.2 (n=34)	0.122	-
PNB GS	6.5±0.6	6.9±0.7	0.007	0.431
PNB PNI, n (%)	8 (16)	17 (53)	<0.001	0.213
PNB number of positive cores	2.2±1.7	3.3±2	0.007	0.289
PNB tumor percentage	22.4±23.6	52.7±30.5	<0.001	0.004
RRP GS	6.6±0.5	7.5±0.9	<0.001	0.015
Tertiary Gleason pattern	4.5±0.5	4.9±0.3	0.045	-
Tumor volume (cc)	1.4±1.7	3.8±4.3	0.001	0.02
Surgical margin positivity, n (%)	6 (12.2)	13 (40.6)	0.003	0.067
Lymph node positivity, n (%)	0 (0)	3 (9.4)	0.016	-
Biochemical recurrence, n (%)	3 (6.1)	10 (31.2)	0.002	0.074
Recurrence-free survival (months)	99.2±5.8	77±12.1	0.02	-

PSA: Prostate specific antigen, fPSA: Free prostate specific antigen, PV: Prostate volume, TTE: Total testosterone, fTE: Free testosterone, LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicle-stimulating hormone, EST: Estradiol, PNB: Prostate needle biopsy, PNI: Perineural invasion, GS: Gleason score, pT2: Patological T2 stage, pT3: Patological T3 stage, MV: Multivariate analysis

higher RRP T stage, GS, and lymph node positivity in the 30 patients with TTE <300 ng/dL compared to the 51 patients with TTE >300 ng/dL, while biochemical recurrence rates and recurrence-free survival times were similar between the groups. In a study conducted in China, it was reported that a TTE value of <300 ng/dL is nonprognostic, while a value of <250 ng/dL is associated with high GS (23). This finding also demonstrates that the prognostic value of TTE may vary according to race. Considering the published studies overall, it can be said that a low pre-treatment TTE level is associated with a high post-treatment GS and pathological T stage.

In studies of other hormones, FSH levels in a study including 96 patients were 11.57 IU/L and 23.67 IU/L in T2 and T3 patients, respectively, and FSH elevation in T3 patients was found to be significant (8). In another study, it was reported that low TTE correlated with high FSH and that both were associated with high-grade tumors (24). A study assessing EST level reported no significant correlation between EST and locally advanced PCa (25). However, our previous EST analysis in a locally advanced PCa (T3a and T3b) group revealed significant correlation between EST and T3b disease (9). It has been shown that LH level is not a significant factor in the prognosis of PCa (9). In the present study, we found that hormonal parameters other than TTE, especially FSH and EST levels, were not associated with pathological T stage. However, considering the results obtained in other studies, further research focusing on locally invasive PCa is warranted.

Study Limitations

The main limitations of our study are the retrospective data collection and low number of patients. Another important limitation is that since fTE, EST, LH, and FSH data were not available in all cases, the statistical analyses did not encompass all the patients and was conducted only among patients with available data (the number of patients whose records included these data and their distribution between the groups are presented in the tables). Nevertheless, we believe that the value of the available data and the similar patient numbers in the groups are important for the study.

Table 2. Comparison of demographic, clinical, and pathologic data of patients with total testosterone <300 ng/dL and total testosterone >300 ng/dL

Mean values		TTE <300 ng/dL (n=30)	TTE >300 ng/dL (n=51)	p value
Age (years)		63.2±6.6	62.6±5.7	0.618
PSA (ng/mL)		9.6±7.1	7.5±5.3	0.148
fPSA (ng/mL)		1.1±0.6	1.2±1.2	0.436
PV (cc)		49.9±28.2	39.4±15.2	0.056
PSA/PV (PSA density) (cc/ng/mL)		0.22±0.2	0.22±0.18	0.822
fPSA/PSA ratio		0.19±0.12	0.17±0.11	0.635
TTE (ng/dL)		212.5±67.2	449.4±125.4	<0.001
fTE (ng/dL) (n=73)		9.2±9.2 (n=27)	12.2±11.3 (n=46)	0.004
TTE/PV (TTE density)		5.1±2.8	13.7±8.2	<0.001
fTE/TTE ratio (n=73)		0.05±0.07 (n=27)	0.03±0.03 (n=46)	0.002
LH (IU/L) (n=57)		5.6±2.7 (n=24)	4.2±1.9 (n=33)	0.075
FSH (IU/L) (n=59)		10.1±7.8 (n=25)	8.7±9.6 (n=34)	0.312
EST (pg/mL) (n=57)		30.1±11.7 (n=24)	33±16.4 (n=33)	0.937
TTE/LH ratio (n=57)		43.2±25.9 (n=24)	118.6±57.7 (n=33)	<0.001
FSH/LH ratio (n=57)		1.7±0.7 (n=24)	2±1.3 (n=33)	0.649
TTE/FSH ratio (n=59)		30.5±25.5 (n=25)	76.3±48.7 (n=34)	<0.001
Clinical grade (rectal examination), n (%)	T1c-T2a	24 (80)	48 (94.1)	0.134
	T2b	3 (10)	2 (3.9)	
	≥T2c	3 (10)	1 (2)	
PNB GS		6.8±0.7	6.6±0.6	0.087
PNB PNI, n (%)		12 (40)	13 (25.5)	0.172
PNB number of positive cores		2.7±1.9	2.6±1.9	0.615
PNB tumor percentage		41.2±32.3	30.4±28.6	0.133
D'Amico risk classification, n (%)	Low-risk	6 (20)	22 (43.1)	0.059
	Moderate-risk	19 (63.3)	26 (51)	
	High-risk	5 (16.7)	3 (5.9)	

PSA: Prostate specific antigen, fPSA: Free prostate spesific antigen, PV: Prostate volume, TTE: Total testosterone, fTE: Free testosterone, LH: Luteinizing hormone, FSH: Follicle-stimulating hormone, EST: Estradiol, PNB: Prostate needle biopsy, PNI: Perineural invasion, GS: Gleason score

Table 3. Comparison of the clinical data and retropubic radical prostatectomy pathology results of patients with total testosterone <300 ng/dL and total testosterone >300 ng/dL

Mean values		TTE <300 ng/dL (n=30)	TTE >300 ng/dL (n=51)	p value
RRP pathological T stage, n (%)	pT2	13 (43.3)	36 (70.6)	0.015
	pT3	17 (56.7)	15 (29.4)	
Locally invasive T stage, n (%)	pT3a	14 (82.4)	10 (66.7)	0.306
	pT3b	3 (17.6)	5 (33.3)	
RRP GS		7.3±0.9	6.8±0.7	0.013
RRP tertiary Gleason pattern		4.9±0.3	4.6±0.5	0.2
Lymph node positivity, n (%)		3 (10)	0 (0)	0.021
Surgical margin positivity, n (%)		9 (30)	10 (19.6)	0.286
Tumor volume (cc)		2.3±2.9	2.3±3.4	0.607
Grade increase, n (%)		15 (50)	18 (35.3)	0.193
Stage increase, n (%)		14 (46.7)	14 (27.5)	0.079
Biochemical recurrence, n (%)		6 (20)	9 (17.6)	0.792
Recurrence-free survival (months)		87.7±13.8	91.3±6.4	0.571

RRP: Retropubic radical prostatectomy, GS: Gleason score, pT2: Patological T2 stage, pT3: Patological T3 stage, pT3a: Patological T3a stage, pT3b: Patological T3b stage

Conclusion

We showed in this study that low TTE and low TTE density detected in pre-PNB hormone tests are associated with post-RRP locally invasive PCa. In particular, TTE value <30 ng/dL was associated with higher pathological T stage, GS, and lymph node positivity, but low TTE level did not have an effect on biochemical recurrence or recurrence-free survival. Prospective cohort studies with large patient numbers are needed to clarify TTE results and the effects of FSH and EST levels on PCa.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.
Informed Consent: Retrospective study.
Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.Ç., O.B., Ö.D., G.A., Concept: S.Ç., Design: S.Ç., O.B., Data Collection or Processing: S.Ç., H.A.Y., B.T., K.Y., Analysis or Interpretation: S.Ç., O.B., Ö.D., K.Y., G.A., Literature Search: S.Ç., O.B., H.A.Y., Writing: S.Ç.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445-1451.
2. Huland H, Hammerer P, Henke RP, Huland E. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. J Urol 1996;155:1344-1347.
3. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. Cancer 1995;75:530-538.
4. Bozkurt O, Çelik S, Demir Ö, et al. Clinical significance of perineural invasion in prostate needle biopsy in patients diagnosed with extraprostatic extension and seminal vesicle invasion after radical prostatectomy. Bull Urooncol 2015;14:5-7.
5. Ongun S, Celik S, Gul-Niflioglu G, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? Actas Urol Esp 2014;38:499-505.
6. DeLancey JO, Wood DP Jr, He C, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. Urology 2013;81:354-357.
7. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. J Urol 2001;165:1562-1568.
8. Ide H, Terado Y, Sakamaki K, et al. Serum level of follicle-stimulating hormone is associated with extraprostatic extension of prostate cancer. Prostate Int 2013;1:109-112.
9. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Association between hormonal evaluation before prostate needle biopsy and locally advanced prostate cancer. Bull Urooncol 2016;15:52-56.
10. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Significance of pretreatment testosterone levels in prostate cancer risk groups. Bull Urooncol 2016;15:98-102.
11. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941;43:209.
12. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, et al. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. JAMA 1991;265:618-621.
13. Chen SS, Chen KK, Lin AT, et al. The correlation between pretreatment serum hormone levels and treatment outcome for patients with prostatic cancer and bony metastasis. BJU Int 2002;89:710-713.
14. Iversen P, Rasmussen F, Christensen IJ. Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1994;157:41-47.
15. Miller LR, Partin AW, Chan DW, et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. J Urol 1998;160:449-453.
16. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosisin prostate cancer. J Urol 2005;174:2178-2180.
17. Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. J Urol 2005;173:1935-1937.
18. Gao Y, Jiang CY, Mao SK, et al. Low serum testosterone predicts upgrading and upstaging of prostate cancer after radical prostatectomy. Asian J Androl 2016;18:639-643.
19. Pichon A, Neuzillet Y, Botto H, et al. Preoperative low serum testosterone is associated with high-grade prostate cancer and an increased Gleason score upgrading. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18:382-387.
20. Imamotoa T, Suzukia H, Fukasawa S, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. Eur Urol 2005;47:308-312.
21. Xylinas E, Ploussard G, Durand X, et al. Low pretreatment total testosterone (<3 ng/mL) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer. BJU Int 2010;107:1400-1403.
22. Park J, Cho SY, Jeong SH, et al. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy. BJU Int 2016;118:230-235.
23. Dai B, Qu Y, Kong Y, et al. Low pretreatment serum total testosterone is associated with a high incidence of Gleason score 8-10 disease in prostatectomy specimens: data from ethnic Chinese patients with localized prostate cancer. BJU Int 2012;110:667-672.
24. Porcaro AB, Siracusano S, Luyk N, et al. Simultaneous Measurements of Follicle Stimulating Hormone and Total Testosterone and Associations in Clinically Localized Prostate Cancer. Curr Urol 2016;10:174-181.
25. Schnoeller TJ, Steinestel J, Zengerling F, et al. Serum 17β-estradiol fails as a marker in identification of aggressive tumour disease in patients with localized prostate cancer. World J Urol 2015;33:1979-1984.

Orijinal Makale / Original Article

Bulletin of Urooncology 2018;17:9-13'te yayımlanan İngilizce makalenin birebir Türkçe versiyonudur.

Prostat İğne Biyopsisi Öncesi Hormonal Değerlendirmenin Prostat Kanseri T Evresi ve Prognozu Üzerine Öngörü Değeri

Predictive Value of Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy on Prostate Cancer T Stage and Prognosis

Dr. Serdar Çelik[1,2], Dr. Ozan Bozkurt[3], Dr. Hüseyin Alperen Yıldız[3], Dr. Ömer Demir[3], Dr. Burçin Tuna[4], Dr. Kutsal Yörükoğlu[4], Dr. Güven Aslan[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu yazıda kliniğimizde prostat adenokarsinomu (PCa) nedenli retropubik radikal prostatektomi (RRP) yapılan hastalar arasından prostat iğne biyopsisi (PİB) öncesi hormonal verileri olan hastalar değerlendirildi. Hastaların RRP patolojik verileri ve rekürrensiz sağkalım sonuçları ile hormonal verileri arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: PCa nedenli RRP yapılan ve hormonal verileri olan hastalar önce RRP patolojik T evresine göre T2 (grup 1) ve T3 (grup 2) hastalar olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Sonrasında ise hastalar total testosteron (TTE) değerine göre >300 ng/dL ve <300 ng/dL olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Gruplar arası hastaların preoperatif verileri, hormon verileri, RRP patoloji verileri, biyokimyasal nüks ve rekürrensiz sağkalım süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada 81 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama izlemi 37,7 aydı. Tüm hastaların rekürrenssiz sağkalımı 94,2±7 ay saptandı. Yapılan çok değişkenli analizlerde preoperatif verilerden sadece TTE/PV (p=0,015) ve PİB tümör yüzdesi (p=0,004) grup 1'e (n=49) oranla grup 2'de (n=32) anlamlı yüksekti. Postoperatif verilerden ise sadece RRP patolojisi Gleason skoru (GS) (p=0,015) ve tümör hacmi (p=0,02) grup 2'de anlamlı yüksekti. Grup 1'de rekürrensiz sağkalım 99,2±5,8 ay iken grup 2'de 77±12,1 ay saptandı (p=0,02). Hastalar TTE düzeylerine göre değerlendirildiğinde preoperatif ve postoperatif verilerden sadece RRP patolojisi T evresi, GS ve lenf nodu pozitifliği TTE <300 ng/dL grubunda (n=30) TTE >300 ng/dL grubuna (n=51) oranla daha yüksek saptandı. Gruplar arası biyokimyasal nüks oranları ve rekürrensiz sağkalım süreleride (sırasıyla: 87,7±13,8 ay ve 91,3±6,4 ay) benzerdi (p=0,571).

Sonuç: PİB öncesi saptanan düşük TTE ve düşük TTE dansitesinin lokal invaziv PCa ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle <300 ng/dL TTE değerinin yüksek patolojik T evresi, GS ve lenf nodu pozitifliği ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat iğne biyopsisi, testosteron, prostat kanseri, rekürrensiz sağkalım, hormonal değerlendirme

Abstract

Objective: In this study we evaluated the hormone data before prostate needle biopsy (PNB) in patients who underwent retropubic radical prostatectomy (RRP) due to prostate adenocarcinoma (PCa). Correlations between the patients' RRP pathology results, recurrence-free survival (RFS), and hormone data were investigated.

Materials and Methods: Patients were evaluated in two groups according to RRP pathologic T stage: T2 (group 1) and T3 (group 2). Then patients were assessed in two groups based on total testosterone (TTE) values: >300 ng/dL and <300 ng/dL. The preoperative data, hormone data, RRP pathologic data, and biochemical recurrence and RFS results were compared between these groups.

Results: A total of 81 patients were evaluated. The mean follow-up time was 37.7 months. Mean recurrence free survival (RFS) among all patients was 94.2±7 months. In multivariate analysis of the preoperative data, TTE/prostate volume (p=0.015) and PNB tumor percentage (p=0.004) were significantly higher in group 2 (n=32) compared to group 1 (n=49). In the postoperative data, RRP pathology Gleason score (GS) (p=0.015) and tumor volume (p=0.02) were significantly higher in group 2. RFS was 99.2±5.8 months in group 1 and 77±12.1 months in group 2 (p=0.02). When patients were assessed according to TTE levels, of the pre- and postoperative data only RRP pathology T stage, GS, and lymph node positivity were significantly higher in the TTE <300 ng/dL group (n=30) compared to the TTE >300 ng/dL group (n=51). The biochemical recurrence rates and RFS times (87.7±13.8 months and 91.3±6.4 months, respectively) were similar between the groups (p=0.571).

Conclusion: We demonstrated a correlation between locally invasive PCa and low TTE measured before PNB and low TTE density. In particular, TTE values <300 ng/dL were associated with high pathologic T stage, GS, and lymph node positivity.

Keywords: Prostate needle biopsy, testosterone, prostate cancer, recurrence-free survival, hormonal evaluation

Yaz›flma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serdar Çelik, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: serdarcelik84@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0939-9989
Geliş Tarihi/Received: 27.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2017

Giriş

Prostat adenokarsinomunda (PCa) lokal invaziv hastalığı öngörmek ve hastalık prognozu hakkında bilgi edinmek amacıyla birçok preoperatif faktör araştırılarak risk sınıflamaları tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi prostat spesifik antijen (PSA), prostat iğne biyopsisi (PİB) Gleason skoru (GS) ve klinik evre verilerini içeren D'Amico risk sınıflamasıdır (1,2,3). Fakat bu sınıflamanın yeterli olmadığına dair görüşler mevcuttur. Araştırılan diğer parametrelerden PİB'deki perinöral invazyon (PNİ) varlığı, pozitif biyopsi odak sayısı ve tümör yüzdesi de önemli bulgulardandır (4,5). Tedavi öncesi total testosteron (TTE) düzeyi başta olmak üzere, serbest testosteron (sTE), estradiol (EST), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeylerinin de lokal ileri hastalıkla ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (4,6,7,8,9,10).

Bu nedenle bu yazıda kliniğimizde PCa nedenli retropubik radikal prostatektomi (RRP) yapılan hastalar arasından PİB öncesi hormonal verileri olan hastalar değerlendirildi. Hastaların RRP patolojik verileri ve sağkalım sonuçları ile hormonal verileri arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

2005 ile 2015 tarihleri arasında kliniğimizde RRP yapılan hem PİB, hem de RRP patoloji verileri tam olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan PİB öncesi hormonal değerlendirmesi mevcut hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, PSA, serbest PSA (sPSA), PSA dansitesi (PSAd), PİB patoloji verileri (GS, pozitif biyopsi odak sayısı, tümör yüzdesi ve PNİ pozitifliği), prostat hacmi (PV), klinik evresi, RRP patoloji verileri (patolojik T evresi, GS, tersiyer Gleason paterni, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu pozitifliği), biyokimyasal nüks oranları ve rekürrensiz sağkalım süreleri değerlendirildi. Hormonal verilerden TTE, sTE, LH, FSH ve EST değerleri incelendi. Mevcut verilerin PSAd (PSA/PV), sPSA/PSA, TTE/PV, sTE/TTE, TTE/LH, FSH/LH, TTE/FSH ve TTE/EST oranları hesaplandı.

Hastalar RRP patoloji T evresine göre iki grupta değerlendirildi. Buna göre, patolojik T2 hastalar grup 1 ve patolojik T3 hastalar grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 2 hastalar içinde patolojik T3a (pT3a) ve patolojik T3b (pT3b) hastalar ayrıca veri olarak işlendi. Tüm veriler grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Sonrasında hastalar TTE değerine göre >300 ng/dL ve <300 ng/dL olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arası hastaların preoperatif verileri, hormon verileri, RRP patoloji verileri, biyokimyasal nüks ve sağkalım oranları araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Hasta verileri hem grup 1 ve grup 2 arasında hem de TTE <300 ng/dL ve >300 ng/dL grupları arasında Mann-Whitney U test ve Pearson ki-kare test ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Sonrasında anlamlı veriler çok değişkenli binary lojistik regresyon analizine tabi tutuldu. Rekkürrensiz sağkalım süreleri Kaplan-Meier survival analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 20.0; SPSS, Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Veriler ortalama ve standart sapma üzerinden verilmiş olup, istatistiksel analiz medyan değer üzerinden hesaplanmıştır. Analiz sonucunda p değeri <0,05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

PİB ve RRP patoloji verilerine ulaşılan 381 hasta içerisinden hormonal değerlendirmesi mevcut ve ortalama yaşı 62,8 (48-76,5) yıl olan 81 hasta retrospektif değerlendirildi. Hastaların ortalama izlemi 37,7 aydı. Hastalardan 49'u grup 1'de, 32'si grup 2'deydi. Ayrıca grup 2 hastaların 24'ü pT3a, 8'i ise pT3b idi. Toplam 13 hastada biyokimyasal nüks saptandı. Grup 1 ve grup 2 hasta verileri Tablo 1'de verilmiştir. Preoperatif verilerden yaş, PSA, PİB GS, PNİ pozitifliği, pozitif biyopsi odak sayısı ve tümör yüzdesi grup 1'e oranla grup 2'de yüksekken; TTE ve TTE/PV oranı düşük saptandı (p<0,05). Postoperatif verilerden RRP patolojisi GS, tersiyer Gleason paterni, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği ve biyokimyasal nüks oranları da yine grup 2'de yüksekti (p<0,05). Yapılan çok değişkenli analizde preoperatif verilerden sadece TTE/PV (p=0,015) ve PİB tümör yüzdesi (p=0,004) grup 2'de anlamlı yüksekti. Postoperatif verilerden ise sadece RRP patolojisi GS (p=0,015) ve tümör hacmi (p=0,02) grup 2'de anlamlı yüksekti. Tüm hastaların rekürrenssiz sağkalımı 94,2±7 ay saptandı. Gruplar arası rekürrensiz sağkalım sürelerine baktığımızda, grup 1'de 99,2±5,8 ay iken grup 2'de 77±12,1 ay saptandı (p=0,02).

Daha sonra hasta verileri TTE >300 ng/dL ve <300 ng/dL grupları arasında değerlendirildi. Veri dağılımları ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. Buna göre TTE<300 ng/dL olan grupta 30 hasta mevcutken, TTE>300 ng/dL olan grupta 51 hasta mevcuttu. Gruplar arasında preoperatif verilerden TTE ilişkili veriler dışında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 2). Prostoperatif veriler arasından RRP patolojisi T evresi, GS ve lenf nodu pozitifliği TTE <300 ng/dL grubunda daha yüksek saptandı (Tablo 3). Gruplar arası biyokimyasal nüks oranları ve rekürrensiz sağkalım süreleri de benzer saptandı. Yapılan çok değişkenli analizde postoperatif verilerden RRP patolojisi T evresi ve GS (p=0,054 ve p=0,052) TTE <300 ng/dL grubunda düşük olmakla birlikte bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlam bulamadığı görüldü. Hastaların rekürrenssiz sağkalım süreleri değerlendirildiğinde TTE <300 ng/dL olan grupta 87,7±13,8 ay iken TTE >300 ng/dL olan grupta 91,3±6,4 ay saptandı (p=0,571).

Tartışma

TTE düzeyi ile PCa arasındaki ilişki Huggins ve ark. (11) tarafınca 1941 yılında yapılmış olan çalışmadan beri bilinmekle birlikte son dönemde farklı bir boyut kazanmıştır. Son dönemde birbiri ardına gelen çalışmalarda düşük TTE düzeyi ile PCa arasında negatif korelasyon varlığı raporlanmaktadır (12,13,14). Bunun patofizyolojisinde ortaya atılan hipotezlerden birinde

Tablo 1. Retropubik radikal prostatektomi sonrası patolojik evre T2 (grup 1) ve T3 (grup 2) gruplarında hastaların demografik, klinik, prostat iğne biyopsisi ve retropubik radikal prostatektomi patolojik verileri ile karşılaştırmalı sonuçları

Ortalama ± SD data	pT2 (grup 1) (n=49)	pT3 (grup 2) (n=32)	p	MV p
Yaş (yıl)	61,2±5,7	65,3±5,9	0,004	-
PSA (ng/mL)	6,9±4,6	10,4±7,4	0,01	0,744
sPSA (ng/mL)	1,2±1,3	1±0,4	0,653	-
PV (cc)	44,3±26,4	41,7±9,8	0,591	-
PSA/PV (PSA dansitesi) (cc/ng/mL)	0,19±0,16	0,27±0,21	0,051	-
sPSA/PSA oranı	0,18±0,11	0,14±0,1	0,288	-
TTE (ng/dL)	399,9±152,1	303,2±148,8	0,006	0,351
sTE (ng/dL) (n=73)	10,5±4,3 (n=41)	12,1±16,5 (n=32)	0,054	
TTE/PV (TTE dansitesi) (ng/dL/cc)	12,3±9,2	7,8±4,1	0,01	0,015
sTE/TTE oranı (n=73)	0,03±0,01 (n=41)	0,05±0,08 (n=32)	0,687	-
LH (IU/L) (n=57)	4,3±1,8 (n=25)	5,7±2,8 (n=32)	0,113	-
FSH (IU/L) (n=59)	8,7±9,2 (n=25)	10,2±8,1 (n=34)	0,384	-
EST (pg/mL) (n=57)	31,5±13,5 (n=25)	31,6±15,2 (n=32)	0,912	-
TTE/LH oranı (n=57)	90,2±48,6 (n=25)	67,2±66,9 (n=32)	0,063	-
FSH/LH oranı (n=57)	1,9±1,2 (n=25)	1,7±1 (n=32)	0,542	-
TTE/FSH oranı (n=59)	64±52,7 (n=25)	41±31,2 (n=34)	0,122	-
PİB GS	6,5±0,6	6,9±0,7	0,007	0,431
PİB PNİ, n (%)	8 (16)	17 (53)	<0,001	0,213
PİB pozitif odak sayısı	2,2±1,7	3,3±2	0,007	0,289
PİB tümör yüzdesi	22,4±23,6	52,7±30,5	<0,001	0,004
RRP GS	6,6±0,5	7,5±0,9	<0,001	0,015
Tersiyer Gleason paterni	4,5±0,5	4,9±0,3	0,045	-
Tümör hacmi (cc)	1,4±1,7	3,8±4,3	0,001	0,02
Cerrahi sınır pozitifliği, n (%)	6 (12,2)	13 (40,6)	0,003	0,067
Lenf nodu pozitifliği, n (%)	0 (0)	3 (9,4)	0,016	-
Biyokimyasal nüks, n (%)	3 (6,1)	10 (31,2)	0,002	0,074
Rekürrensiz sağkalım (ay)	99,2±5,8	77±12,1	0,02	-

PSA: Prostat spesifik antijen, sPSA: Serbest prostat spesifik antijen, PV: Prostat hacmi, TTE: Total testosteron, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, EST: Estradiol, PİB: Prostat iğne biyopsisi, PNİ: Perinöral invazyon, GS: Gleason skoru, pT2: Patolojik T2 evresi, pT3: Patolojik T3 evresi, MV: Çok değişkenli analiz, sTE: Serbest testosteron

tümörün hipotalamo-hipofizer aksta inhibisyona neden olarak TTE düzeyini azalttığı görüşü ortaya atılmıştır (15,16). Ayrıca bu hastalarda RRP sonrası TTE düzeylerinin normalleştiği de raporlanmıştır. Buna karşılık düşük TTE düzeyinin PCa hücre gelişiminde mutasyona neden olarak androjen duyarsız ve daha agresif kanser hücrelerinin gelişimine neden olduğu da savunulan diğer hipotezlerden biridir (17). Bu olası mekanizmalar ışığında PCa ile TTE arasındaki ilişkinin fazlasıyla aydınlatılmayı hak ettiği söylenebilir. Buna istinaden son dönemde tarafımızca yapılan bir çalışmada PSA, klinik evre ve PİB GS verileri benzer olan hastalar D'Amico risk gruplarında değerlendirilmiştir. Çalışmada risk grubu artışı ile birlikte TTE düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir (düşük risk, orta risk ve yüksek risk PCa'de TTE düzeyleri sırasıyla; 368 ng/dL, 311 ng/dL ve 221,5 ng/dL; (p=0,033) (10). Özellikle düşük risk grubunun değerlendirildiği çalışmalarda da düşük TTE düzeyinin RRP sonrası yüksek T evresi ve GS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,19).

Patolojik T evresine göre hastalar değerlendirildiğinde patolojik T2 hastalarda ortalama TTE değeri 4,33 ng/mL iken T3 hastalarda 3,44 ng/mL saptanmıştır (20). Birçok çalışmada TTE sınır değeri 3 ng/mL (300 ng/dL) olarak tanımlanmış olup, TTE <3 ng/mL saptanan hastalarda yüksek RRP patolojisi GS ve artmış T3 evre oranları gösterilmiştir (21). Yine başka bir çalışmada değerlendirilen 681 hastanın PİB öncesi TTE düzeyleri araştırılmış ve düşük TTE (<300 ng/dL) düzeyine sahip hastaların yüksek riskli PCa ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (22). Çalışmamıza baktığımızda patolojik T3 hastalarda TTE ve özellikle TTE/PV (TTE dansitesi) düşük saptandı (p<0,05). Önceki

Tablo 2. Total testosteron <300 ng/dL ve total testosteron >300 ng/dL grupları arası hastaların demografik, klinik, prostat iğne biyopsisi patoloji verilerinin karşılaştırmalı sonuçları

Ortalama değerler		TTE <300 ng/dL (n=30)	TTE >300 ng/dL (n=51)	p
Yaş (yıl)		63,2±6,6	62,6±5,7	0,618
PSA (ng/mL)		9,6±7,1	7,5±5,3	0,148
sPSA (ng/mL)		1,1±0,6	1,2±1,2	0,436
PV (cc)		49,9±28,2	39,4±15,2	0.056
PSA/PV (PSA dansitesi) (cc/ng/mL)		0,22±0,2	0,22±0,18	0,822
sPSA/PSA oranı		0,19±0,12	0,17±0,11	0,635
TTE (ng/dL)		212,5±67,2	449,4±125,4	<0,001
sTE (ng/dL) (n=73)		9,2±9,2 (n=27)	12,2±11,3 (n=46)	0,004
TTE/PV (TTE dansitesi)		5,1±2,8	13,7±8,2	<0,001
sTE/TTE oranı (n=73)		0,05±0,07 (n=27)	0,03±0,03 (n=46)	0,002
LH (IU/L) (n=57)		5,6±2,7 (n=24)	4,2±1,9 (n=33)	0,075
FSH (IU/L) (n=59)		10,1±7,8 (n=25)	8,7±9,6 (n=34)	0,312
EST (pg/mL) (n=57)		30,1±11,7 (n=24)	33±16,4 (n=33)	0,937
TTE/LH oranı (n=57)		43,2±25,9 (n=24)	118,6±57,7 (n=33)	<0,001
FSH/LH oranı (n=57)		1,7±0,7 (n=24)	2±1,3 (n=33)	0,649
TTE/FSH oranı (n=59)		30,5±25,5 (n=25)	76,3±48,7 (n=34)	<0,001
Klinik evre (rektal muayene), n (%)	T1c-T2a	24 (80)	48 (94,1)	0,134
	T2b	3 (10)	2 (3,9)	
	≥T2c	3 (10)	1 (2)	
PİB GS		6,8±0,7	6,6±0,6	0,087
PİB PNİ, n (%)		12 (40)	13 (25,5)	0,172
PİB pozitif odak sayısı		2,7±1,9	2,6±1,9	0,615
PİB tümör yüzdesi		41,2±32,3	30,4±28,6	0,133
D'Amico risk sınıflaması, n (%)	Düşük risk	6 (20)	22 (43,1)	0,059
	Orta risk	19 (63,3)	26 (51)	
	Yüksek risk	5 (16,7)	3 (5,9)	

PSA: Prostat spesifik antijen, sPSA: Serbest prostat spesifik antijen, PV: Prostat hacmi, TTE: Total testosteron, sTE: Serbest testosteron, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, EST: Estradiol, PİB: Prostat iğne biyopsisi, PNİ: Perinöral invazyon, GS: Gleason skoru

Tablo 3. Total testosteron <300 ng/dL ve total testosteron >300 ng/dL grupları arası hastaların klinik verileri ve retropubik radikal prostatektomi patoloji verilerinin karşılaştırmalı sonuçları

Ortalama değerler		TTE <300 ng/dL (n=30)	TTE >300 ng/dL (n=51)	p
RRP patolojik T evresi, n (%)	pT2	13 (43,3)	36 (70,6)	0,015
	pT3	17 (56,7)	15 (29,4)	
Lokal invaziv T evresi, n (%)	pT3a	14 (82,4)	10 (66,7)	0,306
	pT3b	3 (17,6)	5 (33,3)	
RRP GS		7,3±0,9	6,8±0,7	0,013
RRP tersiyer Gleason paterni		4,9±0,3	4,6±0,5	0,2
Lenf nodu pozitifliği, n (%)		3 (10)	0 (0)	0,021
Cerrahi sınır pozitifliği, n (%)		9 (30)	10 (19,6)	0,286
Tümör hacmi (cc)		2,3±2,9	2,3±3,4	0,607
Derece yükselmesi, n (%)		15 (50)	18 (35,3)	0,193
Evre yükselmesi, n (%)		14 (46,7)	14 (27,5)	0,079
Biyokimyasal nüks, n (%)		6 (20)	9 (17,6)	0,792
Rekürrensiz sağkalım (ay)		87,7±13,8	91,3±6,4	0,571

RRP: Retropubik radikal prostatektomi, GS: Gleason skoru, pT2: Patolojik T2 evresi, pT3: Patolojik T3 evresi, pT3a: Patolojik T3a evresi, pT3b: Patolojik T3b evresi

çalışmalarla benzer olacak şekilde TTE 300 ng/dL değeri sınır alındığında, TTE <300 ng/dL olan 30 hastada RRP T evresi, GS ve lenf nodu pozitifliği >300 ng/dL olan 51 hastaya oranla daha yüksek iken; biyokimyasal nüks oranları ve rekürensiz sağkalım süreleri gruplar arası benzer saptandı. Çin'de yapılmış olan bir çalışmada ise TTE <300 ng/dL değerinin nonprognostik, <250 ng/dL değerinin ise yüksek GS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). Bu bulgu TTE prognostik değerinin ırklara göre değişebileceğini de göstermiştir. Çalışmalara genel olarak baktığımızda tedavi öncesi düşük TTE düzeyinin tedavi sonrası yüksek GS ve patolojik T evresi ile birlikte olduğu söylenebilir.

