

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

PROSTAT KANSERİ

CİLT 1
SAYI 1

2017
Mart



Ürolojik Onkoloji Bülteni

PROSTAT KANSERİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Asıf Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 1

SAYI 1

2017
Mart

Yayınevi

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/İstanbul

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Nobel Tıp Kitabevleri, Tel: 0212 632 83 33, E-posta: dizgi@nobeltip.com

Baskı Tarihi: Mart 2017 Baskı: Nobel Matbaacılık



Ürolojik Onkoloji Bülteni

PROSTAT KANSERİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen Bülten dizisinden "Ürolojik Onkoloji" Bültenini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta/ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", Nöroürolojide "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", Üroonkolojide, "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", TÜAK/Türkiye ESRU "2015 Asistan El Kitabı", 2016 EAU Güncelleme Kılavuzunu, "Güncel Üroloji Kitabı", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Uretra Darlığı Yaklaşım", Androlojide "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" kullanıma sunmuştur. Güncel Üroloji Kitabı 2.Baskı, "Cerrahi Sanatı El Kitabı", Pediatrik Ürolojide "Pediatrik Üroloji Güncelleme", Nöroürolojide, "Pratik Ürodinami Kitabı" Üroonkolojide "Prostat Kanseri Güncelleme" "Ürolojide Tıp Hukuku", "Üroonkoloji El Kitabı" kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunulacaktır.

"Ürolojik Onkoloji" Bülteni Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup ondört bölümden oluşmaktadır. Kitaba katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza/tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları/dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza/tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Önder YAMAN

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji Çalışma Grubu tarafından yayınlanmaya başlayan Ürolojik Onkoloji Bülteni'nde sizlerle buluşmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Bültenimizde; üroonkoloji içerisindeki kanser türlerine ait son gelişmeleri içeren “derlemeler”, üroonkolojik operasyonlara ait teknik detayların ve adım adım operasyonların özetleneceği “operatif teknikler”, güncel çalışmalara ait “literatür özetleri” ve ilginç “olgu sunumları” yer alacaktır. Bu sayede, üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize, değişen ve gelişen üroonkolojik konseptler ve tedavi yaklaşımları konusunda dinamik bir eğitim kaynağı oluşturulması hedeflenmektedir.

Ürolojik Onkoloji Bülteni içerisinde konu bütünlüğünün sağlanması amacı ile her bir sayıda üroonkoloji ile ilgili bir kanser türü değerlendirilecek olup, bu sayımızda prostat kanseri irdelenecektir. Bu bağlamda bültenimize katkı sağlayan tüm yazarlarımıza teşekkürlerimizi sunarız.

Türk Üroloji Derneği, Türk Ürolojisi'ni daima çağdaş düzeye ve ötesine ulaştırmayı hedeflemekte, sürekli tıp eğitimi ile ürologlarımızın mesleki gelişimini arttırmaktadır. Bu amaçla, derneğimizin bünyesindeki Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji Çalışma Grubu tarafından çıkarılan Ürolojik Onkoloji Bülteni'nin, tüm meslektaşlarımıza yararlı bir kaynak olacağı düşüncesindeyiz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN

Ürolojik Onkoloji Bülten Sorumlusu

Prof. Dr. Asif YILDIRIM

TÜAK Üroonkoloji Sekreteri



Ürolojik Onkoloji Bülteni



PROSTAT KANSERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Robotik Radikal Prostatektomi ve Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu:
Adım Adım Cerrahi Teknik 1
Abdullah Erdem Canda
2. Perineal Radikal Prostatektomi 11
Rahim Horuz