Diğer hormonal verilerin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, 96 hastalık bir çalışmada FSH düzeyi T2 ve T3 hastalarda sırasıyla 11,57 IU/L ve 23,67 IU/L saptanmış olup T3 hastalardaki FSH yüksekliği anlamlı bulunmuştur (8). Başka bir çalışmada, TTE düşüklüğü ile FSH yüksekliğinin korele olduğu ve bunların da yüksek dereceli tümör ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). EST düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada ise EST ile lokal ileri PCa arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (25). Fakat daha önce EST düzeyini değerlendirdiğimiz lokal ileri hasta (T3a ve T3b) grubunda, EST ile T3b hastalık arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (9). LH düzeyinin ise PCa prognozunda etkili olmadığı gösterilmiştir (9). Çalışmamıza baktığımızda ise TTE dışı diğer hormonal verilerin özellikle de FSH ve EST düzeylerinin patolojik T evresi ile ilişkili olmadığı saptandı. Ancak diğer çalışmalar göz önüne alındığında lokal invaziv PCa'nın kendi içinde aydınlatılması gerektiği söylenebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızı sınırlayan en önemli etmen verilerin retrospektif ve hasta sayısının az olmasıdır. Diğer önemli sınırlama ise sTE, EST, LH ve FSH verilerinin tüm hastalarda bulunmaması nedeniyle istatistiksel analizlerinin çalışmadaki tüm hastaları kapsamayıp sadece verileri olan hastalar arasında yapılmasıdır (bu verilere sahip hasta sayıları ve gruplar arası dağılımları tablolarda belirtilmiştir). Buna rağmen mevcut verilerin değerli olması ve gruplar arası hasta sayılarının benzer olmasının çalışma açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Çalışmamızda PİB öncesi hormonal değerlendirmede saptanan düşük TTE ve düşük TTE dansitesinin RRP sonrası lokal invaziv PCa ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle <300 ng/dL TTE değerinin yüksek patolojik T evresi, GS ve lenf nodu pozitifliği ile ilişkili olduğu, buna rağmen TTE düşüklüğünün biyokimyasal nükse ve rekürensiz sağkalıma etkisinin olmadığı saptandı. Hem TTE bulgularının netleşmesi hem de FSH ve EST'nin PCa üzerine etkisinin aydınlatılması açısından geniş serili prospektif kohort çalışmalar gerekmektedir.

Etik

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

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ç., O.B., Ö.D., G.A., Konsept: S.Ç., Dizayn: S.Ç., O.B., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., H.A.Y., B.T., K.Y., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., O.B., Ö.D., K.Y., G.A., Literatür Arama: S.Ç., O.B., H.A.Y., Yazan: S.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445-1451.
2. Huland H, Hammerer P, Henke RP, Huland E. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. J Urol 1996;155:1344-1347.
3. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. Cancer 1995;75:530-538.
4. Bozkurt O, Çelik S, Demir Ö, et al. Clinical significance of perineural invasion in prostate needle biopsy in patients diagnosed with extraprostatic extension and seminal vesicle invasion after radical prostatectomy. Bull Urooncol 2015;14:5-7.
5. Ongun S, Celik S, Gul-Niflioglu G, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? Actas Urol Esp 2014;38:499-505.
6. DeLancey JO, Wood DP Jr, He C, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. Urology 2013;81:354-357.
7. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. J Urol 2001;165:1562-1568.
8. Ide H, Terado Y, Sakamaki K, et al. Serum level of follicle-stimulating hormone is associated with extraprostatic extension of prostate cancer. Prostate Int 2013;1:109-112.
9. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Association between hormonal evaluation before prostate needle biopsy and locally advanced prostate cancer. Bull Urooncol 2016;15:52-56.
10. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Significance of pretreatment testosterone levels in prostate cancer risk groups. Bull Urooncol 2016;15:98-102.
11. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941;43:209.
12. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, et al. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. JAMA 1991;265:618-621.
13. Chen SS, Chen KK, Lin AT, et al. The correlation between pretreatment serum hormone levels and treatment outcome for patients with prostatic cancer and bony metastasis. BJU Int 2002;89:710-713.
14. Iversen P, Rasmussen F, Christensen IJ. Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1994;157:41-47.

15. Miller LR, Partin AW, Chan DW, et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. J Urol 1998;160:449-453.
16. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosisin prostate cancer. J Urol 2005;174:2178-2180.
17. Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. J Urol 2005;173:1935-1937.
18. Gao Y, Jiang CY, Mao SK, et al. Low serum testosterone predicts upgrading and upstaging of prostate cancer after radical prostatectomy. Asian J Androl 2016;18:639-643.
19. Pichon A, Neuzillet Y, Botto H, et al. Preoperative low serum testosterone is associated with high-grade prostate cancer and an increased Gleason score upgrading. Prostate Cancer Prostatic Dis 2015;18:382-387.
20. Imamotoa T, Suzukia H, Fukasawa S, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. Eur Urol 2005;47:308-312.
21. Xylinas E, Ploussard G, Durand X, et al. Low pretreatment total testosterone (<3 ng/mL) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer. BJU Int 2010;107:1400-1403.
22. Park J, Cho SY, Jeong SH, et al. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy. BJU Int 2016;118:230-235.
23. Dai B, Qu Y, Kong Y, et al. Low pretreatment serum total testosterone is associated with a high incidence of Gleason score 8-10 disease in prostatectomy specimens: data from ethnic Chinese patients with localized prostate cancer. BJU Int 2012;110:667-672.
24. Porcaro AB, Siracusano S, Luyk N, et al. Simultaneous Measurements of Follicle Stimulating Hormone and Total Testosterone and Associations in Clinically Localized Prostate Cancer. Curr Urol 2016;10:174-181.
25. Schnoeller TJ, Steinestel J, Zengerling F, et al. Serum 17β-estradiol fails as a marker in identification of aggressive tumour disease in patients with localized prostate cancer. World J Urol 2015;33:1979-1984.

Original Article

DOI: 10.4274/uob.937

Bulletin of Urooncology 2018;17:14-17

Evaluation of Prostatic Artery Embolization Efficiency in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with High Comorbidity

İsmail Okan Yıldırım MD[1], Enes Duman MD[2], Ali Fırat MD[3], Hüseyin Çelik MD[4], Kaya Saraç MD[1]

[1]İnönü University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Malatya, Turkey

[2]Başkent University, Konya Application and Research Hospital, Clinic of Radiology, Konya, Turkey

[3]Başkent University, İstanbul Application and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey

[4]İnönü University Faculty of Medicine, Department of Urology, Malatya, Turkey

Abstract

Objective: The purpose of this study was to evaluate efficacy outcomes following prostate artery embolization (PAE) for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) patients with high comorbidity.

Materials and Methods: This retrospective study included 22 patients treated with PAE from May 2015 to June 2017. Patients with Charlson comorbidity index ≥2, International Prostate Symptom Score (IPSS) >12, prostate specific antigen (PSA) levels <4 ng/mL or between 4 and 10 ng/mL with negative prostate biopsy and total prostate volume (TPV) >90 cm^3 were included. Total PSA, maximum flow rate (Q_{max}), TPV, IPSS, post-voiding residual (PVR) values were recorded in all patients in the urology clinic before PAE and at 3 and 6 months after PAE.

Results: The average patient age was 73.86±6.25 years and operative time was 80 minutes (range, 60-120 min). Pre-PAE and 6-month post-PAE values were: IPSS: 25.18±6.75 an d 11.27±3.29 ($p<0.05$), Q_{max}: 8.31±3.12 and 17.22±3.23 ($p<0.05$), PVR: 87.9±19.25 and 25.86±7.72 ($p<0.05$), TPV: 134.45±57.56 and 86±15.4 ($p<0.05$), and PSA: 3.89±1.26 and 2.11±1.06 ($p<0.05$). Embolization was performed unilaterally due to atherosclerosis and strictures in the internal iliac artery branches in 2 patients. After the procedure, 2 patients experienced transient hematuria which did not require bladder irrigation, 1 patient had acute urinary retention due to dysuria, and 1 patient had transient hematospermia.

Conclusion: PAE may be an alternative treatment method in BPH patients with high comorbidity.

Keywords: High comorbidity, benign prostatic hyperplasia, prostate artery embolization

Introduction

The prostate gland, unlike other organs, grows in volume with age. Cell proliferation in the periurethral and transitional zone is called benign prostatic hypertrophy (BPH), and occurs in over 50% of men over 60 years old (1).

This enlargement of the prostate gland causes lower urinary tract symptoms such as irritative and obstructive symptoms, which substantially impact quality of life. The primary aim of BPH treatment is to maximally improve quality of life by reducing urinary incontinence and retention. Medical treatment is beneficial in most cases; however, there are also minimally invasive and surgical options for patients who do not respond to medical treatment. In particular, transurethral resection (TUR) is considered the gold standard for the treatment of BPH.

Prostate volume is important in the TUR procedure, which is most effective in prostates of 30-80 cm^3. For larger prostate volumes, open prostatectomy is considered the gold standard. However, open prostatectomy requires longer hospital stays and, when compared to TUR, has more potential for complications and carries serious risks in patients with comorbidities (2).

Many recent studies on the treatment of BPH have focused on reducing prostate volume and eliminating lower urinary tract symptoms via prostate artery embolization (PAE). It was

Address for Correspondence/Yaz›flma Adresi: İsmail Okan Yıldırım MD, İnönü University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Malatya, Turkey
Phone: +90 422 341 06 60/5707 E-mail: ioyildirim@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3641-0103

Received: 28.11.2017 Accepted: 25.12.2017

emphasized in these studies that PAE significantly decreased prostate volume and lower urinary tract symptoms, leading to an increase in quality of life (3,4,5,6,7,8).

This study evaluated the effects of PAE in patients with high prostate volume and comorbidities, and in patients with lower urinary tract symptoms despite previous TUR surgery.

Materials and Methods

Twenty-two BPH patients who had lower urinary tract symptoms and were under alpha-blocker treatment for 6-24 months (mean 7.5 months) underwent superselective PAE between May 2015 and July 2017. Written informed consent was obtained from all patients. Patients who met the following criteria were included in this study: Charlson comorbidity index ≥2 and International Prostate Symptom Score (IPSS) >12, prostate specific antigen (PSA) value <4 ng/mL, and total prostate volume (TPV) >90 cm^3. Patients with repeated uroflowmetry volumes below 150 mL and post-voiding residual (PVR) volumes over 300 mL were excluded from the study due to the possibility of neurogenic bladder and sphincter decompensation. Patients with high creatinine levels and coagulation disorders were also excluded. Total PSA, maximum flow rate (Q_{max}), TPV, IPSS, and PVR volume was recorded for all patients. TPV was calculated using transabdominal measurements (taken with full bladder) of craniocaudal, anteroposterior, and transversal dimensions in the formula 0.52 x a x b x c.

The PAE procedures were performed by interventional radiologists with 5-20 years of experience. All procedures were performed under local anesthesia and all patients received 400 mg intravenous ciprofloxacin prior to the procedure. A Foley catheter was inserted and the balloon was filled 50% with iodinated contrast medium and saline, then positioned at the base of the urinary bladder. This facilitates identification of the prostate artery among the complex internal iliac artery anatomy during angiography. Access was through the right femoral artery in all patients. The left main internal iliac artery was catheterized using a 5F Cobra vertebral catheter and a 0.035 guidewire. Selective catheterization of the anterior branch iliac artery was performed with angiograms in the ipsilateral oblique view. Because the internal iliac artery anatomy is very complex in angiography, some difficulties may arise when identifying the prostate artery. In our experience, the gonadal prostatic branch usually originates from the inferior vesicular artery. However, in this study we superselectively catheterized branches of the anterior internal iliac artery using microcatheter (Progreat 2.8, Terumo, Japan) and microwire manipulation in ambiguous cases. Embolization was initiated after detection of typical parenchymal staining of the prostate gland in angiography assisted by contrast-filled catheter balloons positioned at the bladder base. Distal embolization of the prostate artery was performed using 300-500 micron microspheres (Biosphere Medical, Roissy, France). Embolization was continued until no parenchymal enhancement was visible in angiography. For embolization of the left prostate artery, the left main internal iliac artery was catheterized using Simmons I or II catheters (Merit Medical Systems, Inc., USA) and similar techniques were also used for right PAE (Figure 1). The duration of the PAE procedure was approximately 60-120 minutes. After the procedure, all patients were examined for inguinal hemorrhage in the urology unit. The Foley catheters were removed 4 hours later. Although PAE is not a painful procedure, some patients were given nonsteroidal anti-inflammatory drugs if needed. After the procedure, all patients received 500 mg of ciprofloxacin (oral, twice a day) for 7 days. Patients with dysuria or difficulties urinating were given alpha blockers for 1 week. All patients were discharged in 1-3 days.

Statistical Analysis

Statistical evaluations were performed using SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences) program. In addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation), Student's t-test was used to evaluate the quantitative data. The results were evaluated within a 95% confidence interval and p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Twenty-two patients underwent PAE. Four of these patients had history of previous TUR. The mean age of the patients was 73.86±6.25 years. The mean of Charlson comorbidity index score was 3 (2,3,4). Pre-PAE and post-PAE values at 3 and 6 months for the studied variables were as follows: IPSS: 25.18±6.75, 13.13±4.85, 11.27±3.29 (p<0.05); Q_{max}: 8.31±3.12, 16.13±2.93, 17.22±3.23 (p<0.05); PVR: 87.9±19.25, 30.5±8.5, 25.86±7.72 (p<0.05); TPV: 134.45±57.56, 92.18±18.32, 86±15.4 (p<0.05); PSA: 3.89±1.26, 2.68±1.14, 2.11±1.06 (p<0.05). All values are shown in Table 1. The average surgery time was 80 minutes (range, 60-120 minutes). Embolization was performed unilaterally in 2 patients due to diffuse atherosclerosis and stenosis in the internal iliac artery. Following the procedure, 2 patients had transient hematuria that did not require bladder irrigation, 1 patient had transient hematospermia, and 1 patient had acute urinary retention secondary to dysuria.

Table 1. International Prostate Symptom Score, uroflowmetry and prostate specific antigen values of before prostate arterial embolization and 3rd and 6th months after prostate arterial embolization

	Pre-PAE	Post-PAE 3 months	Post-PAE 6 months	p value
IPSS ± SD	25.18±6.75	13.13±4.85	11.27±3.29	p<0.05
Q_{max} mL/s ± SD	8.31±3.12	16.13±2.93	17.22±3.23	p<0.05
PVR, mL ± SD	87.90±19.25	30.5±8.5	25.86±7.72	p<0.05
TPV, mL ± SD	134.45±57.56	92.18±18.32	86±15.4	p<0.05
PSA, ng/dL ± SD	3.89±1.26	2.68±1.14	2.11±1.06	p<0.05

IPSS: International Prostate Symptom Score, Q_{max}: Maximum flow rate, PVR: Postvoid residue, TPV: Total prostate volume, PSA: Prostate specific antigen, SD: Standard deviation, PAE: Prostate artery embolization

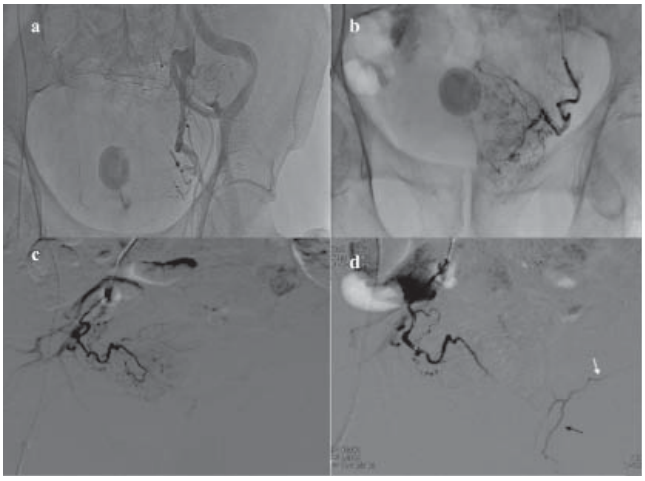


Figure 1. a) Internal iliac arteriogram of a 78-year-old male patient shows the complex internal anatomy of left main iliac artery. Filling the Foley catheter with contrast medium assists in locating the prostate gland and identifying the feeding prostate artery (black arrow). b, c) Superselective prostate artery arteriograms show typical staining of the left and right prostate gland. d) Typical staining in the right prostate artery disappears after embolization, but the collateral arterial structure feeding the left lobe of the prostate is visible during embolization (white arrow). Nevertheless, the embolization was discontinued due to the formation of a shunt to the dorsal penile artery (black arrow)

Discussion

TUR and open prostatectomy have long been considered the gold standard in surgical treatment of BPH. Open prostatectomy is recommended for patients with prostate volume greater than 80 cm^3. However, open prostatectomy carries serious risks for many patients with high comorbidity. Furthermore, it is still unclear which patient groups should be included or excluded for PAE. The utility of PAE as an alternative to open prostatectomy is a currently active area of research. In a study comparing TUR and PAE results, Gao et al. (5) emphasized that there was a greater improvement in IPSS, the quality of life (QOL) scores, Q_{max}, and PVR values in the first 3 months with TUR compared to PAE. They also emphasized that PSA and PV values were lower in the TUR group at 24 months compared to the PAE group, and more side effects and complications were observed in the PAE group.

In a similar study, Carnevale et al. (9) reported comparable reductions in IPSS in the PAE and TUR groups, whereas TUR had a greater effect on Q_{max} values, and PV decreased more in the PAE group.

Russo et al. (10) compared open prostatectomy patients with PAE patients and noted greater improvement in IPSS, QOL scores, Q_{max}, PVR, and PSA values at 1 year in the open prostatectomy group. However, they reported better results for International Index of Erectile Function scores, postoperative complications, and length of hospital stay in the PAE group.

While TUR can be performed effectively in many centers, potential complications include hemorrhage requiring transfusion,

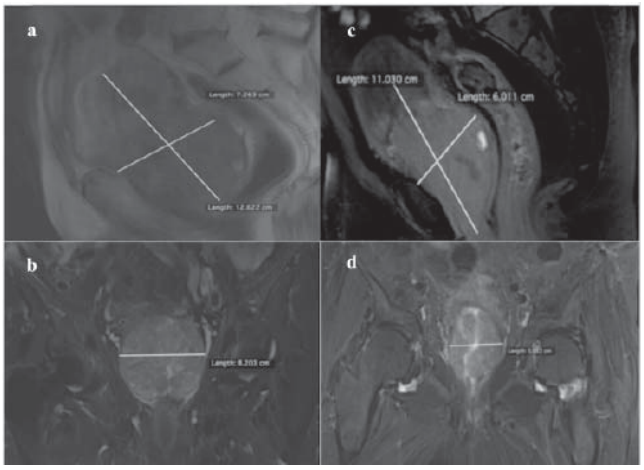


Figure 2. a, b) The largest prostate in our study was measured as 386 cm^3 in an 80-year-old male. c, d) At 6 months post-prostate artery embolization, prostate volume was decreased to 192 cm^3

TUR syndrome, urethral stricture, urinary incontinence, and retrograde ejaculation (11). Although PAE is still being investigated as an alternative to open prostatectomy and TUR, numerous studies have reported that the procedure relieves lower urinary tract symptoms in BPH patients (3,4,5,6,7,8,9,10). However, it remains unclear which patients should be selected for PAE. Therefore, in the present study we included patients with high comorbidity, those with lower urinary tract symptoms despite undergoing TUR previously, and patients considered high-risk for open prostatectomy. Both patient groups also had prostate volume over 90 cm^3. Our results showed statistically significant improvements in total PSA, Q_{max}, TPV, IPSS, and TPV values in all patients (Figure 2). Although the superiority of PAE over TUR or open prostatectomy has not been clearly established in the literature, PAE yielded favorable outcomes for IPSS and other parameters in patients with high comorbidity, suggesting that PAE may be beneficial in this patient group. PAE provided marked benefits at 3 months in all patients, but there was less improvement in values measured between 3 and 6 months.

Study Limitations

The long-term results of this study remain uncertain. Further research is required to investigate the effect of the prostate gland on post-PAE collateralization and the long-term outcomes of PAE. To our knowledge, there has been no study investigating the long-term outcomes in a large patient group. Prospective studies utilizing perfusion imaging methods are needed to investigate prostate gland vascularity following PAE. Another limitation of our study is that we had to use ultrasonography (USG) instead of magnetic resonance imaging (MRI) for prostate volume measurements. USG is a user-dependent modality and is less sensitive than MRI for measuring prostate gland volume. Another limitation of the study is that there are few centers in Turkey that perform the PAE and awareness of the procedure is generally low. In addition, clinics approach PAE with caution due to the paucity of data regarding its long-term efficacy. Thus, the study included a small number of patients.

Conclusion

Although the indications for PAE are not yet clearly defined, PAE may be an alternative treatment option for BPH patients who have high comorbidity and for whom TUR and open prostatectomy are risky.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.
Informed Consent: Written informed consent was obtained from all patients.
Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: İ.O.Y., E.D., A.F., K.S., Concept: E.D., Design: A.F., Data Collection or Processing: İ.O.Y., H.Ç., Analysis or Interpretation: İ.O.Y., E.D., Literature Search: A.F., H.Ç., Writing: İ.O.Y.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-479.
2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013;64:118-140.
3. Carnevale FC, da Motta-Leal-Filho JM, Antunes AA, et al. Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol 2013;24:535-542.
4. Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, et al. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol 2011;22:11-19
5. Gao YA, Huang Y, Zhang R, et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostateea prospective, randomized, and controlled clinical trial. Radiology 2014;270:920-928.
6. Wang MQ, Guo LP, Zhang GD, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms due to large ([80 mL) benign prostatic hyperplasia: results of midterm follow-up from Chinese population. BMC Urol 2015;15:33.
7. Bagla S, Martin CP, van Breda A, et al. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol 2014;25:47-52.
8. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. Eur Radiol 2013;23:2561-2572.
9. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, et al. Transurethral resection of the prostate TURP) versus original and PErFecTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 2016;39:44-52.
10. Russo GI, Kurbatov D, Sansalone S, et al. Prostatic arterial embolization vs open prostatectomy: a 1-year matched-pair analysis of functional outcomes and morbidities. Urology 2015;86:343-348.
11. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. Eur Urol 2006;50:969-979.

Orijinal Makale / Original Article

Bulletin of Urooncology 2018;17:14-17'de yayımlanan İngilizce makalenin birebir Türkçe versiyonudur.

Komorbiditesi Yüksek Benign Prostat Hipertrofisi Olan Hastalarda Prostat Arter Embolizasyon Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Prostatic Artery Embolization Efficiency in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with High Comorbidity

Dr. İsmail Okan Yıldırım[1], Dr. Enes Duman[2], Dr. Ali Fırat[3], Dr. Hüseyin Çelik[4], Dr. Kaya Saraç[1]

[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
[2]Başkent Üniversitesi Konya Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Konya, Türkiye
[3]Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[4]İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı komorbitesi yüksek, benign prostat hipertrofisi (BPH) olan hastalarda prostat arter embolizasyonun (PAE) etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2015-Haziran 2017 yılları arasında 22 hastada PAE yapıldı ve sonuçlar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya Charlson komorbidite indeksi ≥2, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) >12, prostat spesifik antijen (PSA) <4 ng/mL veya PSA 4 ile 10 ng/mL arasında fakat negatif biyopsi sonucu olan ve total prostat volümü (TPV) >90 cm^3 olan hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda PAE öncesi ve PAE sonrası 3. ve 6. aylarda total PSA, maksimum akım hızı (Q_{max}), TPV, IPSS, post voiding rezidü (PVR) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 73,86±6,25 yıl idi. Ortalama işlem süresi 80 (60-120 arasında) dakika idi. PAE öncesi ve 6. ayda total IPSS sırasıyla 25,18±6,75 ve 11,27±3,29 (p<0,05), Q_{max}; 8,31±3,12 ve 17,22±3,23 (p<0,05), PVR: 87,9±19,25 ve 25,86±7,72 (p<0,05), TPV: 134,45±57,56 ve 86±15,4 (p<0,05) PSA: 3,89±1,26 ve 2,11±1,06 (p<0,05) olup PAE öncesi ve 6. aydaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. İki hastada internal iliak arterdeki yaygın ateroskleroz ve darlıklar nedeniyle embolizasyon tek taraflı gerçekleştirildi. İşlem sonrası 2 hastada mesane irrigasyonu gerektirmeyen geçici hematüri, 1 hastada geçici hematospermi, 1 hastada ise dizüriye sekonder akut üriner retansiyon izlendi.

Sonuç: PAE, komorbiditesi yüksek BPH hastalarında, alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek komorbidite, benign prostat hipertrofisi, prostat arter embolizasyonu

Abstract

Objective: The purpose of this study was to evaluate efficacy outcomes following prostate artery embolization (PAE) for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) patients with high comorbidity.

Materials and Methods: This retrospective study included 22 patients treated with PAE from May 2015 to June 2017. Patients with Charlson comorbidity index ≥2, International Prostate Symptom Score (IPSS) >12, prostate specific antigen (PSA) levels <4 ng/mL or between 4 and 10 ng/mL with negative prostate biopsy and total prostate volume (TPV) >90 cm^3 were included. Total PSA, maximum flow rate (Q_{max}), TPV, IPSS, post-voiding residual (PVR) values were recorded in all patients in the urology clinic before PAE and at 3 and 6 months after PAE.

Results: The average patient age was 73.86±6.25 years and operative time was 80 minutes (range, 60-120 min). Pre-PAE and 6-month post-PAE values were: IPSS: 25.18±6.75 and 11.27±3.29 (p<0.05), Q_{max}: 8.31±3.12 and 17.22±3.23 (p<0.05), PVR: 87.9±19.25 and 25.86±7.72 (p<0.05), TPV: 134.45±57.56 and 86±15.4 (p<0.05), and PSA: 3.89±1.26 and 2.11±1.06 (p<0.05). Embolization was performed unilaterally due to atherosclerosis and strictures in the internal iliac artery branches in 2 patients. After the procedure, 2 patients experienced transient hematuria which did not require bladder irrigation, 1 patient had acute urinary retention due to dysuria, and 1 patient had transient hematospermia.

Conclusion: PAE may be an alternative treatment method in BPH patients with high comorbidity.

Keywords: High comorbidity, benign prostatic hyperplasia, prostate artery embolization

Yaz›flma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İsmail Okan Yıldırım, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel.: +90 422 341 06 60/5707 E-posta: ioyildirim@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3641-0103
Geliş Tarihi/Received: 28.11.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2017

Giriş

Prostat bezi diğer organların aksine yaşla beraber hacimsel olarak büyüyen bir organdır. Periüretral ve transizyonel zondaki hücrelerin proliferasyonu, benign prostat hipertrofisi (BPH) olarak tanımlanmakla beraber 60 yaştan büyük erkeklerin %50'sinden fazlasında görülmektedir (1).

Prostat bezindeki bu genişleme irritatif ve obstrüktif semptomlar gibi alt üriner sistem semptomlarına neden olmakta ve bu semptomlar kişinin hayat kalitesini belirgin derecede düşürmektedir. BPH tedavisindeki ana amaç, idrar akımı ve üriner retansiyonu olabildiğince azaltarak hayat kalitesini artırmaktır. Bu açıdan medikal tedavi bir çok hastada için fayda gösterse de medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda minimal invazif ve cerrahi seçenekler tercih edilmelidir. Özellikle BPH tedavisinde transüretral rezeksiyon (TUR) halen altın standart olarak görülmektedir.

TUR'da prostat hacmi önemli olup 30-80 cm^3 arasındaki prostatlarda etkinliği olduğu ve daha büyük hacimli prostatlarda ise açık prostatektominin altın standart olduğu düşünülmektedir. Ancak açık prostatektomi hospitalizasyon süresi uzun ve TUR'ye göre komplikasyonları daha ciddi bir işlemdir ve özellikle komorbitesi yüksek olan hastalarda uygulanmasında ciddi riskler taşımaktadır (2).

BPH tedavisinde son yıllarda prostat arter embolizasyonu uygulamaları ile prostat bez volümünün düşürülerek alt üriner sistem semptomlarının giderilmesini amaçlayan bir çok çalışma mevcuttur. Prostat arter embolizasyonun (PAE) prostat volümündeki azalmaya sebep olarak alt üriner sistem semptomlarında belirgin azalma ve hayat kalitesinde artış olduğu vurgulanmaktadır (3,4,5,6,7,8).

Bu çalışmanın amacı ise komorbiditesi ve prostat volümü yüksek olan hastalarda ve daha önce TUR operasyonu geçirmiş fakat alt üriner sistem semptomları devam eden hastalarda, PAE'nin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2015- Haziran 2017 tarihleri arasında alt üriner semptomu olan ve 6-24 ay arasında (ortalama 7,5 ay) alfa bloker tedavisi alan 22 BPH tanılı hastaya endovasküler süperselektif PAE yapıldı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya Charlson komorbidite indeksi ≥2, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) >12, prostat spesifik antijen (PSA) <4 ng/mL, veya PSA 4 ile 10 arasında fakat negatif biyopsi sonucu olan ve total prostat volüm (TPV) >90 cm^3 olan hastalar dahil edildi. Tekrarlayan üroflovmetrelerde işeme miktarı 150 mL'nin altında olan ve postvoiding rezidü miktarı 300 mL üzerinde olan hastalar nörojenik mesane, sfinkter dekompansasyonu şüphesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ayrıca kreatin seviyesi yüksek ve koagülasyon hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar üroloji kliniğinde total PSA, maksimum akım hızı (Q_{max}), TPV, IPSS, post voiding rezidü (PVR) değerleri kaydedildi. TPV, mesane dolu iken transabdominal yolla kraniokaudal, anterioposterior ve transvers olarak 0,52xaxbxc formülü ile hesaplanmıştır.

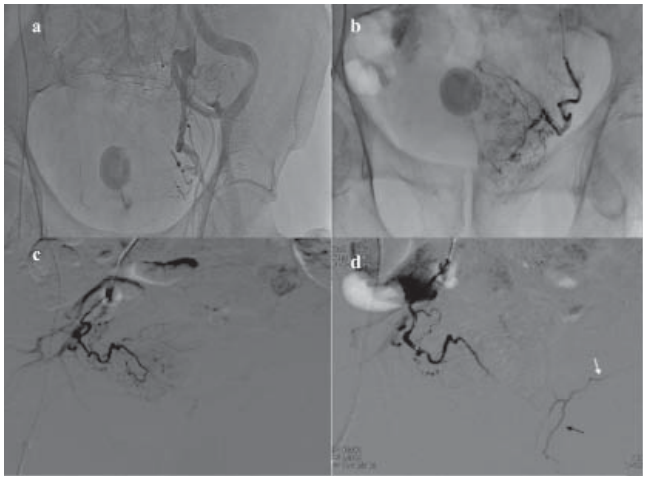
PAE işlemi 5-20 yıl tecrübeli girişimsel radyologlar tarafından yapıldı. Tüm işlemler lokal anestezi altında gerçekleştirilmiş olup işlemden hemen önce tüm hastalara 400 mg intravenöz siprofloksasin verildi. İşleme başlamadan tüm hastalara foley sonda takılmış olup foley sonda balonu %50 oranında iyotlu kontrast madde ve serum fizyoljik ile doldurulduu ve foley sonda mesane tabanına lokalize edildi. Bu işlemin amacı anjiyografik karmaşık olan internal iliak arter anatomisinde prostat arterin daha kolay belirlenmesidir. Tüm hastalara sağ femoral arterden girildi. 5F cobra-vertebral kateter ve 0,035 guidewire eşliğinde sol ana internal iliak kateterizasyonu yapıldı. Daha sonra ipsilateral oblik pozisyonlarda yapılan anjiyogramlarda internal iliak arterin ön dalı selektif kateterize edildi. İnternal iliak arter anatomisi anjiyografide anlaşılması oldukça karmaşık olup prostat arterin tespit edilmesinde güçlükler yaşanabilir. Bizim tecrübemize göre prostatik dal daha çok inferior vesikal arterden köken almaktaydı ancak bu çalışmada şüpheli durumlarda internal iliak ön kök dalları mikrokater (Progreat 2.8, Terumo, Japan) ve mikrowire manüpülasyonları ile süperselektif olarak kateterize edilmiş olup yapılan anjiyogramlarda mesane tabanına yerleştiren ve kontrast madde ile dolu sonda balonu sayesinde prostat bez lokalizasyonun tipik parankimal boyanması görülerek embolizasyona başlandı. Prostat arter 300-500 mikron mikroküreler ile (Biosphere Medical, Roissy, France) ile distal embolizasyon yapıldı. Anjiyografik olarak prostat bez parankimal boyanma kaybolana kadar embolizasyona devam edildi. Sol prostat arter embolizasyonu için sol ana internal iliak arter kateterizasyonu Simmons 1 veya 2 kateterler (Merit Medical System, Inc., USA) kullanıldı ve benzer teknikler sağ prostat arter embolizasyonu içinde uygulandı (Şekil 1). PAE işlemi için süre yaklaşık 60-120 dakika arasındaydı. İşlem sonrası hastalar üroloji servisinde kasık kanama kontrolü yapıldı. Bundan 4 saat sonra hastaların foley sondası çıkarıldı. PAE işlemi ağrılı bir işlem olmamakla beraber bazı hastalarda gereksinim olursa nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç kullanıldı. İşlem sonrası hastalara 7 gün boyunca günde iki kez oral 500 mg siprofloksasin verildi ayrıca dizuri şikayeti olan ve işemede zorluk çeken hastalara 1 hafta boyunca alfa blokerler verildi. Tüm hastalar 1-3 gün arasında taburcu edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15 (Statistical Package for Social Scienses) programı ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanında nicel verilerin değerlendirilmesinde Student t-testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Yirmi iki hastaya PAE embolizasyonu yapıldı. Bu hastaları 4'ü daha önce TUR geçirmiş hastalardı. Hastaların yaş ortalaması 73,86±6,25 yıl idi. Charlson komorbidite indeksi ortalaması 3 (2-4) idi. PAE öncesi ve 3. ve 6 ayda IPSS sırasıyla 25,18±6,75; 13,13±4,85 ve 11,27±3,29 ($p<0,05$), Q_{max}; 8,31±3,12; 16,13±2,93 ve 17,22±3,23 ($p<0,05$), PVR: 87,9±19,25, 30,5±8,5 ve 25,86±7,72 ($p<0,05$), TPV: 134,45±57,56, 92,18±18,32 ve 86±15,4 ($p<0,05$) PSA: 3,89±1,26, 2,68±1,14 ve 2,11±1,06 ($p<0,05$) ve PAE sonrası 3. ve 6. aydaki değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama işlem süresi 80 (60-120 arasında) dakika idi. İki hastada internal iliak arterdeki yaygın ateroskleroz ve darlık nedeniyle embolizasyon tek taraflı gerçekleştirildi. İşlem sonrası 2 hastada mesane irrigsayonu gerektirmeyen geçici



Şekil 1. a) Yetmiş sekiz yaşında erkek hastada sol ana internal iliak arteriogramlarda internal iliak arterin karmaşık anatomisi izlenmektedir. Foley sondanın kontrastla doldurulması prostat bez lokalizasyonu hakkında fikir sağlıyor ve bu sayede bu lokalizasyona uzanan prostat arterin (siyah ok) belirlenmesine yardımcı oluyor. b, c) Süperselektif prostat arter arteriogramlarda sol ve sağ prostat bezin tipik boyanması izlenmektedir. d) Sağ prostat arterin embolizasyon sonrası tipik boyanmasının kaybolduğu izleniyor fakat embolizasyon işlemini esnasında sol prostat loba giden kollateral arteriyel yapı izlenmektedir (beyaz ok). Bununla beraber embolizasyon esnasında dorsal penil artere şant (siyah ok) oluşması üzerine embolizasyon işlemi durduruldu

Tablo 1. Prostat arter embolizasyon öncesi ve sonrası 3. ay ve 6. ay Uluslararası Prostat Semptom Skoru, üroflovmetri ve prostat spesifik antijen değerleri

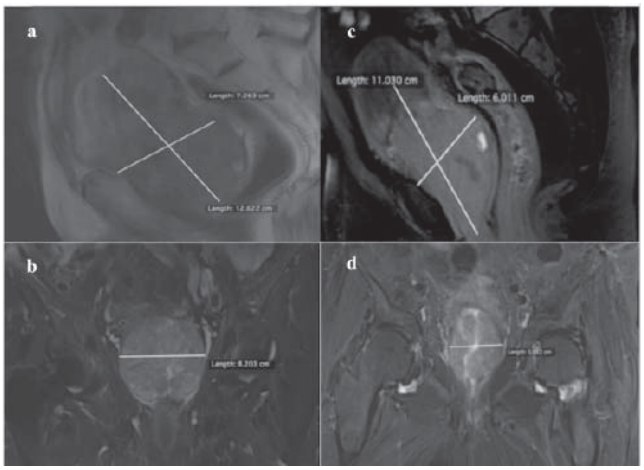
	PAE öncesi	PAE sonrası 3. ay	PAE sonrası 6. ay	p
IPSS ± SD	25,18±6,75	13,13±4,85	11,27±3,29	p<0,05
Q_{max} mL/s ± SD	8,31±3,12	16,13±2,93	17,22±3,23	p<0,05
PVR, mL ± SD	87,90±19,25	30,5±8,5	25,86±7,72	p<0,05
TPV mL ± SD	134,45±57,56	92,18±18,32	86 ± 15,4	p<0,05
PSA ± SD	3,89±1,26	2,68±1,14	2,11±1,06	p<0,05

IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru, Q_{max}: Maksimum akım hızı, PVR: Post voiding rezidü, TPV: Total prostat volüm, PSA: Prostat spesifik antijen, SD: Standart deviasyon

hematüri, 1 hastada geçici hematospermi, 1 hastada ise dizüriye sekonder akut üriner retansiyon izlendi.