Derlemeler

3. Prostat Kanseri PSA Dışı Tümör Belirteçleri 19
Ferhat Ateş, Zeki Aktaş
4. Prostat Kanseri Aktif İzlem Kararında Multiparametrik MR'ın Yeri 29
Harun Özdemir, Merve Şam Özdemir, Akif Erbin, Murat Binbay
5. Radikal Prostatektomide 3 Farklı Tekniğin (Açık, Laparoskopik, Robotik) "Pentafecta" Üzerine Etkisi 34
Uğur Boylu, Abdurrahman İnkaya
6. Yüksek Riskli Prostat Kanseri Radikal Prostatektomi 44
Sakıp Erturhan
7. Radikal Prostatektomi Sonrası Lokal Nükste Görüntülemenin Yeri 48
Zülfü Sertkaya, Orhan Koca
8. Kastrasyon Dirençli Metastatik Prostat Kanseri Güncel Tedavi Algoritması 53
Meftun Çulpan, Asif Yıldırım
9. Prostat Kanseri Pozitron Emisyon Tomografisi 64
Cüneyt Türkmen

Olgu Sunumu

10. Radikal Prostatektomi Sonrası Tekrarlayan Mesane Boyun Darlığı ve Sonrasında Sistoskopide Saptanan Hem-O-Lok Klips 70
Furkan Şendoğan, Ramazan Gökhan Atış, Asıf Yıldırım, Bilal Günaydın, İsmail Ulus, Turhan Çaşkurlu

Makale Özetleri

11. Düşük Volümlü İskelet Metastazı Olan Prostat Kanseri Hastalarda Sitoredüktif Radikal Prostatektomi: Bir Fizibilite ve Vaka-Kontrol Çalışması Sonuçları 74
Çeviri: Op. Dr. Fatih Uruç
12. İndeks Tümör Tespitinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve MRI- Transrektal Ultrason Füzyon Biyopsisi: Radikal Prostatektomi Spesmeni ile Korelasyonu 80
Çeviri: Yaşar Bozkurt
13. ⁶⁸Ga-PSMA Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi Prostat Kanseri Hastalarda Lenf Nodu Diseksiyonundan Önce Lenf nodu Bölgelerinin Doğru Evrelemesini Sağlar 87
Çeviri: Uzm. Dr. Lütfi Canat
14. Androjen Baskılama Tedavi Süresince Statin Kullanımı ve Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Hastalardaki Progresyon Zamanına Etkisi 91
Çeviri: Uzm. Dr. Özgür Arıkan

Robotik Radikal Prostatektomi ve Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu: Adım Adım Cerrahi Teknik

Abdullah Erdem Canda

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Robotik cerrahi, prostat kanserinin cerrahi tedavisinde tüm Dünya’da giderek yaygınlaşmaktadır. Intuitive firması verilerine göre 2004 yılında ABD’de yapılmış olan prostat kanseri ameliyatlarının yaklaşık %90’ı açık cerrahi ile %10’u ise robotik cerrahi ile gerçekleştirilmiştir. 2015 yılına gelindiğinde ise bu durum tam tersine dönmüş olup yaklaşık %90’ı robotik cerrahi ile %10’u ise açık cerrahi ile gerçekleştirilmiştir (www.intuitivesurgical.com, Investor Presentation).

Radikal prostatektomi lokalize prostat kanseri hastalarında uzun dönem kanser kontrolü sağlamaktadır (1). Robotik radikal prostatektomi ilk kez 2001 yılında tanımlanmış olup, günümüzde hem hastalar hem de ürologlar tarafından tercih edilen ameliyat yöntemi halini almıştır (2).

Bu yazıda robotik prostat kanseri cerrahisi tekniği çeşitli ameliyat görüntüleri ile anlatılmıştır. Yazarın kişisel cerrahi deneyimlerine ait bilgiler okuyuculara sunulmuştur. Yazar 2009 yılı başında robotik cerrahiye başlamış olup, robotik prostat kanser cerrahisi yapmaya başlamadan önce en az 200 vakaya hasta başı asistanı olarak girmiştir. Yazar Şubat 2016 itibari 300’den fazla robotik radikal prostatektomi ameliyatı gerçekleştirmiş olup, bu vakalar dışında hem kendi çalıştığı kurumda hem de diğer kurumlarda meslektaşlarına ait çeşitli vakalarda da eğitmenlik yapmıştır. Yazara Kasım 2015 tarihi itibari ile ERUS (EAU Robotic Urology Section) eğitmen sertifikası verilmiştir. Bu yazıda kullanılan tüm ameliyat görüntüleri yazarın kendi ameliyatlarına ait arşivlerden elde edilmiştir.