Tartışma

BPH tedavisinde halen altın standart yöntem TUR ve açık prostatektomidir. Prostat hacmi ise 80 cm^3 üzerindeki hastalarda ise açık prostatektomi önerilmektedir. Ancak komorbitesi yüksek



Şekil 2. a, b) Seksen yaşında erkek hasta çalışmamızda en büyük hacimli prostat bezine sahip olup hacmi 386 cm^3 ölçüldü. c, d) Prostat arter embolizasyonu sonrası 6. ayda prostat hacmi 192 cm^3 olarak ölçüldü

birçok hasta için açık prostatektomi ciddi riskler taşımaktadır. Bununla beraber PAE'nin halen hangi hasta grubunu içereceği ve hariç tutulacağı halen belirsizliğini korumaktadır. Literatürde PAE'nin, TUR ve açık prostatektomiye alternatif bir tedavi olabileceği halen araştırma konusu olup Gao ve ark. (5) yaptığı çalışmada TUR ile PAE sonuçları karşılaştırılmış TUR'nin IPSS, QOL skorlarında ve Q_{max} ve PVR değerlerinde ilk 3 aylık dönemde PAE'den daha fazla düzelme sağlandığı vurgulanmış ve 24 aylık takiplerde PSA ve PV değerlerinin TUR'de daha fazla düştüğünü, üstelik PAE işleminin daha fazla yan etkilerinin ve komplikasyonlarının geliştiğini vurgulamışlardır.

Carnevale ve ark. (9) yaptığı benzer bir çalışmada ise TUR ve PAE'nin her ikisinde IPSS skor düşüşünde PAE ve TUR arasında belirgin bir farkın olmadığını, Q_{max} değerlerinde ise TUR'nin daha etkili ancak PV'nin PAE'de daha fazla azaldığını saptamışlardır.

Açık prostatektomili hastalar ile PAE yapılan hastaları karşılaştırılan başka bir çalışmada, Russo ve ark. (10) açık prostatektominin 1 yılda IPSS, QOL skorlarında, Q_{max} ve PVR, PSA değerlerinde PAE'ye göre daha fazla düzelme sağlandığını, Uluslararası Erektil İşlev Skoru'nda ve postoperatif komplikasyonlarda ve hastanede kalış sürelerinde PAE'nin daha üstün olduğunu belirtmişlerdir.

TUR bir çok merkezde etkin şekilde uygulanabilmektedir ve transfüzyon gerektiren hemoraji, TUR sendromu, üretral darlık üriner inkontinas ve retrograde ejekulasyon gibi komplikasyonlar bulunmaktadır (11). PAE'nin TUR ya da açık prostatektomiye alternatif bir yöntem olduğu henüz araştırma konusu olsada alt üriner sistem semptomları olan BPH hastalarında yapılan çalışmalarda semptomların azaldığı birçok çalışmada saptanmıştır (3,4,5,6,7,8,9,10). PAE için seçilecek hasta grubu halen belirsizliğini korumaktadır. Bu yüzden bu çalışmaya, komorbitesi yüksek daha önce TUR olmuş alt üriner sistem semptomları devam eden ve açık prostatektomi için yüksek riskli hastalar alınabilmiştir. Her iki hasta grubunda da prostat hacmi 90 cm^3 üzerindedir. Tüm hastalarda total PSA, Q_{max}, TPV, IPSS ve TPV (Şekil 2) değerlerinde istatistiksel olarak düzelme izlenmiştir. Literatür bilgilerimize göre PAE'nin TUR ya da açık prostatektomiye üstünlüğü henüz net olmamakla beraber

çalışmamızda komorbitesi yüksek olan hasta grubunda PAE'nin özellikle IPSS ve diğer parametreler üzerine olumlu etkisi, PAE'nin bu hasta grubunda faydalı etkileri olacağını düşündürmektedir. Tüm hastalarda PAE'nin olumlu etkileri 3 ayda belirgin izlenmiş olup 3-6. ay arasında gözlemlenen değerlerdeki düzelme daha az olarak saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları belirsizliğini korumaktadır. Prostat bezinin PAE sonrası kollateralizayonu ve uzun dönem sonuçları üzerine etkisi araştırılması gereken bir konudur. Bizim bilgilerimize göre literatürde henüz uzun dönem sonuçlarını inceleyen geniş hasta gruplu çalışmalar bulunmamaktadır. Bu konuda PAE sonrası prostat bezini vasküleritesi hakkında perfüzyon görünteleme yöntemleri ile yapılacak uzun dönem prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu çalışmanın başka bir kısıtlığı ise prostat volümünün ölçümünde tüm hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılamamış olup ultrasonografi (USG) kullanılmıştır. USG ise operatör bağımlı bir modalite olup prostat bezin volümü hakkında değerler elde edilmesinde MRG'ye göre daha az hassas bir yöntemdir. Çalışmanın başka bir kısıtlığı ise henüz ülkemizde PAE uygulanan merkezlerin ve yöntemin bilinirliğinin az olması ve aynı zamanda üroloji kliniklerinde henüz yeni bir yöntem olan PAE işleminin uzun dönem etkinliği hakkında yeterli data olmaması sebebiyle bu yönteme üroloji klinikleri temkinle yaklaşmaktadır. Bu yüzden çalışma az sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Sonuç

PAE endikasyonları hala belirsizliğini korumakla beraber komorbitesi yüksek, TUR ve açık prostatektomi yapılması riskli olan BPH'li hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır.
Hasta Onayı: Tüm hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.
Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.O.Y., E.D., Dizayn: İ.O.Y., E.D., Veri Toplama veya İşleme: İ.O.Y., E.D., A.F., H.Ç., Analiz veya Yorumlama: İ.O.Y., E.D., K.S., Literatür Arama: H.Ç., A.F., Yazan: İ.O.Y., E.D.

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

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-479.
2. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013;64:118-140.
3. Carnevale FC, da Motta-Leal-Filho JM, Antunes AA, et al. Quality of life and clinical symptom improvement support prostatic artery embolization for patients with acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol 2013;24:535-542.
4. Pisco JM, Pinheiro LC, Bilhim T, et al. Prostatic arterial embolization to treat benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol 2011;22:11-19.
5. Gao YA, Huang Y, Zhang R, et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostateea prospective, randomized, and controlled clinical trial. Radiology 2014;270:920-928.
6. Wang MQ, Guo LP, Zhang GD, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms due to large ([80 mL) benign prostatic hyperplasia: results of midterm follow-up from Chinese population. BMC Urol 2015;15:33.
7. Bagla S, Martin CP, van Breda A, et al. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Vasc Interv Radiol 2014;25:47-52.
8. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, et al. Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. Eur Radiol 2013;23:2561-2572.
9. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, et al. Transurethral resection of the prostate TURP) versus original and PErFecTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 2016;39:44-52.
10. Russo GI, Kurbatov D, Sansalone S, et al. Prostatic arterial embolization vs open prostatectomy: a 1-year matched-pair analysis of functional outcomes and morbidities. Urology 2015;86:343-348.
11. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. Eur Urol 2006;50:969-979.

Review

DOI: 10.4274/uob.947

Bulletin of Urooncology 2018;17:18-25

Effects and Mechanisms of Checkpoint Inhibitors (CTLA-4, PD-1 and PD-L1 Inhibitors) as New Immunotherapeutic Agents for Bladder Cancer

Serdar Çelik MD[1,2], Zekiye Sultan Altun MD[2], Safiye Aktaş MD[2]

[1]İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey

[2]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Institute of Oncology, Department of Oncology, İzmir, Turkey

Abstract

Since intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) began to be used for bladder cancer, our understanding of the importance of immune mechanisms in bladder cancer has steadily grown. With developments in immunotherapy in recent years, the use of new immunotherapeutic agents for bladder cancer, especially chemotherapy-resistant invasive and metastatic cancers, has opened the way for research in this area. Of these new therapeutic agents, this article reviews studies published on PubMed or listed on the ClinicalTrials.gov website as of December 2017 regarding the effects and mechanisms of action of checkpoint inhibitors [cytotoxic t-lymphocyte associated protein-4, programmed cell death 1 receptor (PD-1) and PD-1 ligand inhibitors] on bladder cancer. Because checkpoint inhibitors were first used for chemotherapy-resistant bladder cancer after identification of positive expression in tumor cells and especially in tumor-infiltrating mononuclear cells, significant objective response rates and survival advantages have been reported. Research continues regarding the use of these agents as first- and second-line treatment for metastatic disease in combination with chemotherapy; their efficacy in neoadjuvant, adjuvant, and bladder-preserving approaches to muscle-invasive bladder cancer (MIBC) disease, and their use in non-muscle-invasize bladder cancer (NMIBC), especially BCG-refractory disease. Depending on the results of these ongoing studies, immunotherapy may direct the treatment of bladder cancer in the future.

Keywords: Bladder cancer, immunotherapy, PD-1, PD-L1, CTLA-4

Introduction

Bladder cancer ranks fifth among the most common types of cancer (1). Seventy-five percent of cases are identified as non-muscle-invasive bladder cancers (NMIBC) [(pathologic stage Ta, T1 and carcinoma in situ (CIS)] following transurethral resection. European Organization for Research and Treatment of Cancer risk groups have been defined to predict the recurrence and progression of NMIBC, and follow-up and treatment protocols are recommended based on this classification (2). Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy is the only agent that reduces recurrence and progression to muscle-invasive bladder cancer (MIBC), and is especially recommended for high-risk patients (2,3). The search for alternative treatments is ongoing due to the risk of toxicity or unresponsiveness to BCG therapy. Immunotherapy is the most important and newest of these research areas, yet is also the oldest (because it forms the basis of the BCG mechanism of action).

There are several reasons that immunotherapy is a favorable treatment modality for bladder cancer. Firstly, bladder cancer has one of the highest mutation rates among all cancers. Therefore, it has high antigenic potential (4). Secondly, because the tumor is surrounded by a large surface in the intravesical area, it is easily accessible and suitable for local treatment. Thirdly, follow-up is easy because response to treatment can be observed visually. Despite these advantages, however, treatment success in bladder cancer is not at the desired level. For this reason, it is also an important target in research on new immunotherapeutic agents (5).

The aim of this review is to discuss bladder cancer immunology and the role of new immunotherapeutic agents (inhibitors) in the treatment of bladder cancer in light of the current literature. The contents are presented within the following subheadings: Immunotherapy in bladder cancer, BCG and bladder cancer, and checkpoint inhibition and inhibitors. Substantial attention

Address for Correspondence: Serdar Çelik MD, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey
Phone: +90 505 701 96 31 E-mail: serdarcelik84@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0939-9989

Received: 09.12.2017 Accepted: 18.12.2017

is given to the most studied group of compounds, checkpoint inhibitors, in the treatment of locally invasive and metastatic bladder cancers. This is followed by sections concerning the role of checkpoint inhibitors in the neoadjuvant and bladder-preserving approach to MIBC and their role in the treatment of NMIBC. Finally, we present checkpoint expressions in urothelial tumors.

The Basis of Immunotherapy in Bladder Cancer

While the relationship between the immune system and the foundations of neoplasia has been known since 1891, BCG was shown to be an effective agent in the treatment of bladder cancer by Morales et al. (6) in 1976. BCG has been used in the treatment of bladder cancer since that time and is still, over 40 years later, recommended for the treatment of high-risk NMIBC.

Bacillus Calmette-Guerin and Bladder Cancer

Calmette et al. (7) developed BCG from Mycobacterium bovis as an antituberculosis vaccine. However, after the link between malignancy and the immune system was established, BCG began to be used in the treatment of cancer. After showing efficacy against implanted tumors in mice, BCG was used in leukemia, melanoma, and head and neck cancers; it was first applied in the bladder as endoscopic intralesional injection for melanoma metastasis (8,9). Later, Morales et al. (6) demonstrated the efficacy of intravesical BCG in patients with NMIBC. In their study, which was the first to describe the use of BCG in bladder cancer, patients who had frequent recurrence and could not undergo total resection were treated with 120 mg intravesical BCG and intradermal BCG injections for 6 weeks (6). Since the first studies (6,10), BCG has becommen a standard therapeutic agent in use from the 1990s to the present, especially for patients with high-risk NMIBC.

The mechanism of action of BCG is based on immune system activation and the immune response. The immune response begins with the macropinocytosis of BCG into the urothelial cells, followed by the upregulation of major histocompatibility complex class 2 molecules and cytokine release. This results in migration of Th1 lymphocytes to the area around the tumor and the formation of a cytotoxic immune response mediated by CD8+ lymphocytes, natural killer (NK) cells, and granulocytes (11).

Checkpoint Inhibition and Inhibitors

Immune checkpoint inhibition is at the forefront of current cancer research. It was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) following positive results from phase 3 trials on checkpoint inhibition in melanoma, non-small cell lung cancer, and renal cell carcinoma. However, the focus of research is inverse to severity in urinary system malignancies, especially urothelial carcinoma. Most of the research and FDA approvals related to checkpoint inhibition pertain to the locally invasive and metastatic patient groups. Therefore, we divided studies investigating checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma into those focusing on locally invasive and metastatic bladder cancer in Table 1, MIBC in Table 2, and NMIBC in Table 3.

The mechanism of checkpoint inhibition targets T cell regulation, increasing T cell and antitumor activity by suppressing inhibitor signals. This shows that, in addition to the previously known T cell receptor (TCR) activation, there are many co-stimulatory and inhibitory molecules on the surface of T cells and that these influence T cell behavior (12,13). The most important of these are cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4) and programmed cell death 1 receptor (PD-1) and its ligands (PD-L1 and PD-L2) (Figure 1), which will be discussed in detail in the next section.

Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4 and Ipilimumab (CTLA-4 Inhibitor)

CTLA-4 expressed on the surface of T cells is known to be among the molecules involved in T cell activation. CTLA-4 competes with CD28, an immunostimulant receptor, for B7 ligands (B7-1 and B7-2) found on the surface of antigen-presenting cells (APCs). However, the B7/CTLA-4 complex inhibits T cell activation in the lymphoid tissue instead of enhancing it as the CD28 complex does. This shows that CTLA-4 inhibition can promote an immune response. Therefore, when the B7/CTLA-4 interaction is blocked by ipilimumab, a monoclonal anti-CTLA-4 antibody, the T cell balance is shifted towards activation, increasing the antitumor effects. Ipilimumab first received FDA approval for metastatic melanoma (14). In one large trial, 799 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that progressed after docetaxel chemotherapy for urologic malignancies were given a placebo or ipilimumab following external radiotherapy applied to the bone (15). While no difference in overall survival was observed between the groups, ipilimumab yielded more favorable outcomes in terms of prostate-specific antigen reduction and progression-free

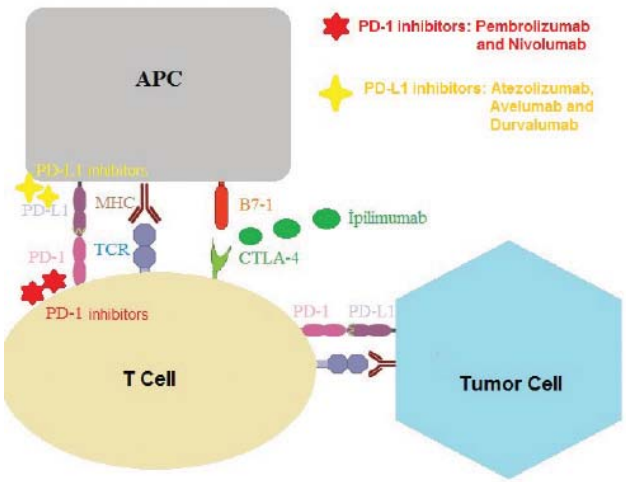


Figure 1. The receptor-ligand relationship in checkpoint inhibition, and the cells and checkpoints affected by inhibitors: cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, programmed cell death 1 receptor, and programmed cell death 1 ligand

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, PD-L1: Programmed cell death 1 ligand, PD-1: Programmed cell death 1 receptor, APC: Antigen-presenting cell, TCR: T cell receptor

survival (4 months vs 3.1 months). In another study, 12 patients whose clinical stage was T1-T2N0M0 were given 2 doses of ipilimumab prior to cystectomy and side effects resulted in delayed cystectomy in 2 patients (16). Phase 2 trials evaluating the combination of ipilimumab with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced disease are ongoing. Side effects of ipilimumab include vitiligo, rashes, pruritus, anorexia, fatigue, diarrhea, and in a small number of patients, immune-related effects requiring steroid treatment (14). Trials of ipilimumab conducted in the locally invasive and metastatic patient group are presented in Table 1.

Programmed Cell Death 1 Receptor and Its Ligands (PD-L1 and PD-L2)

PD-1 receptor (CD279) and its two ligands PD-1 ligand 1 (PD-L1, B7-H1, and CD274) and PD-1 ligand 2 (PD-L2, B7-DC, and CD273) are cell surface glycoproteins from the B7 family of coinhibitory molecules. PD-L1 is found on the surfaces of APCs, T cells, NK cells, stem cells, and various non-hematopoietic cells in humans (17). PD-L2 has been shown in a few studies to be expressed in a small number of cells. PD-L1 and PD-L2 bind to the PD-1 receptor expressed by T cells, and these ligands are also found in APCs such as macrophages, dendritic cells, and B cells. This receptor and its ligands are important molecules involved in T cell immunomodulation. The PD-1 receptor inhibits TCR-mediated T cell function, as does CTLA-4. However, unlike CTLA-4, they are believed to exert this effect in the tumor microenvironment (18). Upregulation of PD-L1 in tumor cells is considered a mechanism of PD-1 pathway activation and immune escape (19). Indeed, immunohistochemical studies have shown that increased PD-L1 expression is associated with advanced stage bladder cancer and high-grade tumors (20). Therefore, the following sections include a detailed discussion of studies investigating the effect of inhibitory drugs that target PD-1 and PD-L1 in bladder cancer.

Atezolizumab (PD-L1 Inhibitor)

Atezolizumab, a monoclonal immunoglobulin G1 antibody that binds PD-L1, came into use following FDA approval in the treatment of advanced stage bladder cancer that progresses despite platinum-based chemotherapy (12,21). This approval was obtained by examining data obtained from phase 1 and 2 trials and based on the presence of PD-L1 in tissue samples taken from advanced stage patients prior to treatment. In a phase 1 trial, response was observed in 25% of the patients, with 2 patients showing complete response. However, this response was found to rely not on the immunohistochemical scores of tumor cells, but rather on the scores of tumor infiltrating mononuclear cells (TIMCs). In a phase 1 trial involving 68 patients with metastatic urothelial carcinoma who had received prior treatment (93% had previously undergone cisplatin-based chemotherapy; systemic therapy failed in 72%), the objective response rate at 6-week follow-up was 50% among those with a high PD-L1 expression in the TIMCs, compared to only 8.3% among those who were PD-L1 negative. Overall, 57% of patients experienced a side effect such as anorexia, fatigue, nausea, weakness, and shivering (12,13). This was followed by the results of the phase 2 IMvigor210 (NCT02108652) study (21). In that trial, 310 inoperable and metastatic patients with an Eastern Cooperative Oncology Group performance score of 0 or 1 were evaluated. PD-L1 expression in TIMCs was determined using SP142 assay. Tumors were grouped according to expression rate: <1%; ≥1% to <5%; and ≥5%. The overall response rate was 15% among the 310 patients, and response was found to be associated with expression rates (higher response rate with higher TIMC PD-L1 expression: 26% response rate at with ≥5% expression, 18% with ≥1% to <5% expression, and 15% overall response rate). Median survival time was 11.7 months, and median progression-free survival time was found to be 2.1 months regardless of PD-L1 expression status. In the 2nd cohort of this study (NCT02108652), atezolizumab treatment resulted in an objective response rate of 16% in all patients and a 28% objective response rate in patients with ≥5% PD-L1 expression in TIMCs, after a median follow-up of 1.5 years (21,22). The 12-month overall survival rate of patients with ≥5% PD-L1 expression in TIMCs was 50%, compared to 37% in the entire patient population (21,22).

In terms of the adverse effect profile of atezolizumab in the IMvigor 211 trial (NCT02302807), 69% of patients overall experienced a side effect. The most common adverse effects were fatigue (31%), nausea (14%), anorexia, pruritus, fever, diarrhea, rashes, and arthralgia. Pneumonia and dyspnea were serious side effects (21,22). Based on these results, atezolizumab was approved by the FDA in May 2016 for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with disease progression during or after platinum-based chemotherapy. A study expected to be completed in the spring of 2018 (NCT02807636) is investigating the effect of atezolizumab ± gemcitabine/carboplatin or chemotherapy with cisplatin alone on patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Studies investigating the effects of atezolizumab in MIBC and NMIBC are presented in Tables 2 and 3.

Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor)

In February 2017, the FDA approved the evaluation of pembrolizumab as a first-line treatment in patients with urothelial carcinoma who are not eligible for cisplatin-based chemotherapy and as a second-line treatment in patients with urothelial carcinoma that progresses during or after platinum-based chemotherapy. In the phase 1b trial investigating anti-PD-1 pembrolizumab, 33 patients with recurrent or metastatic urothelial cancer were examined and 41% PD-L1 expression was noted in the tumor cells (23). In the median follow-up period of 11 months, overall response and complete response rates of 24% and 10% were obtained. In the KEYNOTE-012 (NCT01848834) phase 1b trial, the objective response rate was 25% and 12-month progression-free survival was 19% in the total population, while the objective response rate was 38% for tumors with positive PD-L1 expression (>1% in tumor nests) (24). In KEYNOTE-012, side effects were observed in 61% of patients, and were most commonly reported as fatigue (18%), peripheral edema (12%), and nausea (9%) (25). In KEYNOTE-052 (NCT02335424), a phase 2 study in which pembrolizumab was given as first-line therapy to patients with

Table 1. Studies of checkpoint inhibitors in locally invasive and metastatic urothelial carcinoma

Study ID	Drugs	Cohort	Design	Phase	N	Primary outcome measure	Schedule
NCT01524991	Ipilimumab, Gemcitabine, Cisplatin	Urothelial carcinoma, 1 arm	Single arm	2	36	One-year overall survival	January 2012-March 2018
NCT02108652 (Cohort 2) (IMvigor 210)	Atezolizumab	Bladder locally invasive/metastatic, 1 arm	Single arm	2	310	Objective response rate	May 2014-May 2018
NCT02302807 (IMvigor211)	Atezolizumab/Vinflunine, Paclitaxel, Docetaxel	Bladder locally invasive/metastatic, 2 arms	Randomized	3	932	Overall survival	January 2015-November 2017
NCT02807636 (IMvigor130)	Atezolizumab/ Carboplatin, Gemcitabine, Placebo, Cisplatin	Urothelial carcinoma, locally invasive/metastatic, 2 arms	Randomized	3	1200	Overall and progression-free survival	June 2016-July 2020
NCT01848834 (KEYNOTE-012)	Pembrolizumab	Cancer, solid tumors including urothelial carcinoma 1 arm	Single arm	1	297	Safety and side effects	May 2013-January 2018
NCT02256436 (KEYNOTE-045)	Pembrolizumab/Vinflunine, Paclitaxel, Docetaxel	Urothelial carcinoma advanced stage, 2 arms	Randomized	3	542	Overall and progression-free survival	November 2014-January 2019
NCT02335424 (KEYNOTE-052)	Pembrolizumab	Urothelial carcinoma, locally invasive/inoperable/metastatic, 1 arm	Single arm	2	350	Objective response rate	February 2015-June 2018
NCT02437370	Pembrolizumab/Docetaxel, Gemcitabine	All urothelial carcinomas	Non-randomized	1	38	Safety and side effects	August 2015-December 2019
NCT01928394	Nivolumab, Ipilimumab, Cobimetinib	Advanced stage, metastatic solid tumors, including bladder	Randomized	1/2	1150	Objective response rate	October 2013-December 2018
NCT02387996 (CheckMate 275)	Nivolumab	Bladder, inoperable/metastatic, 1 arm	Single arm	2	386	Objective response rate	March 2015-October 2018
NCT02632409 (CheckMate 274)	Nivolumab/Placebo	Bladder, upper urinary tract urothelial carcinoma, 2 arms	Randomized	3	640	Disease-free survival	February 2016-May 2020
NCT01693562	Durvalumab	Advanced stage solid tumors, 1 arm	Single arm	1/2	1022	Safety and side effects	August 2012-July 2018
NCT01772004 (JAVELIN solid tumors)	Avelumab	Locally invasive/metastatic solid tumors, including urothelial carcinoma, 1 arm	Single arm	1	1753	Toxicity	February 2013-May 2018
NCT02603432 (JAVELIN bladder 100)	Avelumab	Bladder, locally invasive/metastatic, 2 arms	Randomized	3	668	Progression-free survival, objective response	April 2016-July 2020
NCT02496208	Cabozantinib S-Malate, Ipilimumab, Nivolumab	Metastatic genitourinary tumors	Non-randomized	1	135	Side effects	July 2015-December 2017
NCT02553642	Nivolumab/Nivolumab + Ipilimumab	Bladder, melanoma, metastatic, 1 arm	Single arm	2	70	Response rate	September 2015-September 2018
NCT02516241 (DANUBE)	Durvalumab/Durvalumab + Tremelimuma/Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabine	Urothelial carcinoma, stage 4, 3 arms	Randomized	3	1005	Efficacy	November 2015-July 2019

advanced stage inoperable and metastatic urothelial carcinoma, the objective response rate was 24% in the first 100 patient analysis and 36.7% in patients whose PD-L1 expression rates in tumor and immune cells were >10% (26). In the KEYNOTE-045 (NCT02256436) phase 3 trial, the overall survival in the chemotherapy and pembrolizumab randomization in patients with previously treated metastatic urothelial cancer was 10.3 months in the pembrolizumab arm and 7.4 months in the chemotherapy arm (27). Combinations of pembrolizumab with docetaxel or gemcitabine (NCT02437370) and gemcitabine or cisplatin (NCT02690558) are currently being investigated in ongoing studies. Combinations of pembrolizumab with chemotherapy and radiotherapy are also being investigated in studies currently in progress (NCT02662062 and NCT02621151). Studies investigating the effects of pembrolizumab in MIBC and NMIBC are presented in Tables 2 and 3.

Nivolumab (PD-1 Inhibitor)

Nivolumab is a monoclonal antibody against PD-1. Following its use in other types of cancer, nivolumab was approved by the FDA for use in the treatment of renal cell carcinoma in November 2015 and for use in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma progressing for one year after platinum-based chemotherapy in February 2017. In a trial including patients with metastatic urothelial cancer (NCT01928394), the objective response rates for patients with ≥1% and <1% PD-L1 expression in tumor cells were 24% for 26%, respectively, and overall survival for the entire population was 9.7 months (28). Approximately 21.8% of patients experienced grade 3-4 side effects, the most common of which were lipase elevation (5.1%), amylase elevation (3.8%), and fatigue (28). In the CheckMate 275 study (NCT02387996), an objective response rate of 19.6% was achieved with nivolumab in patients with metastatic urothelial cancer. The objective response rate was 16.1% for those with a low or negative PD-L1 expression in the tumor (<1%), while this rate was 28.4% for those with ≥5% PD-L1 expression (29). CheckMate 274 (NCT02632409) is an ongoing phase 3 trial in which nivolumab is evaluated versus a placebo after surgery in patients with bladder or upper urinary tract cancer.

Durvalumab (PD-L1 Inhibitor)

Durvalumab, a monoclonal antibody against PD-L1, was evaluated by the FDA in February 2016 for patients with inoperable or metastatic urothelial bladder cancer that progressed during or after standard platinum-based chemotherapy.

In a phase 1/2 durvalumab trial involving patients with inoperable or metastatic urothelial bladder cancer (NCT01693562), the objective response rate was 31%, while this rate was 0% in the low/negative PD-L1 subgroup (<25%) and 46% in the high PD-L1 subgroup (≥25%) (30). The most common side effects observed in the study were fatigue (13%), diarrhea (10%), and decreased appetite (8%).

Avelumab (PD-L1 Inhibitor)

This anti-PD-L1 monoclonal antibody is in the early stages of research for more than 15 types of cancer, including bladder cancer. Avelumab has a different mechanism than other PD-L1

Table 2. Studies of checkpoint inhibitors in patients with muscle-invasive bladder cancer

Study ID	Drugs	Cohort	Design	Phase	N	Primary outcome measure	Schedule
NCT02662309 (ABACUS)	Atezolizumab followed by cystectomy	Bladder, MIBC, neoadjuvant effect, 1 arm	Single arm	2	85	Efficacy, pathologic response	February 2016-March 2019
NCT02736266	Pembrolizumab followed by cystectomy	Bladder, MIBC, neoadjuvant effect, 1 arm	Single arm	2	90	Efficacy, pathologic response	February 2017-June 2019
NCT02662062 (PCR-MIB)	Pembrolizumab, Cisplatin, Radiotherapy	Bladder, MIBC, bladder-preserving approach, 1 arm	Single arm	2	30	Safety and toxicity	August 2016-January 2024
NCT02690558	Pembrolizumab, Gemcitabine, Cisplatin	Bladder, MIBC, neoadjuvant combination, 1 arm	Single arm	2	39	Efficacy	May 2016-May 2024
NCT02621151	Pembrolizumab, TUR-BT, Gemcitabine, Radiotherapy	Bladder, MIBC, 1 arm	Single arm	2	54	Two-year bladder limited disease rate	October 2014-May 2024
NCT02662062	Pembrolizumab/ Cisplatin, Radiotherapy	Bladder, MIBC, 1 arm	Single arm	2	30	Safety	August 2016-January 2024
NCT02560636 (PLUMMB)	Pembrolizumab and radiotherapy	Bladder, inoperable MIBC, 1 arm	Single arm	1	34	Safety and toxicity	June 2016-June 2019

MIBC: Muscle-invasive bladder cancer, TUR-BT: Transurethral resection of bladder tumour

Table 3. Studies of checkpoint inhibitors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer

Study ID	Drugs	Cohort	Design	Phase	N	Primary outcome meausre	Schedule
NCT02451423	Atezolizumab	Bladder, NMIBC, refractory to BCG, 1 arm	Single arm	2	42	Complete response rate	April 2016-December 2019
NCT02625961 (KEYNOTE-057)	Pembrolizumab	Bladder, high-risk NMIBC, refractory to BCG, 1 arm	Single arm	2	260	Complete response rate, Disease-free survival	February 2016-December 2021
NCT02324582 (MARC)	Pembrolizumab and BCG	Bladder, high-risk NMIBC, refractory to BCG, 1 arm	Single arm	1	15	Safety	June 2015-November 2020

BCG: Bacillus Calmette-Guérin, NMIBC: Non-muscle-invasive bladder cancer

Table 4. Programmed cell death 1 ligand expression in urothelial tumor tissue

Author	N	Tissue	Tissue preservation method	PD-1/PD-L1 antibody	PD-L1 positivity limit (%)	PD-L1 expression rate in tumor cells (%)
Faraj et al. (37)	56	Cystectomy, bladder	Formalin-fixed paraffin block	5H1 PD-L1 mouse monoclonal	≥5	20
Bellmunt et al. (38)	160	Cystectomy and TUR-BT, bladder	Formalin-fixed paraffin block	405.9a11 PD-L1 mouse monoclonal	≥5	20
Boorjian et al. (35)	314	Cystectomy, bladder	Formalin-fixed paraffin block	5H1 PD-L1 mouse monoclonal	≥5	12
Nakanishi et al. (39)	65	Bladder, ureter, renal pelvis	Frozen section pathology	M1H1 PD-L1 mouse monoclonal	>12.2	
Inman et al. (20)	280	Bladder	Formalin-fixed paraffin block	5H1 PD-L1 mouse monoclonal	≥1	28
Wang et al. (40)	50	Bladder	Formalin-fixed paraffin block	Pdcd-1L1 (H-130) rabbit polyclonal	>10	72

TUR-BT: Transurethral resection of bladder tumour, PD-L1: Programmed cell death 1 ligand, PD-1: Programmed cell death 1 receptor

inhibitors. It exhibits antibody-dependent cellular cytotoxic activity in addition to PD-L1 inhibition. This causes the direct destruction of tumor cells, but this activity can also cause lysis of other cells expressing PD-L1 and lead to specific toxicities (31).