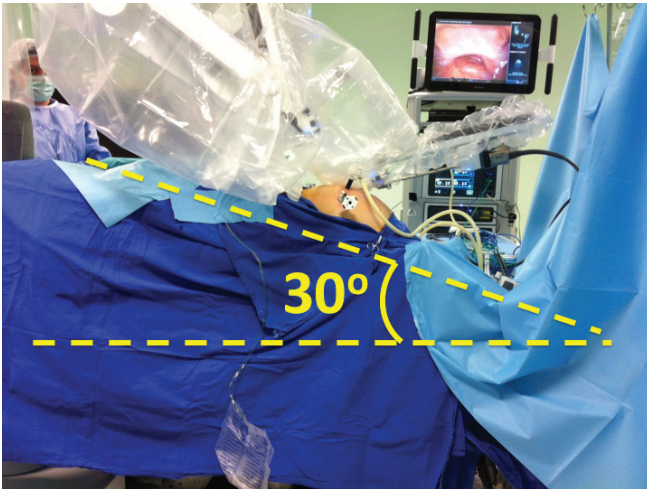
I. Hasta Hazırlığı ve Pozisyon Verilmesi

Hastaya intratrakeal genel anestezi uygulandıktan sonra, indüksiyon ile birlikte 2. kuşak sefalosporin 1 gr, iv profilaktik olarak verilir. Hastaya koter plağı yapıştırılır, sıklıkla sol bacak alt kısmına yapıştırıyoruz. Hastanın kolları addüksiyonda olacak şekilde hasta ameliyat masasına sabitlenir. Bacaklar ve uylukların altına silikon yastıklar konularak desteklenir. Hastanın masadan kaymaması için göğüs kafesi üzerinden ve masanın altından geçirilen rulo uzun gaz ile göğüs kafesini aşırı sıkımdan ve solunumuna engel olmayacak şekilde masaya sabitlenmesi sağlanır (3).

Yine hastanın masadan kaymasını engellemek için hastanın omuzlarına siper konulur ve siper ile omuz arasına silikon yastıklar yerleştirilir. Daha sonra ameliyat masasına 30° Trendelenburg pozisyonu verilir (Resim 1).

Hastanın baş ve yüz kısmına bir karış kadar yukarıda kalacak şekilde, bir başka siper de ameliyat masasına sabitlenir, böylece ve hastanın yüzü ve başı korunmaya alınır.

İyot alerjisi olmadığı bilinen tüm hastalarda iyot bazlı solüsyonla batin ve perineal alana uygun alan temizliği yapılır ve hasta steril örtülerle örtülür. Hastaya 18 F üretral kateter steril olarak takılır, balonu 15 cc ile şişirilir ve mesane 50 cc'lik çam uçlu enjektör yardımı ile tamamen boşaltılır.

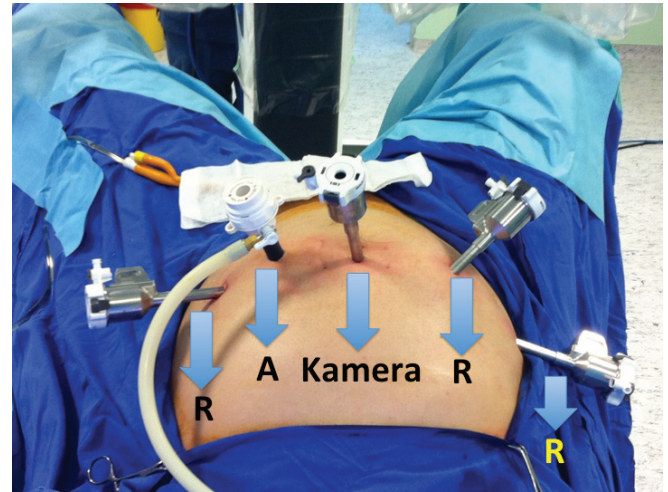


Resim 1. 30° Trendelenburg pozisyonu..