In the JAVELIN solid tumor phase 1b study (NCT01772004), the objective response rate was 16.5% among patients whose cancer progressed after platinum-based chemotherapy or who were ineligible for platinum (32). Infusion-related reactions (22.5%) and fatigue (14.7%) were the most common side effects (32). The phase 3 JAVELIN bladder 100 study (NCT02603432) is currently ongoing.

PD-1/PD-L1 and CTLA-4 Inhibitor Combination

PD-1 is mainly involved in the effector phase of T-cell activation, and the PD-1/PD-L1 interaction primarily occurs during presentation of antigens to memory T cells in peripheral tissues (33). CTLA-4 is expressed by regulatory T cells and memory CD4 cells and functions during the early activation of T cells found in lymphatic tissues (33). Therefore, the combination of treatments aimed at the inhibition of these two targets is logical.

The combination of nivolumab and ipilimumab is being investigated as part of the CheckMate 032 trial. Cohort A (n=26) received a combination of nivolumab (1 mg/kg) and ipilimumab (3 mg/kg), cohort B (n=104) received a combination of nivolumab (3 mg/kg) and ipilimumab (1 mg/kg) (34). A higher response rate was observed in the cohort with the higher dose ipilimumab (39%) compared to the cohort with the lower dose (26%) (34). However, overall survival time was similar in both groups (7.3 months versus 10.2 months) (34). Another ongoing study (NCT02553642) investigates PD-L1 expression and rates of response to nivolumab/ipilimumab combination therapy in patients with locally advanced/inoperable or metastatic urothelial carcinoma. Other studies evaluating combinations of nivolumab and ipilimumab (NCT01928394, NCT02496208) are summarized in Table 1.

The combination of durvalumab and tremelimumab, a CTLA-4 inhibitor, versus standard chemotherapy in patients with stage 4 urothelial bladder cancer is currently being assessed in the DANUBE trial (NCT02516241), expected to be completed in 2019.

In addition to these agents, T cell surface receptors such as B7-H3 and OX40, which regulate cell activation and efficacy, have also been discovered as potential therapeutic targets. Boorjian et al. (35) have suggested that high expression of the glycoprotein B7-H3 in urothelial tumors may be associated with upregulation of PD-1.

The Role of Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer

Neoadjuvant MVAC (methotrexate, vincristine, adriamycin, cisplatin) or gemcitabine and cisplatin combinations are recommended regimens for MIBC. However, a large proportion of patients relapse after radical cystectomy (36). Furthermore,

standard chemotherapy agents are not available for the patient group that is ineligible for platinum-based chemotherapy. Relevant studies involving checkpoint inhibitors and their combinations with chemotherapy and radiotherapy are in the research phase. Some of these studies are presented in Table 2. Besides these, the option of immunotherapy for MIBC patients who are ineligible for cystectomy or want bladder-preserving treatment is one of the current topics being discussed, and there are ongoing studies involving this patient group. Some of these studies are also shown in Table 2.

The Role of Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

Research continues regarding the use of checkpoint inhibitors in the treatment of locally invasive and metastatic urothelial carcinoma, especially bladder cancer, and the role of these drugs in treatment. Their combinations with both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and chemo-radiotherapy, and the role of these combinations as first- and second-line therapies constitute a broad research area. A clearer picture is expected to develop in the 2020s. The next step for these treatments, which have already been investigated for NMIBC, involves studies targeting the 40% of the patient population that develops recurrence and progression into MIBC despite intravesical BCG therapy. Some relevant studies that are in progress, especially those involving BCG-refractory patient group, are listed in Table 3.

PD-L1 Expression in Urothelial Tumor Tissue

Studies examining PD-L1 expression levels in urothelial carcinoma have yielded differing results. These studies are briefly summarized in Table 4. In one of those studies, pathologic specimens of 56 patients who underwent radical cystectomy due to bladder cancer were examined and ≥5% PD-L1 expression was observed in 20% of them. However, it was shown that PD-L1 expression and cytotoxic CD8+ T cell density were not associated with the clinicopathologic data (37). Bellmunt et al. (38) reviewed the pathology specimens of 160 patients who underwent transurethral resection of bladder tumour (TUR-BT) or radical cystectomy and defined a threshold of ≥5% for PD-L1 positivity on tumor cells. Positive PD-L1 expression was detected in 40% of TIMCs and was associated with longer survival in metastatic disease (38). In a study of 314 cystectomy specimens, ≥5% PD-L1 expression was observed in urothelial tumor cells and the expression of PD-1 in TIMCs was markedly increased (35). In a study of 65 patients, >12.2% PD-L1 expression was associated with high tumor grade and low recurrence-free survival (39). Another study demonstrated that increasing tumor stage was associated with higher PD-L1 expression positivity rate (≥1%) (7%, 16%, 23%, 30%, and 45% in Ta, T1, T2, T3/4, and CIS tumors, respectively) (20). Yet another report stated that >10% PD-L1 expression was associated with high-grade, muscle invasion, recurrence, and shorter survival (40). However, there are certain factors that make it difficult to direct compare these studies evaluating PD-L1 expression. These include differences in the organ sampled and collection method (TUR-BT, cystectomy, nephroureterectomy), differences in immunohistochemical analysis (formalin-fixed paraffin block vs. frozen tissue), different PD-L1 antibodies (5H1, M1H1, and Pdcd-1L1) and differences in expression positivity rates (ranging from 1% to 12.2%) (20,35,39).

Conclusion

Although BCG is an important step in the treatment of NMIBC, additional treatments are needed in patients with treatment failure, as in locally invasive or metastatic bladder cancer. Of the immunotherapeutic agents investigated for this purpose, checkpoint inhibitors (CTLA-4, PD-1, and PD-L1 inhibitors) have provided favorable objective response rates and longer survival in locally advanced, inoperable, and metastatic bladder cancer, especially depending on expression levels in TIMCs and tumor cells. Although research priorities are inverse to disease severity, we look forward to the outcomes of ongoing studies in order to use these inhibitors in neoadjuvant, adjuvant, and bladder-preserving approaches to MIBC and in patients with BCG-refractory NMIBC.

Questions

1. What are the role and mechanism of action of Bacillus Calmette-Guerin in bladder cancer immunotherapy?
2. What is the role of checkpoints in the immune response and what are the effects of their inhibition?
3. What is the role of checkpoint inhibitors in the current treatment of bladder cancer?
4. What are the expectations regarding checkpoint inhibitors in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer?

Ethics

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: S.Ç., Design: S.Ç., Z.S.A., S.A., Data Collection or Processing: S.Ç., Analysis or Interpretation: S.Ç., Z.S.A., S.A., Literature Search: S.Ç., Writing: S.Ç.

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

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

References

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, April 2015 ed. Bethesda: National Cancer Institute; 1975-2012.
2. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. European Association of Urology, Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guideline, 2017.
3. Sylvester RJ, vander MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964-1970.
4. Lawrence MS, Stojanov P, Polak, P et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013;499:214-218.
5. Donin NM, Lenis AT, Holden S, et al. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. J Urol 2017;197:14-22.
6. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-183.
7. Calmette A, Guerin C, Boquet A, et al. La Vaccination Preventive contre la Tuberculose par le "BCG". Paris: Masson et Cie 1927.

8. Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effect of bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. Nature 1959;184:291-292.
9. deKernion JB, Golub SH, Gupta RK, et al. Successful transurethral intralesional BCG therapy of a bladder melanoma. Cancer 1975;36:1662-1667.
10. Lamm DL, Thor DE, Harris SC, et al. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol 1980;124:38-40.
11. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancerda current perspective. Nat Rev Urol 2014;11:153-162.
12. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014;515:558-562.
13. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, et al. A phase Ia study of MPDL3280A (anti-PDL1): updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC). J Clin Oncol 2015;33:4501.
14. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-723.
15. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:700-712.
16. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. Clin Cancer Res 2010;16:2861-2871.
17. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677-704.
18. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252-264.
19. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med 2002;8:793-800.
20. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. Cancer 2007;109:1499-1505.
21. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1909-1920.
22. Loriot Y, Rosenberg JE, Powles TB, et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. European society for medical oncology. Copenhagen, Denmark: Proceedings; 2016. Abstr 783P.
23. Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, et al. A phase 1B study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients with advanced urothelial tract cancer. Ann Oncol 2014;25:v1.
24. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: Updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. Chicago, IL: American Society of Clinical Oncology; 2015. Abstr 4502.
25. Gupta S, O'Donnell P, Plimack ER, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (PEMBRO; MK-3475) for advanced urothelial cancer.. New Orleans, LA: American Urological Association; 2015. Abstr MP68-11.
26. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. European society for medical oncology. Copenhagen, Denmark: Proceedings of ESMO; 2016. Abstr LBA32_PR.
27. Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, et al. Keynote-045: open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Annual Meeting. National Harbor, MD, 2016; Abstr 470.
28. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1590-1598.
29. Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. European Society for Medical Oncology. Copenhagen, Denmark 2016; Abstr LBA31_PR.
30. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125.
31. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. Cancer Immunol Res 2015;3:1148-1157.
32. Patel MR, Ellerton J, Agrawal M, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma progressed after platinum-based therapy or platinum ineligible. European society for medical oncology. Copenhagen, Denmark: European Society for Medical Oncology; 2016. Abstr 777PD.
33. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. Clin Cancer Res 2013;19:5300-5309.
34. Sharma P, Callahan MK, Calvo E, et al. efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in metastatic urothelial carcinoma: first results from the phase I/II checkmate 032 study. society for immunotherapy of cancer (SITC) annual meeting. National Harbor, MD, 2016; Abstr 449.
35. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, et al. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. Clin Cancer Res 2008;14:4800-4808.
36. Dash A, Pettus JA 4, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle- invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. Cancer 2008;113:2471-2477.
37. Faraj SF, Munari E, Guner G, et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8+ T cells in urothelial carcinoma. Urology 2015;85:7031-7036.
38. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. Ann Oncol 2015;26:812-817.
39. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. Over expression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. Cancer Immunol Immunother 2007;56:1173-1182.
40. Wang Y, Zhuang Q, Zhou S, et al. Costimulatory molecule B7-H1 on the immune escape of bladder cancer and its clinical significance. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2009;29:77-79.

Derleme / Review

Bulletin of Urooncology 2018;17:18-25'te yayımlanan İngilizce makalenin birebir Türkçe versiyonudur.

Mesane Kanserinde Yeni İmmünoterapötik Ajanlardan Kontrol Noktası İnhibitörlerinin (CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 İnhibitörleri) Etkileri ve Mekanizmaları

Effects and Mechanisms of Checkpoint Inhibitors (CTLA-4, PD-1 and PD-L1 Inhibitors) as New Immunotherapeutic Agents for Bladder Cancer

Dr. Serdar Çelik[1,2], Dr. Zekiye Sultan Altun[2], Dr. Safiye Aktaş[2]

[1]İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

İntravezikal Bacillus Calmette-Guérin'in (BCG) mesane kanseri tedavisinde kullanılmaya başlandığı zamandan beri immün mekanizmaların mesane kanserindeki önemi giderek anlaşılmaya başlamıştır. Son yıllarda immünoterapideki gelişmelerle birlikte yeni immünoterapötik ajanların özellikle kemoterapi dirençli invaziv ve metastatik mesane kanserindeki kullanımı bu alanda araştırmaların yolunu açmıştır. Bu yazı, yeni immünoterapötik ajanlardan kontrol noktası inhibitörlerinin [checkpoint inhibitörleri ya da sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü-1 reseptörü (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı (PD-L1) inhibitörleri] mesane kanseri üzerine etkileri ve etki mekanizmaları, Aralık 2017'ye kadar PubMed'de yayınlanmış ya da clinicaltrials.gov adresinde belirtilmiş olan çalışmalardan taranarak derlenmiştir. Kemoterapi dirençli mesane kanserinde, CTLA-4, PD-1 ve PD-L1'in özellikle tümörü infiltre eden mononükleer hücre ve tümör hücresindeki pozitif ekspresyonlarının saptanmasından sonra kontrol noktası inhibitörlerinin tedavide kullanılmaya başlanmasını takiben hastalıkta anlamlı objektif yanıt oranları ve sağkalım avantajları raporlanmıştır. Bu ajanların metastatik hastalıkta birinci ve ikinci basamakta kemoterapi ile kombinasyonu, kasa-invaziv mesane kanseri hastalıkta neoadjuvan, adjuvan ve mesane koruyucu etkinliği ve kasa-invaziv olmayan mesane kanserinde özellikle BCG refrakterlerde kullanımı araştırılmaya devam etmektedir. Mesane kanserinde devam eden çalışmaların sonuçları ile birlikte immünoterapinin gelecekte mesane kanseri tedavisine yön vereceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, immünoterapi, PD-1, PD-L1, CTLA-4

Abstract

Since intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) began to be used for bladder cancer, our understanding of the importance of immune mechanisms in bladder cancer has steadily grown. With developments in immunotherapy in recent years, the use of new immunotherapeutic agents for bladder cancer, especially chemotherapy-resistant invasive and metastatic cancers, has opened the way for research in this area. Of these new therapeutic agents, this article reviews studies published on PubMed or listed on the ClinicalTrials.gov website as of December 2017 regarding the effects and mechanisms of action of checkpoint inhibitors [cytotoxic t-lymphocyte associated protein-4, programmed cell death 1 receptor (PD-1) and PD-1 ligand inhibitors] on bladder cancer. Because checkpoint inhibitors were first used for chemotherapy-resistant bladder cancer after identification of positive expression in tumor cells and especially in tumor-infiltrating mononuclear cells, significant objective response rates and survival advantages have been reported. Research continues regarding the use of these agents as first- and second-line treatment for metastatic disease in combination with chemotherapy; their efficacy in neoadjuvant, adjuvant, and bladder-preserving approaches to muscle-invasive bladder cancer (MIBC) disease, and their use in non-muscle-invasize bladder cancer (NMIBC), especially BCG-refractory disease. Depending on the results of these ongoing studies, immunotherapy may direct the treatment of bladder cancer in the future.

Keywords: Bladder cancer, immunotherapy, PD-1, PD-L1, CTLA-4

Yaz›flma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serdar Çelik, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 505 701 96 31 E-posta: serdarcelik84@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0939-9989
Geliş Tarihi/Received: 09.12.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2017

Giriş

Mesane kanseri en sık gözlenen kanserler arasında beşinci sıradadır (1). Hastaların %75'ini transüretral rezeksiyon sonrası kasa-invaziv olmayan mesane kanserleri (KİOMK) [patolojik evresi Ta, T1 ve karsinoma in situ (CIS)] oluşturmaktadır. KİOMK'de rekürrens ve progresyonu öngörmek adına 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' risk grupları tanımlanmış olup, hastaların takip ve tedavi protokolleri bu sınıflamaya göre önerilmektedir (2). Özellikle yüksek riskli hastalarda önerilen intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tedavisi ise rekürrensi ve kas-invaziv mesane kanserine (KİMK) progresyonu azaltan tek ajandır (2,3). BCG tedavisine yanıtsızlık ya da toksisite riski nedeniyle alternatif tedavi arayışları devam etmektedir. Bu arayışlardan en önemlisi ve en yenisini, ki aynı zamanda en eskisini (BCG'nin de etki mekanizmasını oluşturduğu için), immünoterapi araştırmaları oluşturmaktadır.

İmmünoterapi birçok nedenden ötürü mesane kanseri için iyi bir tedavi şeklidir. Birincisi, mesane kanseri tüm kanserler arasında en çok mutasyona sahip kanserlerdendir. Bu nedendendir ki yüksek antijenik potansiyele sahiptir (4). İkincisi, tümörün intravezikal alanda geniş bir yüzeyle komşu olması nedeniyle tümörün lokal tedaviye uygun olması ve kolay ulaşılabilir olmasıdır. Üçüncüsü ise, tedaviye yanıtın gözle gözlenebilme özelliği nedeniyle takip kolaylığının olmasıdır. Fakat bu pozitif özelliklerine rağmen mesane kanserinin tedavi başarısı çok da istenilen düzeyde değildir. Bu yüzden yeni immünoterapötik ajan araştırmaları için de önemli bir kanser olma özelliği taşımaktadır (5).

Bu derlemede temel olarak mesane kanseri immünolojisi ve yeni immünoterapötik ajanların (inhibitörlerin) mesane kanserindeki yerinin güncel literatür eşiliğinde sunulması amaçlanmıştır. Buna göre sunum planında öncelikle mesane kanserinde immünoterapi, BCG ve mesane kanseri, kontrol noktası yani checkpoint inhibisyonu ve inhibitörleri alt başlıklar halinde sırasıyla sunulacaktır. Sunumun büyük kısmını en çok araştırılmış olan, kontrol noktası inhibitörlerinin lokal invaziv ve metastatik mesane kanserinde yeri oluşturmaktadır. Sunumun son kısmını kontrol noktası inhibitörlerinin KİMK'de neoadjuvan ve mesane koruyucu yaklaşımdaki yeri ile KİOMK'deki yeri alt başlıkları oluşturmaktadır. Son olarak ürotelyal tümörlerde kontrol noktası ekspresyonları sunulacaktır.

Mesane Kanserinde İmmünoterapinin Temeli

1891'den beri immün sistem ile neoplazinin temelleri arasındaki ilişki bilinmekle birlikte 1976 yılında Morales ve ark. (6) tarafınca BCG'nin mesane kanseri tedavisinde efektif bir ajan olduğu gösterilmiştir. O dönemden beri mesane kanseri tedavisinde kullanılan BCG, 2017 yılında olmamıza rağmen halen yüksek riskli KİOMK tedavisinde önerilmektedir.

Bacillus Calmette-Guérin ve Mesane Kanseri

Calmette ve ark. (7) tarafınca Mycobacterium bovis'ten anti-tüberküloz aşısı olarak geliştirilmiştir. Fakat immün sistem ile malignite arası ilişki ortaya konduktan sonra, BCG kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Farelerdeki implant tümörlere olan etkinliğini takiben lösemi, melanom ve baş boyun kanserlerindeki kullanımını ile birlikte mesanedeki kullanımı ilk kez melanom metastazında endoskopik lezyon içi enjeksiyonu ile BCG'nin mesanede kullanımı başlamıştır (8,9). Daha sonra Morales ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada intravezikal BCG'nin KİOMK hastalarındaki etkinliği gösterilmiştir. BCG'nin mesane kanserindeki ilk kullanımını gösteren bu çalışmada mesanede sık nüks gelişen ve tam rezeksiyon uygulanamayan hastalarda 6 hafta 120 mg intravezikal BCG ve intradermal BCG enjeksiyonu uygulanmıştır (6). Bu çalışma ile birlikte (6,10) BCG 1990'lardan günümüze standart tedavi ajanı olarak özellikle yüksek riskli KİOMK hastalarında kullanılmaya devam etmektedir.

BCG'nin etki mekanizmasına baktığımızda immün sistem aktivasyonunu ve immün cevabı görmekteyiz. İmmün cevap, BCG'nin ürotelyal hücrelere makropinositozu ile başlamakta, sonrasında MHC sınıf 2 moleküllerinin upregülasyonu ve sitokin salınımı ile devam etmekte ve bunun sonucunda özellikle Th1 lenfositlerin tümör çevresine göçü ve CD8+ lenfositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve granülositler aracılı sitotoksik immün cevabın oluşumu ile sonlanmaktadır (11).

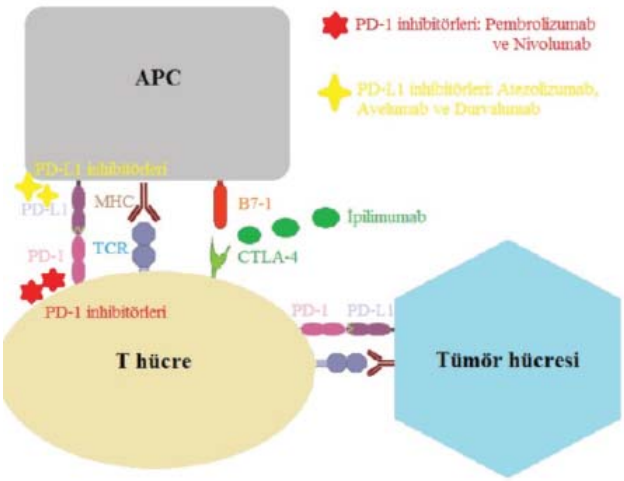
Kontrol Noktası İnhibisyonu ve İnhibitörleri

İmmün kontrol noktası inhibisyonu son dönemde en çok araştırılan kanser araştırmalarının başında gelmektedir. Özellikle melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve renal hücreli karsinomda kontrol noktası inhibisyonu ile ilgili faz 3 çalışmalarda olumlu sonuçlar alınması üzerine Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi 'Food and Drug Administration' (FDA) onayı alınmıştır. Fakat üriner sistem malignitelerinde özellikle de ürotelyal karsinomda, araştırmalar tersten ilerlemektedir. Kontrol noktası ile ilgili araştırmaların ve FDA onaylarının çoğu lokal invaziv ve metastatik hasta grubundadır. Bu yüzden ürotelyal karsinomda kontrol noktası inhibitörlerinin araştırıldığı çalışmalar Tablo 1'de lokal invaziv ve metastatik mesane kanseri, Tablo 2'de KİMK ve Tablo 3'te KİOMK çalışmaları verilmiştir.

Kontrol noktası inhibisyon mekanizmasına baktığımızda, T hücre regülasyonunun hedeflendiği ve inhibitör sinyallerin azaltılarak T hücre aktivitesi ile anti-tömöral aktivitenin arttırıldığını görmekteyiz. Bu bize eskiden bildiğimiz T hücre reseptörü (TCR) aktivasyonunun yanında T hücre yüzeyinde birçok kostimülatör ve inhibitör molekülün varlığını ve bunların T hücre davranışında etkili olduklarını göstermektedir (12,13). Bunlar içerisinden en önemlileri olan sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü-1 reseptörü (PD-1) ve ligandları (PD-L1 ve PD-L2) (Şekil 1) ve bu moleküllere karşı inhibitör olarak geliştirilen ilaçlar ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Sitotoksik T-lenfosit İlişkili Protein-4 ve İpilimumab (CTLA-4 İnhibitörü)

T hücre yüzeyinde bulunan CTLA-4 ekspresyonunun T hücre aktivasyonunda etkili moleküllerden olduğu bilinmektedir. CTLA-4 antijen sunan hücre (APC) yüzeyindeki B7 ailesinden ligandlar (B7-1 ve B7-2) için immünostimülatör reseptör olan CD28 ile yarışarak etkileşime girmektedir. Fakat bu etkileşim, yani B7 ligand ve CTLA-4 kompleksi, CD28 kompleksi gibi T hücre aktivasyonunu arttırmak yerine lenfoid dokudaki T hücre aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu da bize CTLA-4 inhibisyonunun immün cevap oluşumunu arttırabileceğini göstermiştir. Bu yüzden bir monoklonal anti-CTLA-4 antikoru olan ipilimumab ile B7-CTLA-4 etkileşimi bloke edilerek, T hücre dengesi aktivasyon yönünde değiştirilerek anti-tümöral etkiler



Şekil 1. Kontrol noktası inhibisyonunda reseptör ligand ilişkisi ile inhibitörlerin etkiledikleri hücre ve kontrol noktaları: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein-4, programlanmış hücre ölümü-1 reseptörü ve programlanmış hücre ölümü-1 ligandı

CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein-4, PD-L1: Programlanmış hücre ölümü-1 ligandı, PD-1: Programlanmış hücre ölümü-1 reseptörü, APC: Antijen sunan hücre, TCR: T hücre reseptörü

arttırılmaktadır. İpilimumab önce metastatik melanomda FDA onayını almıştır (14). Ürolojik malignitelerden docetaxel tedavisi sonrası progresif seyreden kastrasyon dirençli kemiğe metastatik 799 prostat kanserli hastanın değerlendirildiği geniş serili bir çalışmada kemiğe uygulanan eksternal radyoterapinin ardından plasebo ve ipilimumab tedavileri verilmiştir (15). Gruplararası toplam sağkalımda fark gözlenmezken, prostat spesifik antijen düşüşü ve progresyonsuz sağkalımda ipilimumab lehine bulgular saptanmıştır (4 ay ile 3,1 ay). Klinik evresi T1-T2N0M0 olan 12 hastaya sistektomi öncesi 2 doz ipilimumab verilmiş olup 2 hastada yan etkilere bağlı sistektomi gecikmiştir (16). İleri evre hastalığı olan hastalarda ipilimumab ile gemsitabin ve sisplatin kombinasyonunun değerlendirildiği faz 2 çalışma devam etmektedir. Vitiligo, döküntü, kaşıntı, anoreksiya, yorgunluk, diyare ve az sayıda hastada gelişen steroid tedavisi gerektiren immün sistem ilişkili etkiler ilacın yan etkileridir (14). İpilimumab ile ilgili lokal invaziv ve metastatik hasta grubunda yapılan çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir.

Programlanmış Hücre Ölümü-1 Reseptörü ve Ligandları (PD-L1 ve PD-L2)

PD-1 reseptörü (CD279) ve onun iki ligandı olan PD-1 ligand 1 (PD-L1, B7-H1 ve CD274) ve PD-1 ligand 2 (PD-L2, B7-DC ve CD273), koinhibitör moleküller olan B7 ailesinden hücre yüzeyi glikoproteinleridir. PD-L1, insanda APC, T hücreler, NK hücreler, kök hücreler ve çeşitli hematopoetik olmayan hücrelerin yüzeyinde de bulunmaktadır (17). PD-L2'nin ise yapılan sınırlı sayıda çalışmada az sayıda hücrede eksprese olduğu gösterilmiştir. PD-L1 ve PD-L2, T hücrelerinde eksprese edilen PD-1 reseptörüne bağlanır ve bu ligandlar aynı zamanda makrofaj, dendritik hücre ve B hücre gibi APC'lerde bulunur. Bu reseptör ve ligandları T hücre immün modülasyonunda görev alan önemli moleküllerdir. PD-1 reseptörü, aynı CTLA-4'teki gibi TCR aracılı T hücre fonksiyonunu inhibe etmektedir. Fakat bu etkiyi CTLA-4'ün aksine tümör mikroçevresinde yaptıkları düşünülmektedir (18). Tümör hücrelerinde PD-L1'in upregülasyonu, PD-1 yolağında aktivasyonu ve bağışıklıktan kaçmanın bir mekanizması olarak görülmektedir (19). Zaten immünohistokimyasal (IHC) çalışmalar da, artmış PD-L1 ekspresyonunun ileri evre mesane kanseri ve yüksek dereceli tümör ile ilişkili olduğunu göstermiştir (20). Bu yüzden özellikle PD-1 ve PD-L1'e karşı geliştirilen inhibitör ilaçların mesane kanseri üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Atezolizumab (PD-L1 İnhibitörü)

Platin bazlı kemoterapide progresyon gösteren ileri evre mesane kanseri tedavisinde PD-L1'i bağlayan monoklonal IgG1 antikoru atezolizumab, FDA onayının ardından kullanıma girmiştir (12,21). Bu onay, faz 1 ve faz 2 çalışmalardan elde edilen veriler incelenerek, tedavi öncesi ileri evre hastalardan alınan doku örneklerinden çalışılan PD-L1 varlığına göre alınmıştır. Faz 1 çalışmada %25 hastada yanıt gözlenmişken, iki hastada tam yanıt gözlenmiştir. Fakat bu yanıtta tümör hücrelerindeki IHC skordan ziyade tümörü infiltre eden mononükleer hücrelerdeki (TİMH) skorlar etkili bulunmuştur. Daha önce tedavi görmüş olan (%93 önceden sisplatin bazlı kemoterapi uygulanmış, %72 sistemik tedavi başarısız) metastatik ürotelyal karsinomlu 68 hastalık faz 1 çalışmada; 6 haftalık izlemde TİMH'lerde yüksek PD-L1 ekspresyonu olanlarda objektif cevap oranı %50 iken, PD-L1 negatif olanlarda yanıt sadece %8,3 saptanmıştır. Genel olarak, %57 hastada iştahsızlık, yorgunluk, mide bulantısı, halsizlik ve titreme gibi yan etkilerden herhangi biri gözlenmiştir (12,13). Sonrasında faz 2 çalışma olan IMvigor 210 (NCT02108652) sonuçları gelmiştir (21). Çalışmada 'The Eastern Cooperative Oncology Group' performans skoru 0 ya da 1 olan inoperabl ve metastatik olan 310 hasta değerlendirilmiştir. TİMH'lerin PD-L1 ekspresyon durumları SP142 ile incelenmiştir. Ekspresyon oranları <%1, ≥%1 ile <%5 arası ve ≥%5 olan tümörler tanımlanarak gruplandırılmıştır. Toplam yanıt %15 olan 310 hastada, yanıt ekspresyon oranları ile ilişkili bulunmuştur (yanıt oranı PD-L1 ekspresyon seviyesi yüksek olan TİMH'lerde yüksekti: ≥%5 ekspresyon oranında %26, ekspresyon oranı ≥%1 ile <%5 arası olanlarda %18 ve toplamda %15 yanıt oranı). Medyan sağkalım takibi sırasında 11,7 ay, progresyonsuz sağkalım süresi ortanca değeri ise PD-L1 ekspresyon durumuna bakılmaksızın 2,1 ay saptanmıştır. Bu çalışmanın kohort 2'sinde (NCT02108652) 1,5 yıllık medyan takip sonrası atezolizumabın tüm hastalar için %16'lık bir objektif cevap oranı ve TİMH'lerde ≥%5 PD-L1 ekspresyonu olan hastalar için %28'lik objektif cevap oranı ortaya çıkardığını göstermiştir (21,22). TİMH'lerde PD-L1 ekspresyonu ≥%5 olan hastalarda 12 aylık toplam sağkalım oranı %50 iken, tüm hasta popülasyonunda %37 saptanmıştır (21,22).

IMvigor 211 çalışmasında (NCT02302807) atezolizumabın yan etki profiline baktığımızda genel olarak hastaların %69'unda herhangi bir yan etki vardı. En çok gözlenen yan etkiler arasında yorgunluk (%31), mide bulantısı (%14), iştahsızlık, kaşıntı, ateş, diyare, döküntü ve artralji bulunmuştur. Pnömoni ve nefes darlığı ise ciddi yan etkilerdi (21,22). Bu sonuçlara dayanarak, atezolizumab Mayıs 2016'da FDA tarafından platin bazlı

Tablo 1. Lokal invaziv/metastatik ürotelyal karsinomda kontrol noktası inhibitörlerinin araştırıldığı çalışmalar

Çalışma ID'si	İlaçlar	Kohort	Dizaynı	Faz	N	Birincil sonlanım	Plan
NCT01524991	Ipilimumab, Gemsitabin, Sisplatin	Ürotelyal karsinom, 1 kol	Tek kol	2	36	Bir yıllık toplam sağkalım	Ocak 2012-Mart 2018
NCT02108652 (Kohort 2) (IMvigor 210)	Atezolizumab	Mesane Lokal invaziv/metastatik, 1 kol	Tek kol	2	310	Objektif yanıt oranı	Mayıs 2014-Mayıs 2018
NCT02302807 (IMvigor211)	Atezolizumab/Vinflunin, Paklitaksel, Dosetaksel	Mesane Lokal invaziv/metastatik, 2 kol	Randomize	3	932	Toplam sağkalım	Ocak 2015-Kasım 2017
NCT02807636 (IMvigor130)	Atezolizumab/Karboplatin, Gemsitabin, Plasebo, Sisplatin	Ürotelyal karsinom, Lokal invaziv/metastatik, 2 kol	Randomize	3	1200	Toplam ve progresyonsuz sağkalım	Haziran 2016-Temmuz 2020
NCT01848834 (KEYNOTE-012)	Pembrolizumab	Kanser, solid tümörler içinde ürotelyal karsinom, 1 kol	Tek kol	1	297	Güvenlik ve yan etki	Mayıs 2013-Ocak 2018
NCT02256436 (KEYNOTE-045)	Pembrolizumab/Vinflunin, Paklitaksel, Dosetaksel	Ürotelyal karsinom İleri evre, 2 kol	Randomize	3	542	Toplam ve progresyonsuz sağkalım	Kasım 2014-Ocak 2019
NCT02335424 (KEYNOTE-052)	Pembrolizumab	Ürotelyal karsinom, lokal invaziv/inoperabl/ metastatik,1 kol	Tek kol	2	350	Objektif yanıt oranı	Şubat 2015-Haziran 2018
NCT02437370	Pembrolizumab/Dosetaksel, Gemsitabin	Tüm ürotelyal karsinomlar	Non-randomize	1	38	Güvenlik ve yan etki	Ağustos 2015-Aralık 2019
NCT01928394	Nivolumab, Ipilimumab, Cobimetinib	İleri evre, metastatik solid tümörler, mesane dahil	Randomize	1/2	1150	Objektif yanıt oranı	Ekim 2013-Aralık 2018
NCT02387996 (CheckMate 275)	Nivolumab	Mesane, İnoperabl/metastatik, 1 kol	Tek kol	2	386	Objektif yanıt oranı	Mart 2015-Ekim 2018
NCT02632409 (CheckMate 274)	Nivolumab / Plasebo	Mesane, üst üriner sistem ürotelyal karsinomu, 2 kol	Randomize	3	640	Hastalıksız sağkalım	Şubat 2016-Mayıs 2020
NCT01693562	Durvalumab	İleri evre solid tümörler, 1 kol	Tek kol	1/2	1022	Güvenlik ve yan etki	Ağustos 2012-Temmuz 2018
NCT01772004 (JAVELIN solid tümörler)	Avelumab	Lokal invaziv/metastatik solid tümörler, ürotelyal karsinom dahil, 1 kol	Tek kol	1	1753	Toksisite	Ocak 2013-Mayıs 2018
NCT02603432 (JAVELIN mesane 100)	Avelumab	Mesane, Lokal invaziv/metastatik, 2 kol	Randomize	3	668	Progresyonsuz sağkalım, Objektif yanıt	Nisan 2016-Temmuz 2020
NCT02496208	Cabozantinib S-Malate, İpilimumab, Nivolumab	Metastatik genitoüriner tümörler	Non-randomize	1	135	Yan etki	Temmuz 2015-Aralık 2017
NCT02553642	Nivolumab/Nivolumab+İpilimumab	Mesane, Melanom, Metastatik, 1 kol	Tek kol	2	70	Yanıt oranı	Eylül 2015-Eylül 2018
NCT02516241 (DANUBE)	Durvalumab, Tremelimumab Sisplatin, Karboplatin, Gemsitabin	Ürotelyal karsinom, Evre 4, 3 kol	Randomize	3	1005	Etkinlik	Kasım 2015-Temmuz 2019

kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu bulunan lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastaların tedavisi için onay almıştır. 2018 baharında tamamlanması beklenen bir çalışmada (NCT02807636) lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda atezolizumab ± gemsitabin/karboplatin veya sisplatin ile tek başına kemoterapi etkisi araştırılmaktadır. Atezolizumabın KİMK ve KİOMK'deki etkilerini araştıran çalışmalar ise Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Pembrolizumab (PD-1 İnhibitörü)

Şubat 2017'de FDA, sisplatin bazlı kemoterapi için uygun olmayan ürotelyal karsinomlu hastalarda birinci basamakta kullanımı için ve platin bazlı kemoterapi alırken ya da sonrasında progresyon gelişen ürotelyal karsinomlu hastalarda ikinci basamakta kullanımı için pembrolizumaba inceleme iznini vermiştir. Anti-PD-1 pembrolizumabın araştırıldığı faz 1b çalışmasında, tekrarlayan veya metastatik ürotelyal kanserli 33 hasta incelenmiş ve tümör hücrelerinde %41 PD-L1 ekspresyonu kaydedilmiştir (23). Çalışmada medyan takip süresi 11 ay olup %24 toplam yanıt, %10 tam yanıt elde edilmiştir. KEYNOTE-012 (NCT01848834) faz 1b çalışmasında toplam polülasyonda objektif yanıt oranı %25 ve 12 aylık progresyonsuz sağkalım %19 saptanmışken, PD-L1 ekspresyonu pozitif olan tümörlerde (tümör yuvalarında >%1) objektif yanıt oranı %38 saptanmıştır (24). KEYNOTE-012'de hastaların %61'inde yan etki gözlenmiş olup bu yan etkiler en sık yorgunluk (%18), periferal ödem (%12) ve bulantı (%9) olarak bildirilmiştir (25). KEYNOTE-052'de (NCT02335424) ileri evre inoperabl ve metastatik ürotelyal karsinomlu hastaların birinci basamak tedavisinde pembrolizumab verilen faz 2 çalışmanın ilk 100 hasta analizinde objektif yanıt oranı %24 saptanmış olup, tümör ve immün hücrede PD-L1 ekspresyon oranı >%10 olan hastalarda %36,7 saptanmıştır (26). KEYNOTE-045 (NCT02256436) faz 3 çalışmasında, önceden tedavi edilen metastatik ürotelyal kanserli hastalarda kemoterapi ve pembrolizumab randomizasyonunda toplam sağkalım pembrolizumab kolunda 10,3 ay iken kemoterapi kolunda 7,4 ay saptanmıştır (27). Devam eden çalışmalara baktığımızda; pembrolizumab ile dosetaksel ya da gemsitabin kombinasyonu (NCT02437370), gemsitabin ya da sisplatin kombinasyonu (NCT02690558) araştırılmaktadır. Pembrolizumab ile kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları da devam eden çalışmalarla araştırılmaktadır (NCT02662062) (NCT02621151). Pembrolizumabın KİMK ve KİOMK'deki etkilerini araştıran çalışmalar ise Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Nivolumab (PD-1 İnhibitörü)

Nivolumab, PD-1'e karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur. Nivolumab diğer kanserlerin ardından FDA tarafınca Kasım 2015'te renal hücreli karsinom tedavisinde, Şubat 2017'de ise platin bazlı kemoterapi sonrası bir yıl boyunca progresyon gösteren lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomalı hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Metastatik ürotelyal kanserli hastaları içeren çalışmada (NCT01928394), tümör hücrelerinde ≥%1 PD-L1 ekspresyonu olanlar için objektif yanıt oranı %24 iken, PD-L1 ekspresyonu <%1 olanlarda %26 ve tüm toplum için genel sağkalım 9,7 ay saptanmıştır (28). Hastaların yaklaşık %21,8'inde derece 3-4 yan etkiler gözlenmiş olup, bunlar lipaz artışı (%5,1), amilaz artışı (%3,8) ve yorgunluk en sık gözlenenleridir (28). CheckMate 275 çalışması (NCT02387996)

Tablo 2. Kas-invaziv mesane kanseri hastalarında kontrol noktası inhibitörlerinin araştırıldığı çalışmalar

Çalışma ID'si	İlaçlar	Kohort	Dizaynı	Faz	N	Birincil sonlanım	Plan
NCT02662309 (ABACUS)	Atezolizumab sonra sistektomi	Mesane, KİMK, Neoadjuvan etki, 1 kol	Tek kol	2	85	Etkinlik, patolojik yanıt	Şubat 2016-Mart 2019
NCT02736266	Pembrolizumab sonra sistektomi	Mesane, KİMK, neoadjuvan etki, 1 kol	Tek kol	2	90	Etkinlik, patolojik yanıt	Şubat 2017-Haziran 2019
NCT02662062 (PCR-MIB)	Pembrolizumab, Sisplatin, radyoterapi	Mesane, KİMK, Mesane koruyucu yaklaşım, 1 kol	Tek kol	2	30	Güvenilirlik ve toksisite	Ağustos 2016-Ocak 2024
NCT02690558	Pembrolizumab, Gemsitabin ve sisplatin	Mesane KİMK, neoadjuvan kombinasyon, 1 kol	Tek kol	2	39	Etkinlik	Mayıs 2016-Mayıs 2024
NCT02621151	Pembrolizumab, TUR-BT, Gemsitabin, radyoterapi	Mesane, KİMK, 1 kol	Tek kol	2	54	2 yıllık mesaneye sınırlı hastalık oranı	Ekim 2014-Mayıs 2024
NCT02662062	Pembrolizumab/Sisplatin, radyoterapi	Mesane, KİMK, 1 kol	Tek kol	2	30	Güvenlik	Ağustos 2016-Ocak 2024
NCT02560636 (PLUMMB)	Pembrolizumab ve radyoterapi	Mesane, Cerrahiye uygun olmayan KİMK, 1 kol	Tek kol	1	34	Güvenilirlik ve toksisite	Haziran 2016-Haziran 2019

KİMK: Kas-invaziv mesane kanseri, TUR-BT: Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu

Tablo 3. Kasa-invaziv olmayan mesane kanserleri hastalarında kontrol noktası inhibitörlerinin araştırıldığı çalışmalar

Çalışma ID'si	İlaçlar	Kohort	Dizaynı	Faz	N	Birincil sonlanım	Plan
NCT02451423	Atezolizumab	Mesane, KİOMK, BCG refrakter, 1 kol	Tek kol	2	42	Kür oranı	Nisan 2016-Aralık 2019
NCT02625961 (KEYNOTE-057)	Pembrolizumab	Mesane, Yüksek risk KİOMK, BCG refrakter, 1 kol	Tek kol	2	260	Tam yanıt oranı, hastalıksız sağkalım	Şubat 2016-Aralık 2021
NCT02324582 (MARC)	Pembrolizumab ve BCG	Mesane, Yüksek risk KİOMK, BCG refrakter, 1 kol	Tek kol	1	15	Güvenilirlik	Haziran 2015-Kasım 2020

BCG: Bacillus Calmette-Guérin, KİOMK: Kasa-invaziv olmayan mesane kanserleri

Tablo 4. Ürotelyal tümör dokusunda programlanmış hücre ölümü ligandı ekspresyonları

Yazar	N	Doku	Doku koruma yöntemi	PD-1/PD-L1 antikoru	PD-L1 pozitiflik sınırı (%)	Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyon oranı (%)
Faraj ve ark. (37)	56	Sistektomi, Mesane	Formalinle sabitlenmiş parafin blok	5H1 PD-L1 fare monoklonal	≥5	20
Bellmunt ve ark. (38)	160	Sistektomi ve TUR-BT, Mesane	Formalinle sabitlenmiş parafin blok	405.9a11 PD-L1 fare monoklonal	≥5	20
Boorjian ve ark. (35)	314	Sistektomi, Mesane	Formalinle sabitlenmiş parafin blok	5H1 PD-L1 fare monoklonal	≥5	12
Nakanishi ve ark. (39)	65	Mesane, üreter, renal pelvis	Frozen patoloji	M1H1 PD-L1 fare monoklonal	>12,2	
Inman ve ark. (20)	280	Mesane	Formalinle sabitlenmiş parafin blok	5H1 PD-L1 fare monoklonal	≥1	28
Wang ve ark. (40)	50	Mesane	Formalinle sabitlenmiş parafin blok	Pdcd-1L1 (H-130) tavşan poliklonal	>10	72

TUR-BT: Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu, PD-L1: Programlanmış hücre ölümü ligandı, PD-1: Programlanmış hücre ölümü-1 reseptörü

metastatik ürotelyal kanserli hastalarda nivolumab ile %19,6 objektif yanıt oranı saptanmış olup, tümörde düşük ya da negatif PD-L1 ekspresyonu (<%1) olanlarda objektif yanıt oranı %16,1 iken PD-L1 ekspresyonu ≥%5 olanlarda %28,4 saptanmıştır (29). Mesane veya üst üriner sistem kanseri olan hastalarda ameliyattan sonra plaseboya karşı nivolumabın değerlendirildiği CheckMate 274 adlı (NCT02632409) faz 3 çalışma ise devam etmektedir.

Durvalumab (PD-L1 İnhibitörü)

PD-L1'e karşı monoklonal bir antikor olan durvalumab, Şubat 2016'da FDA tarafından, standart platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren inoperabl veya metastatik ürotelyal mesane kanserli hastalarda değerlendirmeye alındı.

İnoperabl veya metastatik ürotelyal mesane kanserli hastalarda faz 1/2 durvalumab çalışmasında (NCT01693562) objektif yanıt oranı %31 iken, PD-L1 düşük/negatif alt grubunda (<%25) %0, PD-L1 yüksek (≥%25) alt grubunda %46 oranında gözlenmiştir (30). Çalışmada gözlenen en sık yan etkiler yorgunluk (%13), ishal (%10) ve iştah azalmasıdır (%8).

Avelumab (PD-L1 İnhibitörü)

Anti-PD-L1 monoklonal antikor, mesane dahil olmak üzere 15'ten fazla kanser türü için araştırılmanın ilk aşamalarındadır. Avelumab, diğer PD-L1 inhibitörlerinden farklı mekanizmaya sahiptir. Etkisi PD-L1 inhibisyonunun yanı sıra antikorlara bağımlı, hücresel sitotoksisiteye sahiptir. Bu da tümör hücrelerinin direkt olarak parçalanmasına neden olmaktadır, ancak bu etkisini aynı zamanda PD-L1 ekspresyonu sergileyen diğer hücrelerde de lizise neden olarak spesifik toksisiteler geliştirebilmektedir (31).

JAVELIN solid tümör faz 1b çalışmasında (NCT01772004) platin bazlı kemoterapi sonrası progresyon gözlenen veya platine uygun olmayan hastalarda objektif yanıt oranının %16,5 olduğu gösterilmiştir (32). En sık görülen yan etkiler arasında infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (%22,5) ve yorgunluk (%14,7) saptanmıştır (32). Faz 3 JAVELIN mesane 100 çalışması (NCT02603432) halen devam etmektedir.

PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 İnhibitör Kombinasyonu

PD-1 esas olarak T hücre aktivasyonunun efektör fazında etkili olmaktadır ve PD-1/PD-L1 etkileşimi öncelikle periferik dokularda antijenlerin hafıza T hücrelerine sunumu sırasında oluşur (33). CTLA-4 ise düzenleyici T hücreleri ve bellek CD-4 hücreleri tarafından eksprese edilmektedir ve lenfatik dokulardaki T hücrelerinin erken aktivasyonu sırasında işlev görmektedir (33). Bu yüzden bu iki hedefin inhibisyonuna yönelik tedavilerin kombinasyonunun mantıksal olduğu söylenebilir.

Zaten CheckMate 032 çalışmasının bir parçası olarak, nivolumab ile ipilimumab kombinasyonu araştırılmaktadır: Kohort A'da

(n=26) nivolumab (1 mg/kg) ile ipilimumab (3 mg/kg) ve kohort B'de (n=104) nivolumab (3 mg/kg) ile ipilimumab (1 mg/kg) kombinasyonları uygulanmıştır (34). Daha yüksek doz ipilimumabın araştırıldığı kohortta, daha düşük doza oranla %26'ya karşın %39 yanıt oranı saptanmıştır (34). Fakat her iki grupta genel sağkalım süreleri benzer saptanmıştır (10,2 aya karşın 7,3 ay) (34). Devam eden bir çalışmada (NCT02553642) lokal ileri/inoperabl ya da metastatik ürotelyal karsinomalı hastalarda PD-L1 ekspresyonu ile nivolumab/ipilimumab kombinasyon tedavisine yanıt oranları incelenmektedir. Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonlarının değerlendirildiği diğer çalışmalar da (NCT01928394, NCT02496208) Tablo 1'de özetlenmiştir.

Evre 4 ürotelyal mesane kanseri olan hastalarda standart kemoterapiye karşı durvalumab ve CTLA-4 inhibitörü olan tremelimumabın kombinasyonunu değerlendiren DANUBE çalışmasının (NCT02516241) 2019'da tamamlanması beklenmektedir.

Bunların dışında potansiyel terapötik hedefler olarak hücre aktivasyonunu ve etkililiğini düzenleyen B7-H3 ve OX40 gibi T hücre yüzeyi reseptörleri de keşfedilmiştir. Boorjian ve ark. (35) ürotelyal tümörlerde bir glikoprotein olan B7-H3'ün yüksek ekspresyonunun PD-1'in upregülasyonu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Kas-invaziv Mesane Kanseri Hastalarında Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yeri

KİMK'de neoadjuvan MVAC (metotreksat, vinkristin, adriamisin, sisplatin) veya gemsitabin ve sisplatin kombinasyonları önerilen prosedürlerdir. Ancak hastaların büyük kısmı radikal sistektomi sonrası nüks etmektedir (36). Ayrıca platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hasta grubu için standart kemoterapi ajanları ise bulunmamaktadır. Bu alanda kontrol noktası inhibitörleri ve bunların kemoterapi ve radyoterapi ile kombinasyonlarını içeren çalışmalar araştırılma aşamasındadır. Bu çalışmaların bir kısmı Tablo 2'de verilmektedir. Bunun dışında sistektomi için uygun olmayan ya da mesane koruyucu tedavi isteyen KİMK hastaları için de immünoterapi seçeneği gündemde tartışılan konulardan olup, bu hasta grubunda da mevcut devam eden çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı Tablo 2'de verilmiştir.

Kasa-invaziv Olmayan Mesane Kanserleri Hastalarında Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yeri

Kontrol noktası inhibitörlerinin lokal invaziv ve metastatik ürotelyal karsinomdaki, özellikle de mesane kanserindeki, kullanımı ile bu ilaçların tedavideki yeri araştırılmaya devam etmektedir. Gerek neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ile gerekse kemo-radyoterapi ile kombinasyonları ve bu kombinasyonların birinci ve ikinci basamak tedavilerdeki yeri geniş bir araştırma konusunu oluşturmakla birlikte 2020'lerde net bilgilerin oluşacağı yönünde fikir vermektedir. KİMK'deki araştırılan bu tedavilerin sonraki adımını hiç kuşkusuz intravezikal BCG tedavisi ile %40 rekürrens ve KİMK'ye progresyon gösteren hasta popülasyonuna yönelik araştırmalar oluşturmaktadır. Bu bağlamda özelikle BCG refrakter hasta grubunda başlamış olan bazı çalışmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Ürotelyal Tümör Dokusunda PD-L1 Ekspresyonları

Ürotelyal karsinomda PD-L1 ekspresyonlarının incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar sunulmaktadır. Bu çalışmaların kısaca özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Mesane kanseri nedenli radikal sistektomi yapılmış olan 56 hastanın patolojik spesmenleri incelenmiş olup, %20'sinde ≥%5 PD-L1 ekspresyonu izlenmiştir. Fakat PD-L1 ekspresyonu ve sitotoksik CD8+ T hücre dansitesinin klinikopatolojik verilerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (37). Bellmunt ve ark. (33) transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TURBT) veya radikal sistektomi uygulanmış 160 hastanın patoloji örneklerini incelemiş olup, tümör hücresinde PD-L1 pozitifliğinin ≥%5 varlığı ile tanımlanmıştır. TİMH'lerde %40 PD-L1 ekspresyonu izlenmiştir ve bu ekspresyonun metastatik hastalıkta uzun sağkalım ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Üç yüz on dört sistektomi örneğinden oluşan bir çalışmada ürotelyal tümör hücreleri tarafından PD-L1'in ≥%5 ekspresyonu ve TİMH'lerde PD-1'in belirgin olarak ekspresyonu artmıştır (35). Altmış beş hastanın incelendiği bir çalışmada >%12,2 PD-L1 ekspresyonunun tümörde yüksek derece ve düşük rekürrensiz sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (39). Başka bir çalışmada ise tümör evresi arttıkça PD-L1 ekspresyon pozitiflik (≥%1) oranının da arttığı gösterilmiştir (sırası ile Ta, T1, T2, T3/4 ve CIS tümörlerde %7, %16, %23, %30 ve %45) (20). Yine başka bir çalışmada >%10 PD-L1 ekspresyonunun yüksek derece, kas invazyonu, nüks ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (40).

PD-L1 ekspresyonunu değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, bu çalışmalarda bazı sınırlılıklar vardır. Bu sınırlılıklar; dokunun alındığı organ ve alınış şekli (TURBT, sistektomi, nefroüreterektomi), IHC değerlendirme farklılıkları (formalin ile sabitlenmiş parafin blok ve frozen doku), farklı PD-L1 antikorları (5H1, M1H1 ve Pdcd-1L1) ve ekspresyon pozitiflik oranlarındaki farklılıklardır (%1 ile %12,2 arasında değişmektedir) (20,35,39).

Sonuç

BCG, KİOMK tedavisinde önemli bir basamak olduğu halde, tıpkı lokal invaziv ya da metastatik mesane kanserinde olduğu gibi, tedavi başarısız hastalarda ek tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda araştırılan immünoterapötik ajanlardan kontrol noktası inhibitörleri (CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri) lokal ileri, inoperabl ve metastatik mesane kanserinde, özellikle TİMH ve tümör hücresindeki ekspresyon durumlarına göre, olumlu objektif yanıt oranları ve sağkalım avantajı sağlamıştır. Her ne kadar araştırmalar tersinden yürüse de bu inhibitörlerin KİMK'de neoadjuvan, adjuvan ve mesane koruyucu yaklaşımdaki kullanımı için ve KİOMK'de BCG refrakter hastalardaki kullanımı için araştırma sonuçları beklenmektedir.

Sorular

1. Mesane kanseri immünoterapisinde Bacillus Calmette-Guérin'in yeri ve etki mekanizması nedir?
2. İmmün yanıtta kontrol noktasının yeri ve inhibisyonunun etkileri nelerdir?
3. Mesane kanseri güncel tedavisinde kontrol noktası inhibitörlerinin yeri nelerdir?
4. Kasa-invaziv olmayan mesane kanseri tedavisinde kontrol noktası inhibitörlerinden beklentiler nelerdir?

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ç., Dizayn: S.Ç., Z.S.A., S.A., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., Z.S.A., S.A., Literatür Arama: S.Ç., Yazan: S.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.
Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, April 2015 ed. Bethesda: National Cancer Institute; 1975-2012.
2. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. European Association of Urology, Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guideline, 2017.
3. Sylvester RJ, vander MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964-1970.
4. Lawrence MS, Stojanov P, Polak, P et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013;499:214-218.
5. Donin NM, Lenis AT, Holden S, et al. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. J Urol 2017;197:14-22.
6. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-183.
7. Calmette A, Guerin C, Boquet A, et al. La Vaccination Preventive contre la Tuberculose par le "BCG". Paris: Masson et Cie 1927.
8. Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effect of bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. Nature 1959;184:291-292.
9. deKernion JB, Golub SH, Gupta RK, et al. Successful transurethral intralesional BCG therapy of a bladder melanoma. Cancer 1975;36:1662-1667.
10. Lamm DL, Thor DE, Harris SC, et al. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol 1980;124:38-40.
11. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancerda current perspective. Nat Rev Urol 2014;11:153-162.
12. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014;515:558-562.
13. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, et al. A phase Ia study of MPDL3280A (anti-PDL1): updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC). J Clin Oncol 2015;33:4501.
14. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-723.
15. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:700-712.
16. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. Clin Cancer Res 2010;16:2861-2871.
17. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677-704.
18. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252-264.
19. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med 2002;8:793-800.
20. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. Cancer 2007;109:1499-1505.
21. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1909-1920.
22. Loriot Y, Rosenberg JE, Powles TB, et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. European society for medical oncology. Copenhagen, Denmark: Proceedings; 2016. Abstr 783P.
23. Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, et al. A phase 1B study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients with advanced urothelial tract cancer. Ann Oncol 2014;25:v1.
24. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: Updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. Chicago, IL: American Society of Clinical Oncology; 2015. Abstr 4502.
25. Gupta S, O'Donnell P, Plimack ER, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (PEMBRO; MK-3475) for advanced urothelial cancer.. New Orleans, LA: American Urological Association; 2015. Abstr MP68-11.
26. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. European society for medical oncology. Copenhagen, Denmark: Proceedings of ESMO; 2016. Abstr LBA32_PR.
27. Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, et al. Keynote-045: open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Annual Meeting. National Harbor, MD, 2016; Abstr 470.
28. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1590-1598.
29. Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. European Society for Medical Oncology. Copenhagen, Denmark 2016; Abstr LBA31_PR.
30. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125.
31. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. Cancer Immunol Res 2015;3:1148-1157.
32. Patel MR, Ellerton J, Agrawal M, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma progressed after platinum-based therapy or platinum ineligible. European society for medical oncology. Copenhagen, Denmark: European Society for Medical Oncology; 2016. Abstr 777PD.
33. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. Clin Cancer Res 2013;19:5300-5309.
34. Sharma P, Callahan MK, Calvo E, et al. efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in metastatic urothelial carcinoma: first results from the phase I/II checkmate 032 study. society for immunotherapy of cancer (SITC) annual meeting. National Harbor, MD, 2016; Abstr 449.
35. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, et al. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. Clin Cancer Res 2008;14:4800-4808.
36. Dash A, Pettus JA 4, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle- invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. Cancer 2008;113:2471-2477.
37. Faraj SF, Munari E, Guner G, et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8+ T cells in urothelial carcinoma. Urology 2015;85:7031-7036.
38. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. Ann Oncol 2015;26:812-817.
39. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. Over expression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. Cancer Immunol Immunother 2007;56:1173-1182.
40. Wang Y, Zhuang Q, Zhou S, et al. Costimulatory molecule B7-H1 on the immune escape of bladder cancer and its clinical significance. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2009;29:77-79.

Review

DOI: 10.4274/uob.962

Bulletin of Urooncology 2018;17:26-32

Metastasis Targeted Therapies in Renal Cell Cancer

K. Fehmi Narter MD[1], Bora Özveren MD[2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Kadıköy Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey

[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Faculty of Medicine, Department of Urology, İstanbul, Turkey

Abstract

Metastatic renal cell cancer is a malignant disease and its treatment has been not been described clearly yet. These patients are generally symptomatic and resistant to current treatment modalities. Radiotherapy, chemotherapy, and hormonal therapy are not curative in many of these patients. A multimodal approach consisting of cytoreductive nephrectomy, systemic therapy (immunotherapy or targeted molecules), and metastasectomy has been shown to be hopeful in prolonging the survival and improving the quality of life in some of these patients. Patients with oligometastatic disease and good performance status have better results following this multimodal approach. Cytoreductive nephrectomy and adjuvant/neoadjuvant systemic therapies (immunotherapy, targeted therapy) have been investigated for treatment options of metastatic renal cancer patients. After better understanding of the genetic basis and the molecular biology of the renal cell carcinoma, targeted molecular therapies and immunotherapies have emerged as more efficient alternative therapy options with moderate adverse effects. Metastasectomy in some of these patients improves survival and quality of life, especially in those with lung and bone metastases. In this review we will summarize treatment options for metastatic renal cancer patients.

Keywords: Cytoreductive nephrectomy, immunotherapy, metastasectomy, metastatic renal cancer, targeted molecular therapy

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) is a highly vascularized cancer originating in the proximal tubule of the renal cortex, and accounts for approximately 85% of all renal masses. Despite the classic clinical triad of macroscopic hematuria, mass, and side pain, about half of all cases are detected incidentally during imaging. It is more common in males and accounts for about 2-3% of all cancers. The rate of locally advanced disease is approximately 20-25%, and metastasis is common due to its hypervascular structure resulting from the molecular mechanisms involved in its etiology [von Hippel-Lindau, hypoxia-inducible factor, vascular endothelial growth factor (VEGF)] due to the poor response of metastatic RCC (mRCC) to chemotherapy and radiotherapy, the development and use of current treatments have only slightly increased overall survival (OS) rates from 5 months to 15 months. Metastasis can occur in a wide variety of sites, commonly affecting the lungs, bones, distant lymph nodes, liver, and brain. In approximately 25-30% of RCC patients, the primary tumor has metastasized despite appearing limited to the kidney in nephrectomy (1). mRCC is associated with very high mortality; the average 2-year OS rate is only 10-20%, with average survival of 10 months (2).

Immunotherapy and target-specific agents developed based on a clear understanding of the underlying molecular mechanisms of mRCC have offered slight survival advantages. However, it is important to consider that this limited increase in survival may be related to the fact that these treatments have been trialed and used in patients with more advanced and even metastatic disease compared to conventional and established treatment alternatives such as surgery, radiotherapy, or chemotherapy. In addition to these current treatments, the roles of cytoreductive nephrectomy (CN) and metastasectomy in the treatment of mRCC are areas of intensive research. In this review, targeted therapy/immunotherapy options for mRCC patients, the contribution of CN, and metastasectomy methods will be summarized in light of the current literature.

Targeted Therapies/Immunotherapy

In place of immunotherapy containing interferon (IFN) and interleukin (IL)-2, which have more side effects, the less toxic VEGF and target of rapamycin kinase (mTOR) suppressive therapeutic agents are currently favored. The order of use and combinations of agents constitute an important area of research in adjuvant/neoadjuvant targeted therapy/immunotherapy studies. Prior to FDA approval of sorafenib and sunitinib as first-line treatments in 2005, the toxic high-dose IL-2 provided long-term remission in approximately 10% of patients, though

Address for Correspondence: K. Fehmi Narter MD, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Kadıköy Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey
Phone: +90 252 211 48 86 E-mail: fehminarter66@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-2057-0142
Received: 02.01.2018 Accepted: 18.01.2018

its partial response rate was reported to be slightly better. Moreover, during patient selection, ideal candidates were identified as those with good performance status who had no bone metastasis, low volume tumor, and prior nephrectomy.

The first-line treatments sunitinib and pazopanib are orally administered drugs with multiple targets such as VEGF receptors, platelet-derived growth factor receptors (PDGF), and other tyrosine kinases. As first generation molecules, sunitinib and pazopanib have been found to elicit higher response rates and longer progression-free survival (PFS) rate than both placebo and IFN-alpha, and OS has been reported as 30 months (3,4). Motzer et al. (3) compared sunitinib and IFN in the treatment of mRCC, and reported their respective PFS rates as 11 and 5 months and response rates as 31% and 6%. Escudier et al. (5) compared sorafenib and placebo in patients who did not respond to immunotherapy and radiotherapy, and reported PFS as 5.5 months vs. 2.8 months, respectively. Although sunitinib and pazopanib were found to be equally effective in the COMPARZ study, pazopanib was more advantageous in terms of side effects and quality of life (6). Hudes et al. (7) compared IFN with weekly administered temsirolimus in mRCC patients with poor prognosis and reported longer OS [hazard ratio (HR) 0.73] and PFS (5.5 vs. 3.1 months) in the temsirolimus group. Combined therapy has not been shown to be superior to temsirolimus alone. It was reported that it may be appropriate as first-line treatment in low-risk RCC. Metabolic toxic effects (hyperglycemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia) are side effects of this class of agents.

Axitinib is an orally administered VEGF inhibitor. A phase 3 trial comparing axitinib and sorafenib as first-line treatment demonstrated adequate safety and efficacy of axitinib and reported that it could be used as a first-line drug (8). It has also been reported that administering bevacizumab in combination with IFN-alpha as first-line treatment provides a higher response rate and longer PFS compared to IFN-alpha alone (9).

Patients whose disease progresses under treatment with a VEGF receptor (VEGFR)-targeted agent can be switched to another VEGFR-targeted agent or an mTOR inhibitor. According to phase 3 trial results, everolimus and axitinib can be used as second-line therapy after first-line VEGF-targeted therapy (10). Everolimus is an orally administered mTOR suppressant and is not recommended as first-line therapy. Placebo-controlled randomized phase 3 trials have shown that everolimus extends PFS in patients who exhibited progression during sunitinib/sorafenib treatment (11). Resistance may develop against VEGF or mTOR-targeted therapies over time. Combined use of VEGF and mTOR-targeted suppressants may delay resistance. Randomized trials comparing the combination of bevacizumab with temsirolimus or everolimus to bevacizumab and IFN-alpha alone showed that combined therapy did not increase efficacy, but resulted in higher rates of drug-induced toxic effects (12,13). In a randomized phase 2 trial, it is reported that the combination of everolimus and lenvatinib [dual VEGFR/fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor] is superior to everolimus alone in terms of PFS and OS (14). In combination therapies, a lower starting dose of each agent is necessary due to increased toxicity. The likely mechanism of resistance involves the tyrosine kinases FGFR, MET, and AXL in an alternative non-VEGF pathway (15). In a phase 3 trial, treatment with cabozantinib, an inhibitor of VEGF receptor, MET, and AXL, increased PFS and OS more than standard everolimus therapy in patients who developed resistance to first-line VEGF-targeted therapy (16).

Vaccines and the targeting of cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1), and programmed cell death protein 1 ligand (PD-L1) as immune checkpoint inhibitors have opened new horizons in immunotherapy. Nivolumab is a fully human monoclonal immunoglobulin G4 antibody specific to PD-1. According to preliminary results, this checkpoint inhibitor elicited a better response compared to everolimus in patients showing progression with VEGF-targeted agents, and also resulted in fewer side effects and improved quality of life (17).

In brief, five antiangiogenic agents (pazopanib, axitinib, bevacizumab, cabozantinib, and lenvatinib), as well as the mTOR inhibitors temsirolimus and everolimus and the immune checkpoint suppressant nivolumab were approved by the FDA after sorafenib and sunitinib. Therapies should be selected according to individual factors, side effects, and comorbidities (caution should be exercised when using mTOR inhibitors in patients with diabetes mellitus or nivolumab in patients with autoimmune diseases).

The treatment of RCC with non-clear cell histopathology is the same as that of RCC, despite having different molecular properties. According to the National Comprehensive Cancer Network guidelines, these are rare cases and the chances of success with systemic therapy are low. In the literature, it is reported that sunitinib extends PFS more than everolimus in non-clear cell RCC, especially the papillary type (18). Limited response to chemotherapy was obtained with a doxorubicin and gemcitabine combination in sarcomatoid tumors and with a combination of platinum-based drugs in collecting duct carcinomas.

Various plasma, tissue, and tumor biomarkers are being studied to improve prediction and efficacy in targeted therapies. Further studies are needed to determine the predictive value of mTOR pathway genes TSC1/2 and mTOR genes in the prediction of the efficacy of these inhibitors, and the utility of high pretreatment PD-L1 expression levels as a predictive marker in nivolumab therapy. Intratumoral heterogeneity is an important problem in determining this type of marker.