II. Trokarların Abdomene Yerleştirilmesi

Da Vinci Xi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) robotu kullanılarak yapılan robotik radikal prostatektomi ameliyatında toplam 5 trokar kullanıyoruz. Bunlardan dördü robotik kollar için kullanılan 8 mm'lik metal alaşımlı yeniden kullanılabilir ve sterilize edilebilir trokarlar olup robotun dört koluna bağlanmaktadır. Son olarak hasta başı cerrahının kullanması için 10 mm'lik bir başka trokar da batına yerleştirilmektedir (Resim 2).

Önceden batından cerrahi girişim geçirmiş olan hastalarda açık giriş yöntemi uygulanmaktadır. Batından cerrahi geçirmemiş hastalarda ise umblikus 2 cm kadar üzerinden 8 mm'lik kamera trokarının yalnızca dış kısmı ile ciltte bir çembersel iz yapılmasından sonra, bu çemberin dışına çıkmayacak şekilde bistüri ile horizontal bir cilt ve cilt altı insizyonu yapılır. Bu insizyonun her iki yanından karşılıklı olarak çamaşır klempleri ile tutularak cilt ve cilt altı dokuları yukarı doğru kaldırılır. Veress iğnesi ile cilt ile dik açı oluşturacak şekilde bu kesiden girilerek sırasıyla fasya ve periton geçildiği hissedilerek iğnenin ucunun abdominal boşlukta olduğu anlaşılır. Veress iğnesinden batin içine verilen steril serum fizyolojinin serbest olarak abdominal boşluğa gittiği izlendikten sonra bir ucu CO₂ insüflatörüne bağlı olan gaz hortumunun steril serbest ucu Ve-



Resim 2. Trokar yerleri, R: 8 mm'lik robotik trokar, A: 12 mm'lik asistan trokarı.

ress iğnesine bağlanır. Basınç 18 mmHg'a ayarlanarak insüflasyona başlanır. İlk ölçülen intraabdominal başlangıç basıncı kaydedilir. İlk ölçülen basınç değerinin 5 mmHg ve altında olması iğnenin ucunun batın içinde serbest şekilde durduğunun bir göstergesidir. Yeterli doluluk oluşması için sıklıkla yaklaşık 4 litre kadar CO₂ gazının batın içine gönderilmesi gerekmektedir. Daha sonra Veress iğnesi çekilir ve bu alandan 8 mm'lik robotik trokar dikkatli şekilde abdominal boşluğa yerleştirilir. Trokarın iç kısmı çıkartılır ve trokar musluğu açılıp serbest gaz çıkışına ait ses duyulduktan sonra 0° robotik kamera ile girilerek intra-abdominal boşlukta olunduğu görülür. Bu işlemten sonra gaz hortumu trokar musluğuna bağlanarak gaz insüflasyonuna devam edilir ve basınç 15 mmHg düzeyine düşürülür. Trokar giriş yerinin hemen altındaki barsak segmentlerinden başlayarak özellikle pelvik bölge olmak üzere intra-abdominal boşlukta inspeksiyon yapılır. Bu sırada yerleştirilecek diğer trokar bölgelerindeki olası çeşitli yapışıklıklara dikkat edilmelidir.

Kamera portu yerleştirildikten ve batın içi inspeksiyon sonrasında diğer trokarlar sırasıyla yerleştirilir. Da Vinci S ve Si sistemlerinden farklı olarak Da Vinci Xi sisteminde tüm trokarlar aynı yatay çizgi üzerinde olacak şekilde yerleştirilmektedir.