A randomized phase 2 study demonstrated the superiority of cabozantinib to standard first-line sunitinib in moderate- and low-risk patients (19). Combination treatments such as lenvatinib with everolimus or nivolumab may be considered in cabozantinib-resistant cases. Currently, nivolumab and low-dose ipilimumab (a checkpoint suppressant that inhibits CTLA-4) are being compared with sunitinib. The treatment decision algorithm recommended in mRCC is summarized in Figure 1.

Although RCCs are known to be radiotherapy-resistant tumors, radiotherapy may be beneficial for the palliation of symptoms, especially in select cases with bone or brain metastasis. In patients with malignant and symptomatic bone lesions, it has been suggested that stereotactic ablative radiotherapy and bisphosphonate use may provide metastatic local control. In cases of brain metastasis, surgery, stereotactic radiosurgery

(STRS), or whole-brain radiotherapy may be preferred as other alternatives prior to systemic therapy.

Commonly used risk assessment methods are the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center model (lactate dehydrogenase, corrected calcium, serum hemoglobin, Karnofsky performance status, and time from diagnosis to start of treatment) and the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model (IMDC) (Heng Criteria) (low hemoglobin, high calcium, ≤80% Karnofsky score, <1 year between diagnosis and initiation of systemic treatment, high neutrophil count, and high platelet count). Differences in systemic or local progression time lead to indecision regarding the application of medical or surgical treatment. Aggressive surgical resection of metastatic foci may not only be palliative, but may also provide long-term remission or cure. These criteria can be used in decisions regarding metastasectomy and first-line therapy. Ongoing studies of combination therapies in mRCC and these agents' mechanisms of action are summarized in Tables 1 and 2.

Metastasectomy

Metastasectomy can be performed at the same time as nephrectomy to ensure disease-free survival, upon the development of post-nephrectomy recurrence, or after systemic therapy following nephrectomy. It is shown to improve disease-specific survival (DSS) in patients with good overall performance status, with a low volume or number of metastases (solitary is optimal), and with metastasis limited to one organ (adrenal, lungs, bones). A positive response to immunotherapy has been reported to reduce tumor burden and associated metastatic disease by 20-30% and extend PFS or OS. For metastases of the brain and bones it is done as a palliative procedure. In oligometastatic disease, it is of greatest benefit to patients who have long disease-free intervals and are able to undergo full surgical resection. Currently, there is no randomized study comparing metastasectomy with medical treatment. Despite a lack of high-quality evidence, it is reported that metastasectomy can improve outcomes in selected cases. In a large-scale study in which 28% of patients with mRCC underwent metastasectomy, survival time was 44.3 months among patients who underwent metastasectomy and 16.4 months among those who did not (21). In another series of 278 patients, Kavolius et al. (22) compared patients who underwent curative metastasectomy at the first recurrence with those who underwent noncurative surgery or were treated nonsurgically. Five-year OS was 44%, 14%, and 11%, respectively (22). They obtained the best results in patients with solitary lung metastasis. Positive predictive factors include metastasis in a single location at first recurrence, the number of metastases (≤3 foci), complete curative resectability of metastases, long disease-free interval, metachronous recurrence, and good performance status. In a recent systematic review, groups that underwent complete metastasectomy were compared with groups that underwent incomplete metastasectomy or did not undergo metastasectomy. Complete resection was associated with significant increases in DSS and OS (40.8 months vs. 14.8 months). HRs for DSS and OS indicated improved survival with complete resection regardless of organ location (23).

Combination of systemic therapy and metastasectomy: Data concerning the combination of targeted therapy and

Table 1. Selected ongoing studies of combination therapies as first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma (20)

Treatment	Study
Pembrolizumab-lenvatinib vs everolimus-lenvatinib vs sunitinib	CLEAR
Nivolumab-ipilimumab vs sunitinib	CheckMate 214
Atezolizumab-bevacizumab vs sunitinib	IMmotion151
Avelumab-axitinib vs sunitinib	JAVELIN Renal 101
Pembrolizumab-axitinib vs sunitinib	KEYNOTE-426
Autologous dendritic cell immunotherapy-sunitinib vs sunitinib	ADAPT

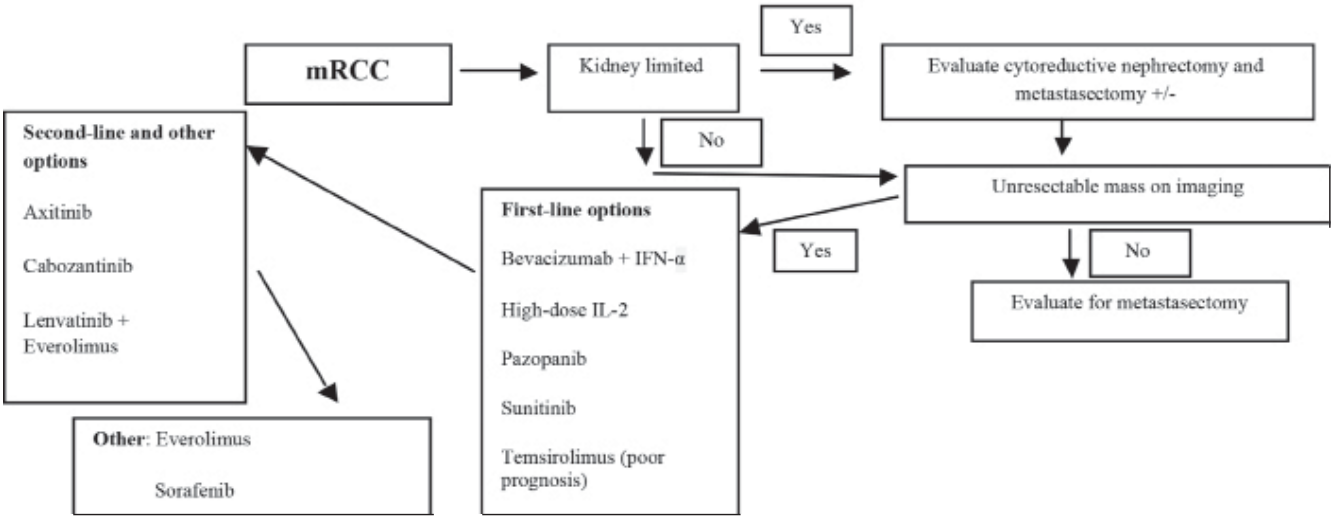


Figure 1. Recommended treatment decision algorithm for metastatic renal cell carcinoma
mRCC: Metastatic renal cell carcinoma, IL-2: Interleukin-2, IFN: Interferon

metastasectomy are extremely limited. The diversity of drugs and heterogeneity in treatment initiation times in the immunotherapy era present serious challenges in analysis. Karam et al. (24) assessed metastasectomy in 22 patients who had previously undergone at least one cycle of targeted therapy as pseudo-neoadjuvant therapy. All detectable masses were removed, 50% of patients survived disease-free, and the other 11 patients (50%) survived without the need for postoperative targeted therapy. Their study showed that targeted agents and metastasectomy provided long-term tumor-free survival in carefully selected patients (24). Prognostic markers can also be used for risk classification before metastasis surgery such as CN. Low-risk patients are more suitable for metastasectomy. Different studies have identified various influential factors, including resectability, disease-free interval, number of metastases, pleural infiltration, synchronous presence of primary RCC and pulmonary metastasis, metastasis >3 cm, presence of a histologically proven mediastinal and/or hilar lymph node.

Wedge resection, segmentectomy, lobectomy, and pneumonectomy can be performed for a solitary lung metastasis in selected cases. Bone metastasis is associated with shorter survival. Metastases in the bones have been associated with substantial bone pain, spinal cord compression with neurologic deficits, pathologic fractures, and/or hypercalcemia (inadequate effect of targeted therapies on the bones). Treatment approaches used in such cases are curettage and cementation and/or internal fixation, complete resection, and closed nailing procedures. Bone metastases are most commonly detected in the femur, humerus, and pelvis. Radiotherapy to the metastatic site can be applied after surgery in these patients. In addition to palliative pain relief, surgery may be recommended for solitary bone metastases to prevent pathologic fractures or spinal cord compression.

Because liver metastasis is an unfavorable indicator of disseminated disease, liver resection is less commonly reported in the literature. A solitary metastasis below 0.5 cm in size does not significantly affect survival. Patients with synchronous metastasis reportedly benefit less from surgery. Retroperitoneal recurrence (RPR) includes pathologically proven ipsilateral soft tissue/psoas, ipsilateral lymph node, and ipsilateral adrenal involvement. Location of RPR (renal fossa/soft tissue, lymph node, or adrenal tissue) does not seem to affect DSS. Although not supported by sufficient evidence, aggressive resection of RPR may be curative in select patients.

Table 2. Targeted agents used in metastatic renal cell carcinoma and their mechanisms of action

Targeted therapy agent	Inhibited pathway
Bevacizumab	VEGF
Axitinib	VEGFR, PDGFR
Pazopanib	VEGFR, PDGFR
Sunitinib	VEGFR, PDGFR
Sorafenib	VEGFR, PDGFR
Cabozantinib	c-MET, AXL, VEGFR
Lenvatinib	FGFR, VEGFR
Everolimus	mTOR
Temsirolimus	mTOR
Nivolumab	PD1-PDL1

VEGF: Vascular endothelial growth factor, VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR: Platelet-derived growth factor receptors, FGFR: Fibroblast growth factor receptor, mTOR: Mechanistic target of rapamycin, PD1: Programmed cell death protein 1, PDL1: Programmed cell death protein 1 ligand

Patients with brain metastasis have poor prognosis, with an average survival time of 4-11 months and a 5-year survival rate of 12%. A palliative approach is usually taken. Although central nervous system lesions may be asymptomatic, they may lead to loss of function, headache associated with edema, neuropathy, and sensory or motor loss over time. Treatment options include whole-brain/conventional radiotherapy, STRS, or surgical resection. Radiosurgery or surgical resection improves survival in select patients. Ikushima et al. (25) compared brain metastasectomy followed by conventional radiotherapy with STRS or conventional radiotherapy alone, and reported median survival times of 18, 25, and 4 months, respectively. Initial number of tumors has been identified as an independent predictive factor for central nervous system recurrence. The role of tyrosine kinase inhibitors in the progression or remission of brain metastases has not yet been clearly defined. The low response rates in survival are partly due to the inability of targeted therapeutic agents to cross the blood-brain barrier.

At 31%, the rate of concurrent thyroid and pancreatic metastases is high. Therefore, if one is detected, the other organ should also be investigated for metastasis. Table 3 shows the major organ metastases that occur in mRCC.

In brief, metastasectomy can improve survival in select cases as part of individualized treatment, and it can also be recommended for patients who do not respond to medical treatment alone. It should be kept in mind that in cases with isolated, resectable metastases, metastasectomy is of greatest benefit to those with long disease-free interval and good overall performance status.

Cytoreductive Nephrectomy

Surgery has an important role in mRCC. The removal of a primary renal tumor in mRCC is referred to as CN. In two randomized phase 3 studies by the Southwest Oncology Group (SWOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), CN followed by IFN-alpha was shown to provide a significant survival advantage compared to treatment with IFN-alpha alone (11.1 months vs. 8.1 months and 17.0 months vs. 7.0 months, respectively) (27,28). According to retrospective analysis of a large database, CN provided longer survival in those taking VEGF-targeted agents or mTOR inhibitors compared to the unoperated group (17.1 months vs. 7.7 months) (29). Patients with good performance status and low systemic disease burden are ideal candidates for CN. The average interval between surgery and initiating IFN is 19 days. It is not clearly understood why CN improves OS. A primary tumor isolates immune cells and antibodies. Removal of the primary tumor is believed to be important in the treatment of RCC due to immune mechanisms which are associated with spontaneous regression of metastases. Nephrectomy allows these immune factors to act on metastases. RCC causes the release of VEGF, PDGF, FGF, and transforming growth factor beta. Removal of the primary tumor prevents the circulation of these growth hormones, thus reducing angiogenesis in the

Table 3. Sites and frequency of metastases in metastatic renal cell carcinoma (26)			
Organ	Incidence (%)	5-year overall survival (%)	Characteristics favoring metastasectomy
Lung	45-75	36-50	Complete metastasectomy Lung metastasis (<7) Negative lymph node >23 months RFS Negative mediastinal lymph node Resection if lymph nodes are present
Bone	15-34	35	Solitary metastasis If multiple, only bone
Liver	20	18-43	ECOG 0 PN0 in nephrectomy Furhman 1-2 in nephrectomy Metachronous metastasis at diagnosis Solitary liver metastasis No extrahepatic involvement
Retroperitoneum	3	18-52	Solitary recurrence pN0 in nephrectomy Recurrence size (cm)
Brain	17	12	ECOG 0 Age <60 Solitary lesion
Pancreas	≤1	72	Solitary metastasis No extrapancreatic spread No symptoms
Thyroid	≤1	51	Solitary metastasis Age <70 No metastasis in the contralateral kidney
RFS: Reflux finding score, ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group			

metastatic region.

Studies on the effect of immunomodulation on mRCC have established that response to IFN-alpha-2b and IL-2 does not exceed 15% in total. The addition of CN enabled reduction of total tumor burden and palliative symptomatic improvement (hematuria, pain, paraneoplastic symptoms such as anemia, hypercalciuria). This palliative improvement also increases tolerance to systemic therapies. However, it is also necessary to consider the perioperative morbidity and mortality of CN in difficult cases. In addition to publications indicating that CN is beneficial, there are also publications which suggest otherwise. It has been suggested that better results are obtained in patients who undergo primary nephrectomy and that metastases respond better to immunotherapy than primary tumors.

Although the SWOG and EORTC studies show that CN is beneficial in mRCC, it is not yet clear which patients will benefit. Certain patient characteristics were identified in those studies which are favorable for CN: Removal of at least 75% of the tumor burden, absence of central nervous system, bone, or hepatic metastasis, adequate pulmonary and cardiac function, the Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-1, and dominant clear cell histology. Besides these factors, it has been reported that regional lymph node involvement, vital symptoms, solitary or multiple bone or lung metastasis, sarcomatoid features, and the thyroid-stimulating hormone level >2 mIU/L are associated with poor prognosis. Other studies have identified various prognostic factors for survival: Low serum albumin level, high serum lactose dehydrogenase level, clinical stage T3/T4 tumor, presence of metastatic symptoms, presence of liver metastasis, blood transfusion, presence of a retroperitoneal or supradiaphragmatic lymph node at least 1 cm in size, age ≥60 years, Afro-American race, tumor grade 3-4, primary tumor >7 cm, sarcomatoid histopathology, the presence of both visceral and distant node metastases, neutrophil/lymphocyte ratio (above or below 4), and good performance status. They suggested that sarcopenia (nutritional status), low body mass index, low preoperative albumin level, and low preoperative hemoglobin level (<3.5 g/dL) are poor prognostic factors. In patients undergoing CN followed by immunotherapy, immunotherapy response rates have been reported as 44% in cases of lung metastasis alone, 22% in cases of bone metastasis, and 14% for metastases in multiple locations. The number and location of distant metastases have been identified as an important prognostic factor for DSS. Lymph node involvement is a negative prognostic factor for survival compared with local disease. The contribution of immunotherapy to survival in patients with positive lymph nodes has not been determined. Trinh et al. (30) used the Surveillance, Epidemiology, and End Results database to examine 1415 patients who underwent CN, 619 of whom had nodal disease. Median DSS was reported as 7 months in cases with lymph node involvement, and OS rates in patients with and without nodal disease were 40.2% and 65.8% at 1 year. At 5 years, these figures fell to 11.5% and 24.8%, respectively, and each additional involved lymph node was reported to increase cancer-specific mortality by 5.1% and overall mortality by 5.6%.

CN can be performed via open or laparoscopic approach. Patients who undergo the laparoscopic procedure generally tend to have shorter hospital stays and can start immunotherapy earlier. Partial nephrectomy can be performed in cases of

asynchronous bilateral renal tumor. Complication rates may be high depending on tumor size. When compared with radical nephrectomy, nephron-sparing surgery can be considered within the context of CN in very carefully selected cases. Complications may delay transition to systemic therapy. An increased complication rate has been reported in patients aged >75 years, those with low performance status, those with high comorbidities, and those with ≥2 metastases. Mortality rate and hospital experience are both correlated with complication rate. CN complication rates vary in the literature, but mortality and morbidity rates are higher compared to radical nephrectomy performed for local disease.

CN combined with systemic therapy is still practiced, while immunotherapy (IFN, IL-2) has been replaced by targeted therapies. The PFS advantage was 11 months in the group that underwent nephrectomy followed by sunitinib versus 6 months in the group treated with sunitinib without nephrectomy (3). Despite the bias in the selection of suitable patients for surgery, the IMDC noted the benefit of CN in terms of OS in the era of targeted therapy (31). According to this, patients with poor prognosis and expected survival less than 12 months did not benefit from surgery. In combination therapy research, studies on CN followed by immunotherapy are older, but studies on CN followed by targeted therapy are emerging. The role of CN is still debated in terms of evidence-based medicine. You et al. (32) performed CN before sunitinib or sorafenib in 45 patients and administered systemic therapy alone to 33 patients. They reported no statistically significant difference between the groups with and without CN in terms of PFS and OS. Gore et al. (33) reported significant improvement in PFS (12 months vs. 6.5 months) in patients who underwent CN prior to using sunitinib. Choueiri et al. (34) assessed the effect of CN on patients receiving targeted therapy. They compared patients who underwent CN followed by sunitinib, sorafenib, or bevacizumab therapy with those who received systemic therapy only. In the CN group, HR was 0.68 (p=0.04) for OS, and the overall response rate was 26.3% versus 11.5% in patients without CN. Heng et al. (35) compared patients who underwent CN prior to systemic therapy, and patients treated with targeted therapy only. The median OS of patients who underwent CN was 20.6 months, significantly longer than the 9.5 months in the group without CN. Hanna et al. (36) evaluated CN + targeted therapy in 5374 patients in the National Cancer Database and targeted therapy alone in 10.016 patients. The risk of mortality was found to be lower in the CN group (HR 0.45). Young age, being treated at an experienced center, low tumor stage, and clinically negative lymph nodes have been identified as good prognostic factors with CN. In a meta-analysis, Petrelli et al. (37) examined the OS results of CN and targeted therapy, and reported significantly reduced mortality risk with CN (HR 0.46; p<0.01). In the Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA) study, mRCC patients were randomized to a sunitinib arm and a CN + sunitinib arm. CARMENA is a non-inferiority study and upon completion will allow a better estimation of the benefits of CN. The outcomes of this study will elucidate the role of CN in the era of targeted therapy. Another important study is the Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients with Metastatic Kidney Cancer (SURTIME) study by the EORTC, which is comparing nephrectomy + sunitinib to sunitinib + nephrectomy. In the SURTIME study, it will be more difficult to analyze the true value of CN.

Conclusion

mRCC is a complex disease and carries a poor prognosis. CN, neoadjuvant/adjuvant systemic immunotherapy/targeted therapy and, if necessary, metastasectomy are current complementary approaches that partially extend the survival of patients. Large-scale, randomized prospective studies are needed to explore possibilities such as optimal sequences and combinations of these therapies.

Questions

1. Which targeted therapeutic agent was not recommended as first-line treatment?
Everolimus.
2. What is the most favorable location for metastasectomy?
The lung.
3. What are two important studies on the combined use of cytoreductive nephrectomy with targeted agents?
The CARMENA and SURTIME studies.

Ethics

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: K.F.N., Concept: K.F.N., Design: K.F.N., Data Collection or Processing: B.Ö., Analysis or Interpretation: B.Ö., Literature Search: B.Ö., Writing: K.F.N..
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 2003;30:843-852.
2. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratifcation of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2530-2540.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-124.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-731.
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-134.
6. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370:1769-1770.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-2281.
8. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1287-1294.
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137-2143.

10. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378:1931-1939.
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256-4265.
12. Ravaud A, Barrios CH, Alekseev B, et al. RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α-2a and bevacizumab as firstline therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2015;26:1378-1384.
13. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferonalfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol 2014;32:752-759.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients withmetastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 2016;17:e4-e5.
15. Zhou L, Liu XD, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene 2016;35:2687-2697.
16. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR):final results from a randomised, openlabel, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:917-927.
17. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phaseII trial. J Clin Oncol 2015;33:1430-1437.
18. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cellcarcinoma (ASPEN): a multicentre, openlabel, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:378-388.
19. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol 2017;35:591-597.
20. Toni K, Choueiri MD, Robert J, Motzer MD. Systemic Therapy for Metastatic Renal Carcinoma. N Engl J Med 2017;376:354-366.
21. Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. Eur Urol 2010;57:317-325.
22. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:2261-2266.
23. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol 2014;15:e549-e561.
24. Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol 2011;185:439-444.
25. Ikushima H, Tokuuye K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1389-1393.
26. Thomas AZ, Adibi M, Borregales LD, et al. Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 2015;25:381-389.
27. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655-1659.
28. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:966-970.
29. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. J Clin Oncol 2016;34:3267-3275.
30. Trinh QD, Sukumar S, Schmitges J, et al. Effect of nodal metastases on cancer-specific mortality after cytoreductive nephrectomy. Ann Surg Oncol 2013;20:2096-2102.
31. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014;66:704-710.
32. You D, Jeong IG, Ahn JH, et al. Te value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. J Urol 2011;185:54-59.
33. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer 2015;113:12-19.
34. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. Te impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011;185:60-66.
35. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014;66:704-710.
36. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of metastatic renal cancer patients treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base Study. J Clin Oncol 2016;34:3267-3275.
37. Petrelli F, Coinu A, Vavassori I, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a systematic review with a meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2016;14:465-447.

Derleme / Review

Bulletin of Urooncology 2018;17:26-32'de yayımlanan İngilizce
makalenin birebir Türkçe versiyonudur.

Renal Kanserlerde Metastaza Yönelik Tedaviler

Metastasis Targeted Therapies in Renal Cell Cancer

Dr. K. Fehmi Narter[1], Dr. Bora Özveren[2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Metastatik renal hücreli kanser (mRCC) henüz kesin ve etkin bir tedavisi olmayan malign bir hastalıktır. Bu hastalar çoğu zaman semptomatiktir ve tam tedavileri zordur. Radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavi bu hastalarda çoğu zaman etkisizdir. Çoklu tedavi yaklaşımları kapsamında sitoredüktif nefrektominin (CN), sistemik tedavilerin (immünoterapi veya hedefe yönelik tedaviler) ve metastazektominin sağkalımı uzatabildiği ve hayat kalitesini geliştirebildiği bir grup hastada gösterilebilmiştir. Özellikle oligometastatik ve iyi performans durumu olan hasta grubunda çoklu tedaviler kapsamında CN, adjuvan/neoadjuvan sistematik hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler, metastazektomiler değişik çalışmalara konu olmaktadır. Renal hücreli kanserin genetik temeli ve moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla orta düzeyde yan etkilere sahip immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi kapsamında çok sayıda alternatif tedaviler gündeme gelmiştir. Metastazektomi de özellikle akciğer ve kemik metastazları için bir grup hastada sağkalıma ve yaşam kalitesinin geliştirilmesine katkı verebilmektedir. Bu derlemede mRCC hastalarında uygulanabilecek tedavi alternatifleri özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Sitoredüktif nefrektomi, immünoterapi, metastazektomi, metastatik renal kanser, hedefe yönelik moleküler tedavi

Abstract

Metastatic renal cell cancer is a malignant disease and its treatment has been not been described clearly yet. These patients are generally symptomatic and resistant to current treatment modalities. Radiotherapy, chemotherapy, and hormonal therapy are not curative in many of these patients. A multimodal approach consisting of cytoreductive nephrectomy, systemic therapy (immunotherapy or targeted molecules), and metastasectomy has been shown to be hopeful in prolonging the survival and improving the quality of life in some of these patients. Patients with oligometastatic disease and good performance status have better results following this multimodal approach. Cytoreductive nephrectomy and adjuvant/neoadjuvant systemic therapies (immunotherapy, targeted therapy) have been investigated for treatment options of metastatic renal cancer patients. After better understanding of the genetic basis and the molecular biology of the renal cell carcinoma, targeted molecular therapies and immunotherapies have emerged as more efficient alternative therapy options with moderate adverse effects. Metastasectomy in some of these patients improves survival and quality of life, especially in those with lung and bone metastases. In this review we will summarize treatment options for metastatic renal cancer patients.

Keywords: Cytoreductive nephrectomy, immunotherapy, metastasectomy, metastatic renal cancer, targeted molecular therapy

Giriş

Renal hücreli kanser (RCC) tüm böbrek kitlelerinin yaklaşık %85'ini oluşturan, böbreğin korteksinde proksimal tubül kaynaklı, çok damarlanma gösteren, makroskopik hematüri, kitle ve yan ağrısından oluşan klasik klinik üçlemesine rağmen yaklaşık yarısı rastlantısal olarak görüntüleme metotları ile saptanan bir kanserdir. Erkeklerde daha sık olarak görülür ve tüm kanserlerin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur. Lokal ileri hastalık oranı %20-25'leri bulmakta, etiyolojisindeki moleküler mekanizmalarla [von Hippel-Lindau, hipoksi uyarılabilir faktör, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)] sağlanan aşırı damarsal yapısı sebebiyle sıklıkla metastatik olabilmektedir. Metastatik hastalığın kemoterapi ve radyoterapiye yeterli yanıt vermemesi sebebiyle genel sağkalım overall survival (OS) değerleri 5 aylık sürelerden, ancak güncel tedavilerin geliştirilip kullanılması ile ortalama 15 aylık sürelere ulaşabilmiştir. Metastaz yerleri sıklıkla akciğer, kemik, uzak lenf düğümleri, karaciğer, beyin başta olmak üzere çok çeşitlilik gösterebilmektedir. Yaklaşık %25-30 RCC'li hastada nefrektomide hastalık organa sınırlı bulunmasına rağmen hastalık metastaz yapmıştır (1). Metastatik RCC (mRCC) oldukça ölümcül bir hastalık olup ortalama iki yıllık genel sağkalım oranı sadece %10-20 ve ortalama 10 aydır (2). Metastatik böbrek kanserinin altında yatan moleküler mekanizmaların net anlaşılması ile geliştirilen hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi sağkalıma kısmen katkı sağlamıştır. Bu tedaviler klasikleşmiş ve kendini ispat etmiş cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavi alternatiflerine

Yaz›flma Adresi/Address for Correspondence: Dr. K. Fehmi Narter, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 415 35 50 E-posta: fehminarter66@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-2057-0142
Geliş Tarihi/Received: 02.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 18.01.2018

göre daha ileri evre hatta metastazlı hastalarda denenme ve kullanılma olanağı bulmuş, bu da sağkalım sürelerindeki kısıtlı artış sürelerinin bu gözle de değerlendirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir. mRCC'de bu güncel tedavilere ilave olarak sitoredüktif nefrektomi (CN) ve metastazektominin yeri de yoğun şekilde araştırılmaktadır. Bu derlemede mRCC'li hastalarda hedefe yönelik tedavi/immünoterapi seçenekleri, CN'nin katkısı ve metastazektomi yöntemleri güncel literatür eşliğinde özetlenecektir.

Hedefe Yönelik Tedaviler/İmmünoterapi

Yan etkileri fazla olan interferon (INF) ve interlökin-2 (IL-2) içeren immünoterapi yerine günümüzde daha az toksik VEGF ve rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) baskılayıcı tedavi ajanlarına yönelinmiştir. Günümüzde adjuvan/neoadjuvan hedefe yönelik tedavi/immünoterapi çalışmalarında kullanımındaki sıralama ve kombinasyonları önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. 2005'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) sorafenib/sunitinib'i ilk tercih ilaçlar olarak onaylaması öncesinde oldukça toksik yüksek doz IL-2 kısmi yanıt oranı biraz daha iyi bildirilse de, yaklaşık %10 hastada uzun süreli remisyonu sağlayabilmiştir. Üstelik hasta seçiminde ideal adaylar iyi performans durumu olan, kemik metastazı olmayan, düşük hacimli hastalığı olan ve öncesinde nefrektomi geçirenler olarak belirlenmiştir. Birincil sıra tedavide sunitinib ve pazopanib VEGF reseptörlerini, platelet-kaynaklı büyüme faktörü reseptörlerini ve diğer tirozin kinazlar gibi çoklu hedefleri olan, oral kullanılabilen ilaçlardır. Sunitinib ve pazopanib birincil kuşak moleküller olarak hem plasebodan hem de INF-alfa'dan daha yüksek yanıt oranına ve uzun progresyonsuz sağkalım progression-free survival (PFS) oranına sahip bulunmuştur ve genel sağkalım (OS) için de 30 ay olarak bildirilmiştir (3,4). Motzer ve ark. (3) mRCC için sunitinib, INF karşılaştırmasında yayınlamışlardır ortalama PFS sunitinib grubunda 11 aya karşılık 5 ay olarak, yanıt oranını ise %31'e karşı %6 olarak bildirmişlerdir. Escudier ve ark. (5) immünoterapi/radyoterapiye yanıt vermeyen hastalarda sorafenib ile plaseboyu kıyaslamışlar ve ortalama PFS'yi 5,5 aya karşı 2,8 ay olarak bildirmişlerdir (5). COMPARZ çalışmasında sunitinib ve pazopanib eşit derecede etkin bulunsa da, yaşam kalitesi ve yan etkiler açısından pazopanib daha avantajlı bulunmuştur (6). Hudes ve ark. (7) kötü prognozlu mRCC hastalarında haftalık verilen temsirolimus ile INF'yi karşılaştırmışlar, temsirolimus grubunda OS daha uzun zarar oranı (HR) 0,73 ve PFS ise 5,5'e karşı 3,1 ay bulunmuştur. Kombine tedavinin tek başına temsirolimusa üstünlüğü gösterilememiştir. Düşük riskli RCC için birinci sıra tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. Metabolik toksik etkiler (hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi) bu sınıfın yan etkileridir. Axitinib ise oral kullanılan bir VEGF inhibitörüdür. Axitinib'i sorafenib ile birinci sıralama için karşılaştıran faz 3 çalışmada, yeterli güvenlik ve etkinlik gösterilmiş, axitinib'in ilk tercih ilaç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (8). Yine birinci sıra tedavide Bevacizumab'ın INF-alfa ile beraber uygulanması sadece INF-alfa kullanılanlara nazaran daha yüksek yanıt oranına ve uzun PFS oranı sağladığı bildirilmiştir (9). VEGF reseptörü (VEGFR) hedefli bir ajan kullanılırken hastalığı ilerleyen hastalarda diğer bir VEGFR hedefli ajan veya mTOR inhibitörüne geçilebilir. Faz 3 çalışma sonuçlarına göre birincil sıra VEGF hedefli tedavi sonrası ikincil sırada everolimus ve axitinib kullanılabilir (10). Everolimus oral kullanılan mTOR baskılayıcıdır, birinci sıra tedavi için önerilmemektedir. Sunitinib/sorafenib kullanırken progresyon gösteren hastalarda plasebo kontrollü randomize çalışmalarda bunun PFS'yi uzattığı faz 3 çalışmalarda gösterilmiştir (11). Zamanla VEGF veya mTOR hedefli tedavilere karşı direnç gelişebilir. VEGF ve mTOR hedefli baskılayıcıların kombine kullanılması direnci geciktirebilir. Bevacizumab ile temsirolimus veya everolismus beraberliği randomize çalışmalarda bevacizumab ve INF-alfa ile karşılaştırılmış, etkinlik artışı görülmez iken, ilaçlara bağımlı toksik etkiler artmıştır (12,13). Randomize faz 2 çalışmasında everolismus ve lenvatinib [ikili VEGFR-fibroblast büyüme faktör reseptör (FGFR) inhibitörü] kombinasyonunun sadece everolismus'a nazaran PFS veya OS'da daha iyi olduğu bildirilmiştir (14). Kombinasyon tedavilerinde başlangıç dozunu her bir ajan için artan toksisite açısından daha düşük tutmak gerekir. Olası direnç mekanizması alternatif non-VEGF yolağında FGFR, MET ve AXL tirozin kinazları içerir (15). Faz 3 çalışmada ilk sıra VEGF hedeflenmiş tedavi sonrası direnç gelişen hastalarda bir VEGF reseptör, MET ve AXL inhibitörü olan cabozantinib alan hastalarda standart everolismus tedavisi alanlara nazaran PFS ve OS uzamıştır (16). İmmünoterapi kapsamında aşılar ve immün kontrol noktası aracılarının baskılayıcıları olarak sitotoksik T-lenfosit antijen 4'ün (CTLA-4), programmed cell death protein-1(PD-1), programmed cell death protein-1 ligandının (PD-L1) hedeflenmesi yeni ufuklar açmaktadır. Nivolumab PD-1'e özgün tam insan monoklonal immünoglobulin G4 antikorudur. Çalışmaların erken sonuçlarına göre bu kontrol noktası inhibitörü, VEGF hedeflenmiş ajanlarla progresyon gösteren hastalarda everolismus alanlara nazaran daha iyi yanıt alınabilmiş ve OS uzamıştır ve düşük yan etki ile hayat kalitesinin geliştirilebilmesi sağlanmıştır (17). Özetleyecek olursak sorafenib ve sunitinib sonrası 5 antianjiojenik ajan pazopanib, axitinib, bevacizumab, cabozantinib ve lenvatinib, ayrıca mTOR inhibitörleri temsirolimus ve everolimus, immün kontrol noktası baskılayıcısı nivolumab FDA onayı almıştır. Tedaviler kişisel faktörler, ilaçların yan etkileri ve eşlik eden diğer bozukluklara göre seçilmelidir (diabetes mellitus'ta mTOR inhibitörleri, otoimmün hastalıklarda ise nivolumab dikkatli kullanılmalıdır). Berrak hücreli olmayan histopatolojideki RCC'de, moleküler özellikleri farklı olsa da tedavileri RCC gibidir. National Comprehensive Cancer Network rehberine göre bunlar nadir olgular olup, sistemik tedavi ile başarı şansları düşüktür. Literatürde özellikle papiller tipte olmak üzere non-RCC'de sunitinib'in everolismusa nazaran PFS'yi daha iyi uzattığı bildirilmiştir (18). Kemoterapiyle sınırlı yanıt doksorubisin ve gemsitabin kombinasyonu şeklinde sarkomatoid tümörlerde, gemsitabin ve platin bazlı ilaçların kombinasyonu ise toplayıcı kanal karsinomlarında alınabilmiştir. Plazma, doku

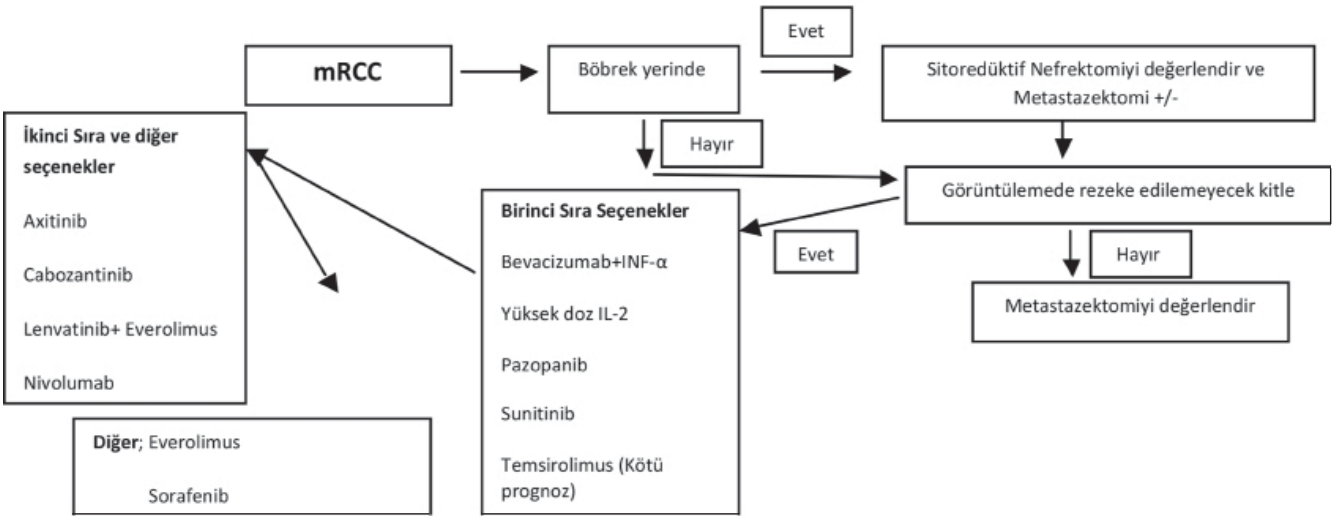
ve tümör kaynaklı çeşitli biyobelirteçler ile hedefe yönelik tedavilerde öngörü ve etkinliklerinin arttırılması üzerinde çalışılmaktadır. mTOR yolağına ait TSC1/2 ve mTOR genleri bu inhibitörlerin etkinliğini öngörmede, tedavi öncesi dönemde yüksek seviyelerde ki PD-L1 ekspresyonu nivolumab tedavisinde öngörüsel bir belirteç olabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. İntratümöral heterojenite bu tip belirteç tespitinde önemli bir sorundur. Randomize faz 2 bir çalışma orta ve zayıf riskli hastalarda cabozantinib standart birincil basamak sunitinib'e üstünlüğü gösterilmiştir (19). Cabozantinib'e dirençte lenvatinib ve everolimus veya nivolumab gibi kombine tedaviler düşünülebilir. Güncel olarak nivolumab ve düşük doz ipilimumab (bir kontrol noktası baskılayıcısı, CTLA-4'ü engeller) ile sunitinib karşılaştırılmaktadır. Şekil 1'de mRCC'de önerilen tedavi karar algoritması özetlenmiştir. RCC radyoterapiye dirençli tümörler olarak bilinse de semptomların palyasyonu için radyoterapi uygulanabilir, özellikle kemik veya beyin metastazında bazı olgularda fayda sağlayabilmektedir. Kötü ve semptomatik kemik lezyonlarında stereotaktik ablatif radyoterapi ve bifosfanat kullanımı ile metastatik lokal kontrolü sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Beyin metastazlarında sistemik tedavi öncesi cerrahi veya stereotaktik radyocerrahi veya tüm beyine radyoterapi diğer alternatif olarak tercih edilebilir. Risk belirleme yöntemleri olarak sıklıkla Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) modeli (LDH, düzeltilmiş kalsiyum, serum hemoglobini, Karnofsky performans durumu ve tanıdan tedaviye başlama anına kadar geçen süre) veya International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) modeli (Heng Criteria) (hemoglobinin düşük olması, kalsiyumun yüksek olması, Karnofsky skorunun ≤%80 olması, sistemik hale gelmesinin bir yıldan kısa olması, nötrofil sayısının yüksekliği ve trombosit sayısının yüksekliği) kullanılır. Hastalığın sistemik veya lokal progresyon zamanındaki farklılıklar medikal-cerrahi tedavinin uygulanmasında karasızlığa yola açar. Metastatik odakların agresif cerrahi rezeksiyonu sadece palyatif değil, uzun dönem remisyon veya kür de sağlayabilir. Bu kriterler metastazektomi ve birincil sıra tedavi seçiminde kullanılabilir. Tablo 1 ve 2'de mRCC'de süren kombinasyon çalışmaları ve bu ajanların etki mekanizmaları özetlenmiştir.

Metastazektomi

Nefrektomi esnasında hastalıksızlığı sağlamak amacıyla, nefrektomi sonrası rekürrens esnasında veya nefrektomiyi takiben yapılan sistemik tedavi sonrası da yapılabilir. Genel performans değerlendirmeleri iyi olan, metastaz volümü veya sayısı az olan (en uygun soliter), tek organla sınırlı (adrenal, akciğer, kemik) metastazlı hastalarda kansere özgü sağkalıma (DSS) olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir. İmmünoterapiye olumlu yanıt tümör yükünün ve ilişkili metastatik hastalığı %20-30 azalttığı PFS veya OS'yi uzattığı bildirilmiştir. Beyin ve kemikte palyasyonu sağlar. Oligometastatik hastalıkta uzun hastalıksızlık dönemleri ve cerrahi tam rezeksiyon yapılabilenler en fazla yarar görenlerdir. Günümüzde metastazektomi ile medikal tedaviyi kıyaslayan randomize bir çalışma yoktur.

Tablo 1. Metastatik renal hücreli kanserde ilk sıra tedavi için devam eden seçilmiş kombinasyon tedavileri (20)

Tedavi	Çalışma
Pembrolizumab-lenvatinib vs everolimus-lenvatinib vs sunitinib	CLEAR
Nivolumab-ipilimumab vs sunitinib	CheckMate 214
Atezolizumab-bevacizumab vs sunitinib	IMmotion151
Avelumab-axitinib vs sunitinib	JAVELIN Renal 101
Pembrolizumab-axitinib vs sunitinib	KEYNOTE-426
Otolog dendritik hücre immünoterapisi-sunitinib vs sunitinib	ADAPT



Şekil 1. Metastatik renal hücreli kanserde önerilen tedavi karar algoritması
mRCC: Metastatik renal hücreli kanser IL-2: İnterlökin-2, INF: İnterferon

Kanıt seviyesinin eksikliğine rağmen metastazektominin seçilmiş olgularda tedaviye katkı sağlayabildiği bildirilmiştir. Geniş ölçekli bir çalışmada mRCC'li hastaların %28'ine metastazektomi yapılmış, yapılan ve yapılmayan hastalarda sağkalım (44,3'e karşı 16,4 ay) olmuştur (21). Kavolius ve ark. (22) 278 hastada ilk tekrarda küratif metastazektomi uyguladığı hastaları, nonküratif cerrahi ve cerrahi dışı tedavi uygulananlarla karşılaştırmışlardır. Beş yıllık OS %44, %14 ve %11 olarak bulunmuştur (22). En iyi sonuçlar tek akciğer (AC) metastazı olan hastalarda saptanmıştır. Olumlu öngörü faktörleri; ilk rekürrenste tek yerde (lokasyon) metastazın olması, metastaz sayısı (≤3 odak) ve küratif tam rezeksiyonunun yapılabilmesi, uzun hastalıksız dönemin olması ve rekürrensin metakron, hastanın performans durumunun iyi olmasıdır. Güncel bir sistematik derleme tam metastazektomi ile tam olmayan veya metastazektomi yapılmayan gruplar karşılaştırılmıştır. DSS ve OS'da belirgin artış raporlanmıştır (ortalama 40,8'e karşı 14,8 ay). HR çalışmada DSS ve OS için organ yerleşimine bağlı olmaksızın tam rezeksiyon ile geliştirilmiştir (23). Sistemik tedavi ve metastazektomi birlikteliği: Çok az bilgi hedefe yönelik tedavi ile metastazektomi birlikteliği konusunda mevcuttur. İmmünoterapi çağında ilaçların çeşitliliği ve başlanma zamanı konusundaki heterojenlik ciddi analiz sıkıntılarına yol açmaktadır. Karam ve ark. (24) 22 hastada metastazektomiyi değerlendirmişler, öncesinde en az bir seans yalancı neoadjuvan tedavi olarak hedefe yönelik tedavi uygulamışlardır. Görünür tüm kitleler çıkarılmış, %50 hasta hastalıksız, diğer 11 hastada (%50) postop hedeflenmiş tedavi ihtiyacı olmamadan sağ kalmıştır. Bu çalışmada hedefe yönelik ajanlar ve metastazektomi iyi seçilmiş hastalarda uzun dönem tümörsüz bir sağkalım sağladığı gösterilmiştir (24). Risk sınıflamasındaki sağkalım belirteçleri CN gibi metastaz cerrahisi öncesinde de kullanılabilir. İyi risk grubu hastalar metastazektomiye daha uygundur. Değişik çalışmalarda rezeksiyon yapılabilirliği, hastalıksız dönem, metastaz sayısı, plöral infiltrasyon, primer RCC ile pulmoner metastazın senkron mevcudiyetini, metastazın 3 cm'den büyük olması, histolojik olarak kanıtlanmış mediastinel ve/veya hiler lenf nodu önemli bulunmuştur. Seçilmiş olgularda AC'deki tek metastazda kama rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi uygulanabilir. Kemik metastazı daha kötü sağkalımla ilişkilidir. Kemik metastazları belirgin kemik ağrıları, nörolojik kayıplı spinal kord basıları, patolojik kırıklar ve/veya hiperkalsemi morbiditesi ile ilişkili bulunmuştur (hedefe yönelik tedavilerin kemiğe yetersiz etkisi). Bu olgularda küretaj ve sementleme ve/veya internal fiksasyon, tam rezeksiyon ve kapalı çivileme operasyonları yapılabilir. En sık kemik metastazları femur, humerus ve pelviste saptanmıştır. Bu hastalara operasyon sonrası metastaz yeriner radyoterapi de uygulanabilir. Palyatif ağrı rahatlamasına ek olarak patolojik kırıkların veya spinal kord basısının önlenmesi amacıyla tek kemik metastazlarında cerrahi önerilebilir. Yaygın hastalığın olumsuz bir göstergesi olarak literatürde karaciğer (KC) rezeksiyonuna daha az rastlanılmaktadır. Boyutu 0,5 cm altıda, soliter metastaz sağkalımı önemli oranda etkilemez. Senkron metastazlı hastalar cerrahiden daha az fayda görmüşlerdir. Retroperitoneal rekürrens patolojik olarak kanıtlanmış ipsilateral yumuşak doku/psoas, ipsilateral lenf nodu ve ipsilateral adrenal tutulumunu kapsar. DSS de RPR'nin lokasyonu (renal fossa/yumuşak doku, lenf nodu ve adrenal doku) arasında fark saptanmamıştır. Kanıt düzeyi yetersiz de olsa seçilmiş hastalarda RPR'nin agresif rezeksiyonu olası küratif olabilir. Beyin metastazı olanlarda prognoz kötü olup, ortalama sağkalım 4-11 ay olup, 5 yıllık sağkalım %12'dir. Yaklaşım genelde palyatifdir. Merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonları asemptomatik olabilmesine rağmen, zamanla fonksiyon kaybına, ödemle baş ağrısına, nöbete duysal veya motor kayıplara sebep olabilir. Tedavide tüm beyin/konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi (STRS) veya cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Seçilmiş hastalarda radyocerrahi veya cerrahi rezeksiyon sağkalımı geliştirir. Ikushima ve ark. (25) beyin metastazektomi ve takiben konvansiyonel radyoterapiyi STRS ve sadece konvansiyonel radyoterapi ile kıyaslamışlar ortalama sağkalımı sırasıyla 18, 25 ve 4 ay olarak bildirmişlerdir (25). Başlangıçtaki tümör sayısı MSS rekürrensinde bağımsız bir öngörü faktörü olarak belirlenmiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin beyin metastazlarında progresyon veya remisyonu ile ilgili henüz kesin bir tanımlama yapılamamıştır. Sağkalımdaki bu düşük cevap oranları kısmen hedefe yönelik tedavi ajanlarının kan-beyin bariyerini geçme yeteneğinin yetersizliğine bağlıdır. Tiroid ve pankreatik metastazların %31 ile eş zamanlı insidansı yüksektir. Bu yüzden biri saptanınca diğer organa da metastaz olup olmadığı araştırılmalıdır. Tablo 3'te mRCC'de başlıca organ metastazları gösterilmiştir. Özetlersek kişileştirilmiş bir tedavinin parçası olarak iyi seçilmiş olgularda metastazektomi sağkalımı geliştirdiği gibi, tek başına medikal tedavi ile yanıt alınamayan olgularda da önerilebilir. İzole cerrahi olarak çıkarılabilecek olgularda hastalık tekrar aralıklarının uzun olduğu ve genel performans durumu iyi olan hastalar metastazektomiden en çok fayda gören grubu oluşturduğu bilinmelidir.

Tablo 2. Metastatik renal hücreli kanserde kullanılan hedefe yönelik ajanlar ve etki mekanizmaları

Hedefe yönelik ajan	Etki yolağındaki inhibisyon
Bevacizumab	VEGF
Axitinib	VEGFR, PDGFR
Pazopanib	VEGFR, PDGFR
Sunitinib	VEGFR, PDGFR
Sorafenib	VEGFR, PDGFR
Cabozantinib	c-MET, AXL, VEGFR
Lenvatinib	FGFR, VEGFR
Everolimus	mTOR
Temsirolimus	mTOR
Nivolumab	PD-1 PD-L1

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü, VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü, PDGFR: Trombosit türevi büyüme faktörü reseptörleri, mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi, PD-1: Programmed cell death protein-1, PD-L1: Programmed cell death protein-1 ligand

Tablo 3. Metastatik renal hücreli kanserde metastaz yerleşimleri ve sıklığı (26)			
Organ	İnsidans (%)	5 yıl genel sağkalım (%)	İyi metastazektomi özellikleri
Akciğer	45-75	36-50	Tam metastazektomi AC metastazı (<7) Negatif lenf nodu RFS 23 aydan uzun Negatif mediasten lenf nodu Lenf nodları varsa rezeksiyonu
Kemik	15-34	35	Soliter metastaz Eğer çoklu ise sadece kemik
Karaciğer	20	18-43	ECOG 0 Nefrektomide pN0 Nefrektomide Furhman 1, 2 Tanıda metakron metastaz Soliter KC metastazı Ekstrahepatik tutulumun olmaması
Retroperiton	3	18-52	Soliter rekürrens Nefrektomide pN0 Rekürrensin boyutu (cm)
Beyin	17	12	ECOG 0 Yaş <60 Soliter lezyon
Pankreas	≤1	72	Soliter metastaz Ekstrapankreatik yayılımın olmaması Semptom olmaması
Tiroid	≤1	51	Soliter tiroid metastazı Yaş <70 Karşı böbrekte metastaz olmaması
KC: Karaciğer, ECOG: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu, AC: Akciğer, RFS: Nükssüz sağkalım oranı			

Sitoredüktif Nefrektomi

mRCC'de cerrahinin önemli bir rolü vardır. mRCC'de primer renal tümörün alınması sitoredüktif cerrahidir. İki randomize (The Southwest Oncology Group; SWOG ve The European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC çalışmaları) faz 3 çalışmada CN'nin sağkalım avantajı önceden INF-alfa alan ve cerrahi yapılmayanlara göre istatiksel anlamlı olduğu gösterilmiştir (11,1 aya karşı 8,1 ay; 17,0 aya karşı 7,0 ay) (27,28). Geniş veri tabanı taramalı retrospektif verilere göre VEGF hedefli veya mTOR inhibitörü alanlarda CN'nin cerrahi yapılmayan gruba nazaran daha uzun sağkalım sağladığı bildirilmiştir (17,1 aya karşı 7,7 ay) (29). İyi performans durumundaki ve sistemik hastalık yükü düşük olan hastalar CN'ye ideal adaydır. Cerrahi sonrası INF başlama süresi 19 ortalama gündür. CN sonrası OS gelişmesindeki sebep henüz tam anlaşılamamıştır. Primer tümör immün hücreler ve antikorların tecridini sağlar. RCC'nin tedavisinde immün mekanizmaların önemi primer tümörün çıkarılması sonrası metastazların spontan regresyonu fikrine dayanır. Nefrektomi etkinliğini artırarak metastazlarda etkisine sebep olur. RCC, VEGF, platelet-kökenli büyüme faktörü, FGF ve transforme edici büyüme faktörü beta salınmasını sağlar. Primer tümörün çıkartılması bu büyüme hormonlarının dolaşımını engeller ve metastatik alanda anjiogenez inhibe olur. İmmünomodülasyonun mRCC'de ki etkisi konusundaki çalışmalarda INF alfa-2b'ye ve IL-2'ye toplam %15'i geçmeyen yanıtının olduğu bilinmektedir. CN gündeme gelmiş ve bu sayede total tümör yükü azaltıldığı gibi palyatif semptomatik bir katkısı da sağlanmıştır (hematüri, ağrı, paraneoplastik semptomlar-anemi, hiperkalsüri). Bu palyatif iyileşme sistemik tedavilere toleransı da arttırır. Ancak CN'nin zorlu olgularda perioperatif morbidite ve mortalitesini de göz önüne almak gerekir. CN'nin fayda sağladığını belirten yayınlar gibi aksini ileri süren yayınlarda mevcuttur. Primer nefrektomi yapılanların daha iyi sonuç verdiği fikri ve immünoterapi tedavilerine metastazların primer tümöre nazaran daha iyi yanıt verdiği görüşleri ileri sürülmüştür. SWOG ve EORTC çalışmaları CN'nin mRCC'de faydalı olduğunu gösterse de hangi hastanın fayda göreceği henüz net bilinmemektedir. CN'den fayda görecek hastaların bazı özellikleri tanımlamışlardır; tümör yükünün en az %75'inin çıkarılması, MSS kemik veya KC metastazının olmaması, yeterli pulmoner ve kardiyak fonksiyon, Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu performans durumunun 0/1 olması ve baskın berrak hücre histolojisidir. Bunun dışında literatürde kötü prognozun rejiyonel lenf nodu tutulumu, yaşamsal semptomlar, kemik ya da AC yerine metastazın çoklu veya tekli olması, sarkomatoid özelliğinin olması, tiroid uyarıcı hormon seviyesinin 2 mIU/L'den çok olmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Başka çalışmalarda sağkalım için prognostik faktörler belirlemişlerdir; serum albumin seviyesinin düşük olması, serum LDH düzeyinin yüksek olması, klinik evre T3/T4 tümör, metastatik semptomların olması, KC metastazının varlığı, kan transfüzyonu, en az 1 cm'lik retroperitoneal veya supradiyafragmatik lenf nodu varlığı, ≥60 yaş, Afriko-Amerikan ırk, tümör derecesinin 3/4 olması, primer tümör boyutunun >7 cm olması, sarkomatoid

histopatoloji, viseral ve uzak nodu metastazının ikisinin de olması, nötrofilin lenfosite oranını (NLR) 4'ün altı ve üstü ve performans durumunun iyi olmasıdır. Sarkopeninin (beslenme durumu), vücut kitle indeksi düşüklüğü, preop albuminin düşüklüğü, hemoglobin preop düşüklüğü (3,5 g/dL altında) kötü prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. CN ve sonrası immünoterapi alan hastalarda immünoterapiye yanıt oranları sadece AC metastazında %44, kemikte %22, çoklu lokasyonlarda ise %14 bulunmuştur. Uzak metastaz sayı ve yeri kansere özgü sağkalımda önemli bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu sağkalımda lokalize hastalığa göre olumsuz bir prognostik faktördür. Lenf nodu pozitif hastalarda immünoterapinin sağkalıma katkısı saptanmamıştır. Trinh ve ark. (30) Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar data bankasından CN yapılan 1415 hastayı incelemişler 619 hastada lenf nodu pozitif bulmuşlardır. Ortanca kansere özgü sağkalım lenf nodu tutulumunda 7 ay, bir yıllık genel sağkalım ise lenf nodu tutulumunda %40,2'ye karşı olmayanlarda %65,8 olarak bildirilmiştir. Bu oran beş yıllık genel sağkalımda %11,5'e karşı %24,8 olarak saptanmış, her bir ilave lenf nodu tutulumunun kansere özgü mortaliteyi %5,1 ve genel mortaliteyi ise %5,6 oranında arttırdığı bildirilmiştir. CN açık veya laparoskopik yapılabilir genel eğilim laparoskopik olanların hastane kalış sürelerinin kısa olması ve immünoterapiye daha çabuk başlanabilmesidir. Asenkron bilateral böbrek tümörü sebebiyle metastatik hastalıkta parsiyel nefrektomi uygulanabilir. Tümör boyutlarına bağlı olarak komplikasyon oranları yüksek olabilir. Çok iyi seçilmiş olgularda nefron koruyucu cerrahi radikal nefrektomi ile karşılaştırıldığında CN kapsamında düşünülebilir. Komplikasyonlar sistemik tedaviye geçişi geciktirebilir. >75 yaş, düşük performans skalası ve yüksek komorbiditeler iki veya daha çok metastazı olanlarda artmış komplikasyon oranı bildirilmiştir. Mortalite oranı ve hastanenin tecrübesi ile komplikasyon oranı ilişkili bulunmuştur. CN komplikasyon oranları literatürde değişkendir ama mortalite ve morbidite oranları lokalize hastalıkta yapılan radikal nefrektomiye nazaran daha çoktur. Halen CN'nin sistemik tedavi ile kombinasyonu gündemde olup, immünoterapinin (INF, IL-2) yerini hedefe yönelik tedaviler almıştır. PFS avantajı sunitinib öncesi nefrektomi uygulanan grupta, nefrektomisiz gruba nazaran 11 aya karşı 6 ay olmuştur (3). IMDC cerrahi için seçilen iyi hasta seçimindeki yanlılığa rağmen, hedefe yönelik tedaviler çağında CN'nin genel sağkalım sonuçları açısından yararını belirtmiştir (31). Buna göre kötü prognozlu ve sağkalım beklentisi 12 aydan çok olmayan hastalar cerrahiden fayda sağlamamışlardır. Kombine tedavilerde CN sonrası immünoterapi çalışmaları daha eski olmasına rağmen, hedefe yönelik tedavi öncesi CN ile ilgili çalışmalar yeni gündeme gelmiştir. CN yeri halen kanıta dayalı tıp açısından yeri tartışmalıdır. You ve ark. (32) 45 hastaya CN sonrası sunitinib veya sorafenib, 33 hastaya ise sadece sistemik tedavi uygulamışlardır. CN olan veya olmayan grupta PFS ve OS açısından istatistiksel fark saptamamıştır. Gore ve ark. (33) ise sunitinib kullanımı öncesi CN uygulanan hastalarda PFS'yi 12 aya karşı 6,5 ay olarak anlamlı bildirilmiştir. Choueiri ve ark. (34) hedefe yönelik tedavi alan hastalarda CN etkisini değerlendirmişlerdir. Bir grup CN'yi takiben sunitinib, sorafenib, bevacizumab kullanırken, diğerleri sadece sistemik tedavi verilmiştir. CN grubunda HR OS için 0,68 (p=0,04) ve toplam yanıt oranı %26,3'e karşı %11,5 bulunmuştur. Heng ve ark. (35) hastalara sistemik tedavi öncesi CN uygulamışlar, bir kısmına ise hedefe yönelik tedavi vermişlerdir. CN uygulanan grubun OS değerleri 20,6 aya karşı 9,5 ay olarak anlamlı bulunmuştur. Hanna ve ark. (36) National Cancer Data Base'de ki 5374 hastada CN + hedefe yönelik tedavi, 10016 hastada ise sadece hedefe yönelik tedaviyi incelemişlerdir. CN grubunda ölüm riski daha düşük bulunmuştur (HR, 0,45). Genç yaş, tecrübeli merkezde tedavi, düşük tümör evresi, klinik olarak negatif lenf nodları CN ile iyi prognostik faktör olarak ilişkili bulunmuştur. Petrelli ve ark. (37) meta-analizde OS açısından CN veya hedefe yönelik tedavi sonuçlarını incelemişler ve ölüm riskini CN için (HR 0,46; p<0,01) bulmuşlardır. The Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA) çalışmasında mRCC hastaları randomize olarak sunitinib kullanılanlar ve CN sonrası sunitinib kullanılanlarla kıyaslanmıştır. CARMENA çalışması yetersiz olmama çalışması olup, CN faydalarını tahmin etmemize sonlanınca yarayacaktır. Bu çalışmanın sonucu bize hedefe yönelik tedaviler çağında CN'nin yerini gösterecektir. Diğer önemli bir araştırma EORTC'nin the çalışmasıdır Metastatik Böbrek Kanseri ile Tedavideki Sunitinib Malat Sonrası Acil Cerrahi veya Cerrahi (SURTIME) bunda nefrektomi + sunitinib, sunitinib + nefrektomi kolları kıyaslamaktadır. SURTIME çalışmasında ise CN'nin gerçek değerini analiz etmek daha zor olacaktır.

Sonuç

mRCC kompleks bir hastalık olup, prognozuda oldukça kötüdür. CN, neoadjuvan/adjuvan sistemik immünoterapi/hedefe yönelik tedavi ve gerektiğinde metastazektomi bugün için birbirini tamamlayan hastanın sağkalımını kısmen uzatan yöntemlerdir. Bunların sıralaması, kombinasyonları gibi olasılıklar hakkında geniş ve randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sorular

1. Hangi hedefe yönelik tedavi ajanı birinci sırada önerilmemiştir?
Everolimus.
2. Metastazektomi için en uygun lokasyon neresidir?
Akciğerler.
3. Sitoredüktif nefrektominin hedefe yönelik ajanlarıyla kombine kullanımı ile ilgili iki önemli çalışma hangileridir?
CARMENA ve SURTIME çalışmaları.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.F.N., Konsept: K.F.N., Dizayn:

K.F.N., Veri Toplama veya İşleme: B.Ö., Analiz veya Yorumlama: B.Ö., Literatür Arama: B.Ö., Yazan: K.F.N.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 2003;30:843-852.
2. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratifcation of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2530-2540.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-124.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-731.
5. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-134.
6. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014;370:1769-1770.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-2281.
8. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1287-1294.
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137-2143.
10. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378:1931-1939.
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256-4265.
12. Ravaud A, Barrios CH, Alekseev B, et al. RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α-2a and bevacizumab as firstline therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2015;26:1378-1384.
13. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferonalfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol 2014;32:752-759.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients withmetastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 2016;17:e4-e5.
15. Zhou L, Liu XD, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene 2016;35:2687-2697.
16. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR):final results from a randomised, openlabel, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:917-927.
17. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phaseII trial. J Clin Oncol 2015;33:1430-1437.
18. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cellcarcinoma (ASPEN): a multicentre, openlabel, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:378-388.
19. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol 2017;35:591-597.
20. Toni K, Choueiri MD, Robert J, Motzer MD. Systemic Therapy for Metastatic Renal Carcinoma. N Engl J Med 2017;376:354-366.
21. Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. Eur Urol 2010;57:317-325.
22. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:2261-2266.
23. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol 2014;15:e549-e561.
24. Karam JA, Rini BI, Varella L, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol 2011;185:439-444.
25. Ikushima H, Tokuuye K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1389-1393.
26. Thomas AZ, Adibi M, Borregales LD, et al. Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 2015;25:381-389.
27. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655-1659.
28. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:966-970.
29. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. J Clin Oncol 2016;34:3267-3275.
30. Trinh QD, Sukumar S, Schmitges J, et al. Effect of nodal metastases on cancer-specific mortality after cytoreductive nephrectomy. Ann Surg Oncol 2013;20:2096-2102.
31. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014;66:704-710.
32. You D, Jeong IG, Ahn JH, et al. Te value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. J Urol 2011;185:54-59.
33. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer 2015;113:12-19.
34. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. Te impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic

renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011;185:60-66.

35. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014;66:704-710.
36. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of metastatic renal cancer patients treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base Study. J Clin Oncol 2016;34:3267-3275.
37. Petrelli F, Coinu A, Vavassori I, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a systematic review with a meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2016;14:465-447.

Case Report

DOI: 10.4274/uob.915

Bulletin of Urooncology 2018;17:33-35

A Rare Side Effect of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy: Reactive Arthritis

Bahattin Kızılgök MD[1], Volkan İzol MD[1], Eren Erken MD[2], Mustafa Zühtü Tansuğ MD[1]

[1]Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Urology, Adana, Turkey

[2]Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Division of Rheumatology, Adana, Turkey

Abstract

Approximately 70-80% of bladder cancers are superficial tumors and not muscle invasive. Complete transurethral resection of the bladder tumour (TUR-BT) is the standard approach to these patients. Intravesical treatments such as adriamycin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-c and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) may be performed after TUR-BT in order to prevent further recurrence or progression. BCG is generally used in high-risk patients and causes local or systemic side effects in less than 5% of patients. Osteoarticular side effects are very rare and usually manifest as joint pain and arthritis (%0.5-1). In this case report, we present the management of reactive arthritis in a patient treated with intravesical BCG for bladder cancer.

Keywords: Intravesical Bacillus Calmette-Guérin, bladder cancer, reactive arthritis

Introduction

Bladder cancer is the seventh most common cancer in males worldwide, and eleventh most common when both genders are considered. It is 3-4 times more common in men than in women, especially after 60 years of age. Histopathologically, more than 90% of bladder cancers are transitional cell carcinomas and 70-80% are muscle non-invasive. Approximately 70% of non-invasive bladder cancers are Ta tumors, 20% are T1 tumors, and 10% are carcinoma in situ (1). The treatment approach in these cases is complete transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT). A well-performed TUR-BT allows correct staging and administration of intravesical treatment, which can prevent recurrence or progression (2,3,4). These intravesical treatments include adriamycin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-c, and Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

BCG is obtained from an attenuated strain of Mycobacterium bovis (5). Intravesical BCG application, performed since 1976, is believed to have an antitumor effect (5,6,7). Severe local or systemic side effects related to BCG occur in less than 5% of patients. Local side effects include cystitis findings, hematuria, granulomatous prostatitis, and epididymuritis. Systemic side effects may manifest as fever, allergic reaction, sepsis, arthralgia, or arthritis (8,9). Of these adverse systemic effects, osteoarticular involvement is rare, occurring in 1-5% of cases. Osteoarticular side effects usually manifest clinically with joint pain and arthritis (0.5-1%) (10,11). In this case report, we present a patient who developed reactive arthritis after undergoing TUR-BT for non-muscle-invasive bladder cancer and intravesical BCG treatment.

Case Report

Ultrasound examination in a 43-year-old male patient with hematuria revealed a pelvic mass approximately 3 cm in diameter. In cystoscopy, a papillary formation about 3 cm in size was observed on the left sidewall and was resected. Following TUR-BT, T1G3 was identified in histopathological examination and intravesicular BCG therapy was planned. The first instillation was done on postoperative day 18. After the fifth instillation, the patient developed complaints of fever (38.2 °C), fatigue, and pain, redness, and tenderness in his right big toe. The following day he developed pain in the right knee and shoulder joints and was readmitted to the hospital. After consultation with the rheumatology department, laboratory analysis of complete blood count, acute phase reactants, complete urinalysis, urine culture, and serological markers was requested. Complete blood count revealed leukocytosis (white blood cell count: $14.2x10^3$/μL), acute phase reactants were elevated (C-reactive protein: 15.7 mg/dL), and erythrocyte sedimentation rate was 18 mm/L. Urinalysis and urine culture were normal. Serologic examination was negative for rheumatoid factor negative and positive for human leukocyte antigen (HLA)-B27. Anteroposterior X-rays of the right foot and knee were taken. X-ray to investigate the cause of swelling in the knee revealed no evidence other than edema in the soft tissue (Figure 1). The orthopedics and traumatology

Address for Correspondence: Bahattin Kızılgök MD, Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Urology, Adana, Turkey
E-mail: bahattinkizilgok@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-7732-1545
Received: 15.09.2017 Accepted: 04.10.2017

department was consulted and magnetic resonance imaging (MRI) of the right knee joint was requested. MRI of the right knee joint revealed fluid accumulation around the medial and collateral ligaments. Samples of the fluid were obtained under sterile conditions. On microscopic examination, 10-12 leukocytes were observed in each field. Cultures of the fluid were negative. Therefore, a diagnosis of septic arthritis was excluded.

Reactive arthritis secondary to intravesical BCG treatment was suspected due to fever, oligoarthritis, and HLA-B27 positivity. The patient was treated with prednisolone (32 mg/day for 7 days, followed by 24 mg/day), betamethasone (once a week), and diclofenac sodium. Steroid therapy was tapered and discontinued after 3 months, and the patient's complaints resolved completely (Figure 2).

The patient provided informed consent for his case to be presented in this report.