Burada Da Vinci Xi sistemi için trokar yerleşimi anlatılmıştır. Steril cerrahi bir kalem ile batında umblikusun üzerine yerleştirilen kamera trokarının 8 cm kadar (4 parmak) sağ tarafına robotik trokar için ve yine bunun da 8 cm kadar sağ tarafına (4 parmak) diğer robotik trokar için işaret konulur. Umblikusun üzerine yerleştirilen kamera trokarının 10 cm kadar (6 parmak) sol tarafına da yine son robotik trokar için işaret konulur. Tüm bu işaret konulan yerlerden direk görüş altında 8 mm'lik diğer 3 robotik trokarlar batına yerleştirilir. Böylece robotun bir kolu ortada (kamera için), iki kolu sağda, bir kolu da solda kullanılmış olur.

En son asistan portu yerleştirilir. Asistan portu kamera portu ile soldaki 8 mm'lik trokarın arasında çizilen çizginin 1-2 cm kadar üzerine ve ortalı olacak şekilde yerleştirilir. Böylece asistanın eli robotik

kollar arasında sıkışmadan rahat hareket eder. Yani, hasta başı asistanı hastanın sol tarafında yer almaktadır. Gaz hortumu asistan trokarına bağlanır böylece gaz akışı daha rahat olur.

Daha sonra bipolar, monopolar koter kabloları ve aspiratör (ucunun uzunluğu 45 cm olması özellikle pelvisin derin kısımlarına ulaşmayı kolaylaştırır) bağlanır (3).

III. Robotun Ameliyat Masasına Yanaştırılması ve Robotik Kolların Trokarlara Bağlanması (Docking)

Hasta örtülmeden önce iki bacak arası mesafe dirsek girecek kadar olmalıdır. Böylece robot yanaştırıldığında hastanın bacakları arasına rahatlıkla girebilmektedir. Ancak Da Vinci Xi sistemi kullanılıyor ise bu ayarlamayı yapmak şart değildir. Robot yanaştıktan ve robotik trokarlara bağlandıktan sonra robot kollarının özellikle hastanın uyluk ve bacak kısımlarının dış kısımlarına bası yapmadığı ve bu bölgeleri sıkıştırmadığı kontrol edilmelidir (3).

Kullanılan robotik aletler

- En sağdaki robotik kol için da Vinci-xi Prograsp™ forceps
- Orta hattaki kamera trokarının sağındaki robotik kol için monopolar curved scissors (Hot Shears™)
- Orta hattaki kamera trokarının solundaki robotik kol Maryland bioplar forceps
- Üretro-vezikal anastomoz için orta hattaki kamera trokarının sağındaki robotik koldaki Monopolar curved scissors çıkarılarak Large Needle Driver takılır.

IV. Cerrahi Teknik

1. Adım: Douglas poşunun ortaya çıkarılması

Sigmoid kolonun 4. kola takılı olan Da Vinci-xi Prograsp Forceps ile yukarı doğru kibarca çekilmesi Douglas poşunu ortaya çıkartır. Da Vinci-XI Monopolar

Curved Scissors Monopolar makas ile poşun anterior duvarından rektum üzerindeki yansımasından yaklaşık 1-1.5 cm'lik üzerinden transvers peritoneal insizyon yapılır. Bu insizyonla her iki vas deferens ve seminal veziküller ortaya çıkartılır ve çevre dokulardan diseke edilir. Nörovasküler demetlere termal hasarı önlemek için seminal vezikülün lateralindeki dokulara koter uygulanmasından kaçınılır. Seminal veziküllerin laterallerini serbestlemek ve kesmek için Hem-o-lok® polymer endoklips (Teleflex®) kullanılır. Her iki vas deferensler laterallerden kesilir. Yazarın önerisi vas deferenslerin kesilmesi işlemi bir sonraki basamakta anlatılan Denonvillier fasyası açılmasından sonraya bırakılmasıdır, bunun nedeni kesilen vas deferenslerin uçlarının Denonvillier fasyası açılırken ve rektum üzerinden prostat tabanı serbestlenirken oldukça dar ve derin bir alanda çalışan cerrahın önüne düşerek çalışma alanını kapatma olasılığıdır.