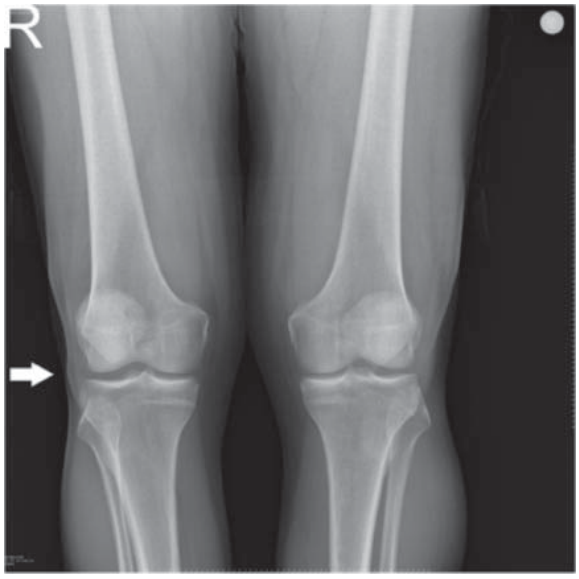


Figure 1. Soft tissue edema in the patient's right knee

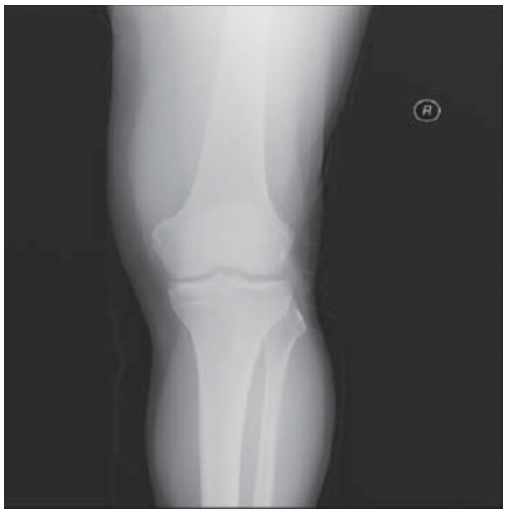


Figure 2. The knee appears normal after treatment

Discussion

Osteoarticular side effects rarely develop due to intravesical BCG therapy. In a 2006 review, Tinazzi et al. (6) screened 48 articles and classified 61 autoimmune complications developed after intravesical BCG treatment. They reported that 64% of the patients developed joint pain and arthritis, 24% had Reiter's syndrome, 4% had arthritis and fever, 2% had psoriatic arthritis, and 2% had Sjogren's syndrome.

Reactive arthritis secondary to intravesical BCG treatment is usually seen in the fifth and sixth decades. It typically occurs after the fourth or fifth instillation. Onset occurred after the fifth instillation in our case. It is characterized by asymmetric oligoarticular involvement. The most commonly involved joints are the knee, wrist, and ankle. In addition to arthritis, patients may exhibit dactylitis, urethritis, and uveitis (7,12,13,14). Elevated acute phase reactants, inflammatory response in the synovial fluid, and negative mycobacterial cultures of synovial fluid are expected findings of laboratory studies. Other findings should raise suspicion of septic arthritis. Blood and urine analyses negative for infection support a diagnosis of reactive arthritis (7,9,11). We suspected reactive arthritis in our case due to the asymmetric articular involvement as well as the patient's high acute phase reactants levels and our findings of 10-12 leukocytes/field and negative cultures of fluid obtained from the knee.

The mechanism by which reactive arthritis develops secondary to intravesical BCG therapy is not yet clear. In a case report published in 2002, Pardalidis et al. (15) claimed that mycobacterial heat shock protein 65 shared similar homology to human cartilage tissue, and suggested that this may cause cross-reaction and increase cytokine production. The increase in cytokine release activates CD8+ T cells, and cellular immunity may lead to tissue damage (15). This autoimmune response is more common after intravesical BCG treatment in individuals who are positive for HLA-B27 and B7 (6). About 60% of patients are HLA-B27 positive, as was our patient.

Reactive arthritis secondary to intravesical BCG therapy resolves with treatment in most cases. The condition may become chronic in small proportion of patients, but they can be treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids either alone or in combination, and if necessary, immunosuppressive treatments such as methotrexate can be used (6,7).

Antituberculous therapy may also be needed in some patients who do not respond to treatment (7). The condition resolved in our patient after a successful three months of treatment with combined corticosteroid and NSAID.

Reactive arthritis is a rare side effect of intravesical BCG therapy. Despite the low incidence of osteoarticular side effects, it should be remembered that such reactions are more likely to occur in HLA-B27 and HLA-B7 positive patients.

In the event of osteoarticular side effects, the patient should be evaluated in collaboration with relevant departments, particularly rheumatology, to determine whether the clinical presentation is inflammatory in nature, to rule out septic arthritis, and to initiate treatment as early as possible.

Ethics

Informed Consent: It was taken.
Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: V.İ., Concept: B.K., V.İ., Design: B.K., Data Collection or Processing: B.K., Analysis or Interpretation: M.Z.T., E.E., Literature Search: B.K., Writing: B.K.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegal RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012. Ca Cancer J Clın 2015;65:87-108.
2. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, et al. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:3182-3187.
3. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. BJU Int 2004;93:60-63.
4. Iori F, Di Seri M, De Nunzio C, et al. Long-term maintenance bacille Calmette-Guérin therapy in high-grade superficial bladder cancer. Urology 2002;59:414-418.
5. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-183.
6. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis follow-ing BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. Rheumatol Int 2006;26:481-488.
7. Macía Villa C, Sifuentes Giraldo W, Boteanu A, et al. Reactive Arthritis After the Intravesical Instillation of BCG. Reumatol Clin 2012;8:284-286.
8. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology 2018.
9. Clavel G, Grados F, Lefauveau P, Fardellone P. Osteoarticular side effects of BCG therapy. Joint Bone Spine 2006;73:24-28. Epub 2005 Mar 24.
10. Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, Whitmore Jr WF. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. Cancer 1987;60:326-333.
11. Henares P, Barbadillo C, Cruz M. Artritis reactiva secundaria a inmunoterapia intravesical con bacilo. Semergen 2006;32:176-178.
12. Manzini CU, Bernini L, Elkhaldi N, et al. actilitis and oligoarthritis after BCG immunotherapy in a patient affected by bladder cancer. Reumatismo 2006;58:230-232.
13. Chevrel G, Zech C, Miossec P. Severe uveitis followed by reactive arthritis afterbacillus Calmette-Guérin therapy. J Rheumatol 1999;26:1011.
14. Belmatoug N, Levy-Djebbour S, Appelboom T, et al. Polyarthritis in 4 patients treated with intravesical BCG-therapy for carcinoma of the bladder. Rev Rhum Ed Fr 1993;60:162-166.
15. Pardalidis NP, Papatsoris AG, Kosmaoglou EV, Georganas C. Two cases of acute polyarthritis secondary to intravesicalBCGadjuvant therapy for superficial bladder cancer. Clin Rheumatol 2002;21:536-537.

Olgu Sunumu / Case Report

Bulletin of Urooncology 2018;17:33-35'te yayımlanan İngilizce makalenin birebir Türkçe versiyonudur.

İntravezikal Bacillus Calmette-Guérin Tedavisinin Nadir Görülen Yan Etkisi: Reaktif Artrit

A Rare Side Effect of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy: Reactive Arthritis

Dr. Bahattin Kızılgök[1], Dr. Volkan İzol[1], Dr. Eren Erken[2], Dr. Mustafa Zühtü Tansuğ[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Mesane kanserlerinin yaklaşık %70-80'ini yüzeyel tümörler oluşturur. Bu hastalarda yaklaşım, tümörün tamamen transüretral rezeksiyonudur (TUR-M). İyi yapılmış bir TUR-M ve sonrasında uygulanacak intravezikal tedaviler ile daha sonraki nüks veya progresyon önlenebilecektir. Bu intravezikal tedaviler adriamisin, doksorubisin, epirubisin, mitomisin-c ve Bacillus Calmette-Guérin (BCG) olarak sıralanabilmektedir. BCG'ye bağlı lokal veya sistemik ciddi yan etkiler hastaların %5'inden azında görülmektedir. Sistemik yan etkiler içerisinde oldukça nadir izlenen osteoartiküler yan etkiler ise %1-5 oranında görülmektedir. Osteoartiküler yan etkiler genellikle eklem ağrısı ve artrit ile klinik vermektedir (%0,5-1). Bu olgu sunumunda mesane kanseri nedeniyle intravezikal BCG tedavisi verilen hastada gelişen reaktif artritin yönetimini sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: İntravezikal Bacillus Calmette-Guérin, mesane kanseri, reaktif artrit

Abstract

Approximately 70-80% of bladder cancers are superficial tumors and not muscle invasive. Complete transurethral resection of the bladder tumour (TUR-BT) is the standard approach to these patients. Intravesical treatments such as adriamycin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin-c and bacillus Calmette-Guérin (BCG) may be performed after TUR-BT in order to prevent further recurrence or progression. BCG is generally used in high-risk patients and causes local or systemic side effects in less than 5% of patients. Osteoarticular side effects are very rare and usually manifest as joint pain and arthritis (%0.5-1). In this case report, we present the management of reactive arthritis in a patient treated with intravesical BCG for bladder cancer.

Keywords: Intravesical Bacillus Calmette-Guérin, bladder cancer, reactive arthritis

Giriş

Mesane kanseri tüm dünyada erkek popülasyonda en sık görülen yedinci, her iki cinsiyet göz önüne alındığında en sık görülen on birinci kanserdir. Özellikle altmış yaşından sonra olmak üzere, erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha sık görülmektedir. Histopatolojik olarak %90'ından fazlası transizyonel hücreli karsinom olup ortalama %70-80'ini kasa invaze olmayan mesane kanserleri oluşturur. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i Ta, %20'si T1 lezyon ve %10'u karsinoma in situdur (1). Bu hastalarda yaklaşım, tümörün tamamen transüretral rezeksiyonudur (TUR-M). İyi yapılmış bir TUR-M ile doğru evreleme yapılabilecek ve uygulanacak intravezikal tedaviler ile daha sonraki nüks veya progresyon önlenebilecektir (2,3,4). Bu intravezikal tedaviler adriamisin, doksorubisin, epirubisin, mitomisin-c ve Bacillus Calmette-Guérin (BCG) olarak sıralanabilmektedir.

BCG zayıflatılmış Mycobacterium bovis suşundan elde edilmektedir (5). 1976 yılından bu yana yapılan intravezikal BCG uygulaması ile antitümör etkinlik sağlanıldığı düşünülmektedir (5,6,7). BCG' ye bağlı lokal veya genel ciddi yan etkiler hastaların %5'inden azında görülmektedir. Lokal yan etkiler sistitizm bulguları, hematüri, granülomatöz prostatit ve epididimiorşit olup; sistemik yan etkiler ise ateş, alerjik reaksiyonlar, sepsis, artralji veya artrit olarak sınıflandırılabilir (8,9). Sistemik yan etkiler içerisinde oldukça nadir izlenen osteoartiküler yan etkiler ise %1-5 oranında görülmektedir. Osteoartiküler yan etkiler genellikle eklem ağrısı ve artrit ile

Yaz›flma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bahattin Kızılgök, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
E-posta: bahattinkizilgok@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-7732-1545
Geliş Tarihi/Received: 15.09.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 04.10.2017

klinik vermektedir (%0,5-1) (10,11). Biz bu olgu sunumumuzda kasa invaziv olmayan mesane kanseri nedeniyle TUR-M yapılan ve sonrasında intravezikal BCG tedavisi uygulanırken reaktif artrit gelişen olgumuzu sunduk.

Olgu Sunumu

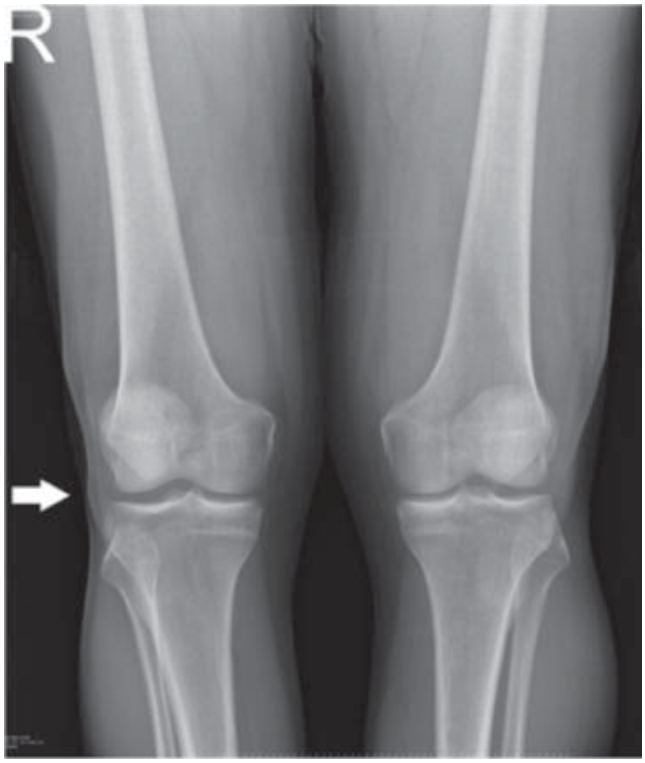
Kırk üç yaşında erkek hastaya hematüri nedeniyle yapılan ultrasonografide mesanede yaklaşık 3 santimetrelik kitle saptandı. Bunun üzerine yapılan sistoskopide sol yan duvarda yaklaşık 3 santimetrelik papiller oluşum izlendi ve rezeke edildi. TUR-M sonrası histopatolojik incelemede T1G3 mesane kanseri saptanması üzerine intravezikal BCG tedavisi planlandı. Postoperatif 18. günde ilk instilasyonu yapılan hastanın beşinci instilasyonundan sonra ateş (38,2), halsizlik, sağ ayak başparmağında ağrı, kızarıklık ve hassasiyet gibi şikayetleri gelişti. Bir gün sonra sağ diz ekleminde ve sağ omuz ekleminde ağrıları olan hasta hospitalize edilerek romatoloji bölümüne konsülte edildi. Romatoloji konsültasyon sonucuyla tam kan sayımı, akut faz reaktanları, tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve serolojik markerleri istendi. Tam kan sayımında lökositoz izlendi (beyaz kan hücresi sayımı: 14,2 10^3/µL), akut faz reaktanlarında artış saptandı (C-reaktif protein 15,7 mg/dL, eritrosit sedimantasyon hızı 18 mm/L). Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü normal olan hastanın yapılan serolojik incelemelerinde romatoid faktör negatif, insan lökosit antijeni (HLA)-B27 pozitif saptandı. Sağ ayak ve diz eklemine yönelik direkt grafiler çekildi. Diz ekleminde oluşan şişlik nedeniyle çekilen direkt grafide yumuşak dokuda ödem dışında bulgu saptanmadı (Resim 1). Ortopedi ve travmatoloji bölümüne konsülte edilip sağ diz eklemine yönelik manyetik rezonans görüntüleme istendi. Sağ diz ekleminin manyetik rezonans görüntülemesinde medial ve kolleteral ligamanların çevresinde yoğun mayi saptandı. Mayinin steril şartlarda örneklemesi yapılıp mikroskopik değerlendirmesinde her sahada 10-12 lökosit izlendi. Kültürde üreme olmadı. Mayi kültürünün steril olması nedeniyle septik artrit tanısından uzaklaşıldı.

Ateş, oligoartrit ve HLA-B27 pozitifliği olması üzerine intravezikal BCG tedavisine sekonder reaktif artrit düşünüldü. Hastaya prednizolon (7 gün 32 mg/gün, ardından 24 mg/gün), betametazon (haftada bir) ve diklofenak sodyum tedavisi başlandı. Hastanın steroid dozları azaltılarak üçüncü ayın sonunda tedavi tamamlandı ve tüm şikayetleri geriledi (Resim 2).

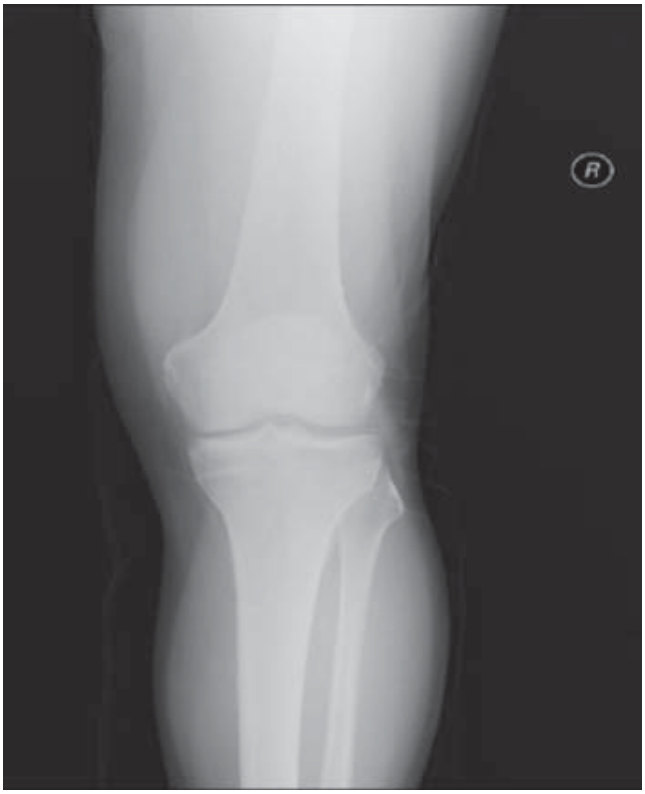
Hastadan olgu sunumunda kullanılmak üzere bilgileri onayı ile alınmıştır.

Tartışma

İntravezikal BCG tedavisi sırasında gelişen osteoartiküler yan etkiler nadir görülmektedir. Tinazzi ve ark. (6) tarafından 2006



Resim 1. Sağ diz ekleminde yumuşak doku ödemi



Resim 2. Tedavi sonrası normal diz grafisi

yılında yapılan derlemede 48 yayın taranmış, intravezikal BCG tedavisi sırasında gelişen 61 otoimmün komplikasyon sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışmada, hastaların %64'ünde eklem ağrısı ve artrit, %24'ünde Reiter sendromu, %4'ünde artrit ve ateş, %2'sinde psöriatik artrit, %2'sinde ise Sjogren sendromu geliştiği bildirilmiştir (6).

İntravezikal BCG tedavisine sekonder reaktif artrit genellikle beşinci ve altıncı dekadda görülmektedir. En sık dört ya da beşinci instilasyondan sonra meydana gelmektedir. Bizim olgumuzda da beşinci instilasyondan sonra izlenmiştir. Karakteristik olarak asimetrik oligoartiküler tutulum şeklinde izlenmektedir. En sık tutulan eklemler diz, el bileği ve ayak bileği olarak sayılabilir. Artritin yanı sıra daktilit, üretrit ve üveit de tabloya eşlik edebilir (7,12,13,14). Yapılan laboratuvar incelemelerinde akut faz reaktanlarında artış, eklem sıvısında enflamatuvar yanıt ve eklem sıvısı mycobacteria kültürünün negatif olması beklenir. Aksi halde septik artrit ön planda akla gelmelidir. Kan ve idrar tahlillerinin enfeksiyon açısından negatif olması reaktif artrit lehinedir (7,9,11). Olgumuzda üç eklemin asimetrik tutulması; ayrıca kanda akut faz reaktanlarının yüksek bulunması, diz ekleminden yapılan ponksiyon sonucu 10-12 lökosit olup kültürde üreme olmaması ön planda reaktif artrit tanısını akla getirmiştir.

İntravezikal BCG tedavisine sekonder reaktif artrit gelişiminin mekanizması henüz çok açık değildir. Pardalidis ve ark. (15) 2002 yılında yayınladığı olgu sunumunda, mycobakteriumun sahip olduğu HSP 65'in (ısı şok proteini) insan kıkırdak dokusuyla benzer homolojiye sahip olduğunu, bu durumun çapraz reaksiyona neden olup sitokinlerin salınımını artırabileceğini bildirmişlerdir. Sitokinlerin salınımının artışına bağlı olarak CD8 aktive olup hücresel immünite ile doku hasarı meydana gelebilmektedir (15). Bu otoimmün cevap HLA-B27 ve B7 pozitif bireylere intravezikal BCG uygulaması sonrası daha sık görülmektedir (6). Bizim olgumuzda da olguların yaklaşık %60'ında olduğu gibi HLA-B27 pozitiftir.

İntravezikal BCG tedavisine sekonder reaktif artrit, hastaların büyük bir kısmında tedaviyle gerilemektedir. Hastaların azında kronik olabilmekle beraber bu hastaların tedavisinde non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAID), kortikosteroidler tek başına veya kombine kullanılabilmekte; ihtiyaç halinde metotreksat gibi immünsupresan tedavilere de başvurulabilmektedir (6,7).

Bazı olgularda tedaviye direnç söz konusu olduğunda antitüberküloz tedavi de gerekebilmektedir (7). Olgumuzda üç aylık tedavi (kortikosteroid ve NSAID kombinasyonu) ile başarılı bir sonuç alınmış olup hastalık gerilemiştir.

İntravezikal BCG tedavisinin nadir yan etkilerinden biri de reaktif artrittir. Her ne kadar osteoartiküler yan etkiler az görülse de HLA-B27 ve HLA-B7 pozitif hastalarda bu yan etkilerin çıkma olasılığının daha fazla olduğu akla getirilmelidir.

Osteoartiküler yan etkiler görüldüğünde romatoloji başta olmak üzere ilgili kliniklerle irtibat halinde olunup tablonun enflamatuvar olup olmadığı ortaya konulmalı, septik artrit tanısı her zaman ekarte edilmeli ve en kısa süre içinde tedaviye başlanılmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan olgu sunumunda kullanılmak üzere bilgileri onayı ile alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: V.İ., Konsept: B.K., V.İ., Dizayn: B.K., Veri Toplama veya İşleme: B.K., Analiz veya Yorumlama: M.Z.T., E.E., Literatür Arama: B.K., Yazan: B.K.

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

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegal RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012. Ca Cancer J Clın 2015;65:87-108.
2. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, et al. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:3182-3187.
3. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. BJU Int 2004;93:60-63.
4. Iori F, Di Seri M, De Nunzio C, et al. Long-term maintenance bacille Calmette-Guérin therapy in high-grade superficial bladder cancer. Urology 2002;59:414-418.
5. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-183.
6. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis follow-ing BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. Rheumatol Int 2006;26:481-488.
7. Macía Villa C, Sifuentes Giraldo W, Boteanu A, et al. Reactive Arthritis After the Intravesical Instillation of BCG. Reumatol Clin 2012;8:284-286.
8. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology 2018.
9. Clavel G, Grados F, Lefauveau P, Fardellone P. Osteoarticular side effects of BCG therapy. Joint Bone Spine 2006;73:24-28. Epub 2005 Mar 24.
10. Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, Whitmore Jr WF. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. Cancer 1987;60:326-333.
11. Henares P, Barbadillo C, Cruz M. Artritis reactiva secundaria a inmunoterapia intravesical con bacilo. Semergen 2006;32:176-178.
12. Manzini CU, Bernini L, Elkhaldi N, et al. actilitis and oligoarthritis after BCG immunotherapy in a patient affected by bladder cancer. Reumatismo 2006;58:230-232.
13. Chevrel G, Zech C, Miossec P. Severe uveitis followed by reactive

arthritis afterbacillus Calmette-Guérin therapy. J Rheumatol 1999;26:1011.

14. Belmatoug N, Levy-Djebbour S, Appelboom T, et al. Polyarthritis in 4 patients treated with intravesical BCG-therapy for carcinoma of the bladder. Rev Rhum Ed Fr 1993;60:162-166.

15. Pardalidis NP, Papatsoris AG, Kosmaoglou EV, Georganas C. Two cases of acute polyarthritis secondary to intravesical BCG adjuvant therapy for superficial bladder cancer. Clin Rheumatol 2002;21:536-537.

Case Report

DOI: 10.4274/uob.911

Bulletin of Urooncology 2018;17:36-38

Prostate and Bladder Metastases of Malignant Melanoma: Case Report

Ali Gürağaç MD[1], Sercan Yılmaz MD[2], Zafer Demirer MD[3], Hasan Cem Irkılata MD[4], Yusuf Kibar MD[5]

[1]Bitlis State Hospital, Clinic of Urology, Bitlis, Turkey
[2]University of Health Sciences, Gülhane Research and Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey
[3]Eskişehir Yunus Emre State Hospital, Clinic of Urology, Eskişehir, Turkey
[4]Private Davraz Life Hospital, Clinic of Urology, Isparta, Turkey
[5]Private Koru Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey

Abstract

Prostate or bladder metastases of malignant melanoma (MM) are rarely encountered in clinical practice. To our knowledge, coexistence of prostate and bladder metastasis of MM has not been reported to date. We present the case of a 58-year-old male who was diagnosed with MM of the umbilical skin 2.5 years earlier and who presented to us with intermittent painless macroscopic hematuria and lower urinary tract symptoms. The prostate and bladder lesions were removed as completely as possible by transurethral resection. Pathological examination demonstrated simultaneous prostate and bladder metastases of MM.

Keywords: Bladder, malignant melanoma, metastases, prostate

Introduction

Secondary tumors of prostate and bladder are usually seen as metastasis or direct tumoral extension (1). Metastasis of malignant melanoma (MM) to prostate or bladder rarely causes hematuria and lower urinary tract symptoms (LUTS) before it becomes a systemically manifest disease (1). Although, prostate or bladder metastasis of MM generally detected during autopsy and extremely rare in clinical practice, with less than 20 cases reported for bladder metastasis and only 2 cases reported for prostate metastasis of MM in the last 30 years in the English literature (2). We report a case of simultaneously detected MM metastases into the prostate and bladder. To our knowledge, this is the first reported case of metastatic MM of the prostate and bladder identified simultaneously.

Case Report

A 58-year-old male patient presented with recurrent painless gross hematuria for one month and LUTS for 3 months. He had a history of wide local excision for his umbilical mass and inguinal lymph node dissection 2.5 years ago, which is diagnosed as MM pathologically. He had received interferon alpha treatment for 2 years until bilateral pulmonary metastasis and mediastinal lymph adenopathy occurred 4 months ago. Physical examination revealed excision scar on the umbilicus and right lower quadrant. Digital rectal examination revealed an asymmetrically enlarged, irregular and firm prostate. Prostate-specific antigen level was within normal limits (0.62 ng/mL). Urinalysis, urine culture and urine cytology were normal except hematuria. Ultrasonographic evaluation revealed moderate hydronephrosis on the right kidney and increased bladder wall thickness, especially, at the right side with irregular borders, hypoechoic segmental lesions occupied almost whole prostate and bladder are also demonstrated. Magnetic resonance imaging of the abdomen showed filling defect and wall thickening at the right side of bladder and multiple lymph adenopathy located on obturator, para-iliac and inguinal regions. Large mass lesion in the bladder with prostatic involvement and right ureterohydronephrosis also noted.

During cystoscopy, darkly (black) pigmented lesions were seen on the prostatic urethra, bladder neck and trigone (Figure 1a,b and c). Then, palliative transurethral resection of the

Address for Correspondence: Zafer Demirer MD, Eskişehir Yunus Emre State Hospital, Clinic of Urology, Eskişehir, Turkey
Phone: +90 505 462 82 89 E-mail: zaferdemirer@mynet.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-4653-5778
Received: 20.08.2017 Accepted: 28.11.2017

lesions was performed (Figure 1a and 1c). After transurethral resection of lesions, hematuria ceased and the LUTS subsided. Histologic sections obtained from both prostate and bladder neck composed of sheets of the neoplastic cells with large eosinophilic cytoplasm and large and darkly basophilic nuclei (Figure 2a and 2b).During cystoscopy, darkly (black) pigmented lesions were seen on the prostatic urethra, bladder neck and trigone (Figure 1a, b, c). Then, palliative transurethral resection of the lesions was performed (Figure 1a, c). After transurethral resection of lesions, hematuria ceased and the LUTS subsided. Histologic sections obtained from both prostate and bladder neck composed of sheets of the neoplastic cells with large eosinophilic cytoplasm and large and darkly basophilic nuclei (Figure 2a, b). Immunohistochemical (IHC) study illustrated human melanoma black-45 and MART1 positivity which are rather specific for MM (Figure 2c, d). Some of these cells also had conspicuous nucleoli and some of them contained intracytoplasmic melanin pigmentation (Figure 2b, e). Informed consent form was obtained from the patient.

Discussion

MM is an aggressive neoplasm and its incidence is increasing worldwide (3). MM is potentially curable when detected early and treated appropriately. Recurrence and metastasis are not uncommon, which also carries a grave prognosis with significant morbidity and mortality (4). Except the regional lymph nodes, most common metastasis sites for MM are lungs, liver and brain. Hence, its metastasis can be seen any organs of the human body, clinicians can be faced with various clinical presentation related with affected organs (1,3).

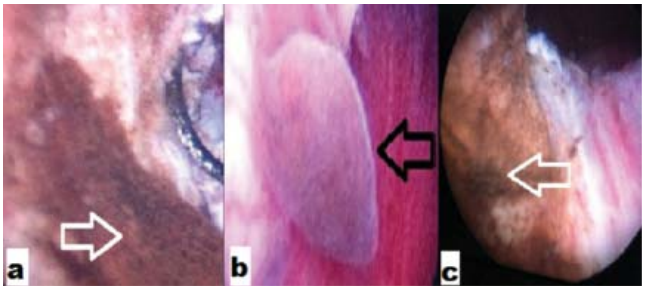


Figure 1. a, b, and c) Transurethral resection of lesions which located at bladder and prostate performed at the same time to relief his symptoms

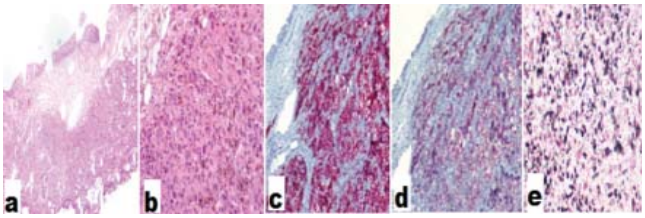


Figure 2. a) Neoplastic infiltration beneath the urothelium (hematoxylin and eosin, 20x). b) The same tumor is also seen in the prostate. Tumor cells contained an intracytoplasmic brown pigment (melanin) (hematoxylin and eosin, 100x). c) Human melanoma black-45 and d) MART1 immunoreactivity (100x immunohistochemical). e) Histochemical staining with Masson Fontana verified the existence of intracytoplasmic melanin pigment (Masson Fontana, 200x)

Involvement of urinary system and male genital organs by a secondary tumor can be seen either as a direct tumoral extension or metastasis (1). Metastatic neoplasm of the urinary bladder and prostate are extremely rare and 2% of the bladder tumors and 2.1% of the prostate tumors are related with metastases from the other primary tumors, respectively (5,6). Actually, genitourinary system is a common site for metastasis of MM, as many as 37% metastases had been found in autopsy series of patients with MM. Probably other organ metastasis might have caused dead of the patients with MM before the emergence of urinary symptoms (7).

Most common presenting complaints of urinary metastasis of MM are LUTS and painless macroscopic hematuria (2). Although LUTS might be more prominent in patients with prostatic metastasis than bladder metastasis, symptomatic ambiguity and resemblance with benign prostatic hyperplasia, overactive bladder or urinary tract infection symptoms may lead to misdiagnosis and delay correct therapy (2,5). Unfortunately, macroscopic hematuria is a delayed clinical sign of locally advanced disease for bladder metastasis of MM (2,4).

Though urine cytology may have detected melanoma cells in prostate and bladder metastases of MM, cytomorphology and special stain must be combined with previous clinical history of patient's melanoma for the accurate diagnosis cystoscopic findings (8). Clinicians must be remember that, without site predominating, the location of the primary lesion is also highly variable and metastatic lesions of the MM could be detected soon after or over 20 years later (2).

Systemic metastasis of MM are compatible with stage 4 disease and these patients have poor median survival of 6-10 months and less than 5% surviving more than 5 years (8,9). First sites of the metastasis, number of the metastases and resectability of the metastasis are very important prognostic factors about survival rates (4). Non-visceral metastases at first relapse i.e. in skin, subcutaneous tissues, distant lymph nodes and lung also related with better survival rate than visceral metastasis i.e. in liver, bone and brain (4).

Treatment approaches in the urinary metastasis consists of conservative management that includes radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, and endoscopic resection of the lesions for moderating symptoms. Partial or complete cystectomy and radical prostatectomy should be thought as a treatment modality for the patient potentially curable with solitary metastasis and with longer life expectancy (4,8,9).

Despite extensive clinical researches and promising development about immune modulation and numerous immunotherapy strategies, the treatment options for metastatic MM have been limited, therefore the prognosis of this entity is still poor regardless of treatment modality and the survival rate of these patients has not changed over the past 30 years (4,10). Management of metastatic MM should be tailored to the patient's condition, symptoms and number and size of metastases, clinicians should be considering a poor prognosis of stage 4 disease when choosing treatment modality also.

Ethics

Informed Consent: Informed consent form was obtained from the patient.
Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: H.C.I., Design: A.G., Z.D., Data Collection or Processing: A.G., S.Y., Analysis or Interpretation: H.C.I., Y.K., Literature Search: S.Y., Writing: A.G., Z.D.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Morichetti D, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. Secondary neoplasms of the urinary system and male genital organs. BJU Int 2009;104:770-776.
2. Paterson A, Sut M, Kaul A, et al. Metastatic malignant melanoma of the urinary bladder: Case report and literature review. Cent European J Urol 2012;65:232-234.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
4. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1, 521 melanoma patients with distant metastases. J Am Coll Surg 1995;181:193-201.
5. Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. Histopathology 2000;36:32-40.
6. Bates AW, Baithun SI. Secondary solid neoplasms of the prostate: a clinico-pathological series of 51 cases. Virchows Arch 2002;440:392-396.
7. de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. Cancer Res 1983;43:3427-3433.
8. Martinez-Giron R. Melanoma cells in voided urine cytology. Cytopathology 2008;19:402-403.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-6206.
10. Batus M, Waheed S, Ruby C, et al. Optimal management of metastatic melanoma: current strategies and future directions. Am J Clin Dermatol 2013;14:179-194.