2. Adım: Denonvillier fasyasını ortaya çıkarılması

Denonvillier fasyası, seminal veziküller ve vas deferenslerin altında ortaya çıkar ve monopolar makasla kesilerek açılır. Bu işleme başlamadan önce 4. kol ile diseke edilmiş olan seminal veziküller ve vas deferenslerin altında girilerek bu yapılar yukarıya doğru retrakte edilir, böylece bu yapıların cerrahın görüş alanını kapatması engellenir. Yazar bu aşamada prostat ve rektum arasındaki planı daha iyi görmek için 0° lensten 30° yukarı bakan lense geçilmesini önermektedir. Bu şekilde daha iyi bir görüntü elde edilmesi nedeni ile rektum ile prostat arası diseksiyon daha rahat, daha emin ve daha etkili bir şekilde yapılabilir. Bu aşamada batın içi basınç daha iyi bir görüntü ve alan oluşturulması için geçici süre ile bu aşama tamamlanana dek 18 mmHg düzeyine yükseltilebilir. Yine daha büyük bir görüntü elde edilmesi yapılan diseksiyonun daha emin olarak yapılmasını sağlayacağı için yazar bu aşamada Da Vinci Xi kullanan cerrahlar için kameranın yakınlaştırma moduna geçilmesini (close up) ve X4 kez daha büyütme seçeneğinin seçilmesini önermektedir. Bö-

lece robotik lensin maksimum büyütme özelliğinden yararlanılarak rektum ile prostat arasındaki en ufak yapışıklıklar bile büyütülerek görülebilir hale gelecek ve dolayısı ile diseksiyon prostat apeksine dek tamamlanabilecektir.

3. Adım: Lateral pelvik fasya, levator kasları ve puboprostatik ligamentlerin ortaya çıkarılması

Rektum ile prostat arasındaki posterior diseksiyon tamamlandıktan sonra, mesanenin anterior abdominal duvara olan bağlantıları her iki tarafta medial umbilikal ligamanın laterallerinden pariyetal periton insize edilerek serbestlenir. Bu sırada eğer bir önceki basamakta kameranın büyütme ayarları değiştirilmiş ise bunlar normale getirilir ve yine karın içi basınç 10-12 mmHg düzeylerine dek düşürülür.

Prostatın lateralindeki endopelvik fasyayı örten periprostatik alandaki yağlı dokular eksize edilir ve mutlaka patolojik inceleme için en son spesimen ile birlikte gönderilir. Zira bu yağ dokuları içinde lenf nodları olabilir. Yağlı dokuların bu alandan uzaklaştırılması daha iyi bir endoskopik görüntü oluşmasını sağlar. Yüzeyel dorsal ven koterize edilip kesilir. Ortaya çıkarılan endopelvik fasya insize edilir ve açılır.

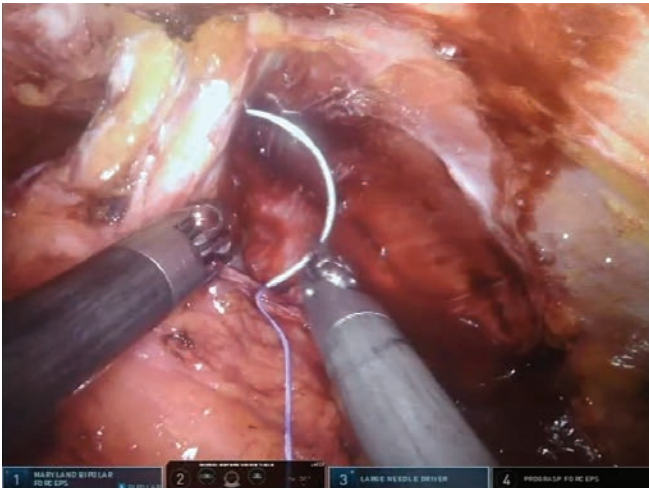
Levator ani kas lifleri prostattan laterale doğru uzaklaştırılır, bu işlem sırasında nörovasküler demete zarar vermemek için koter kullanılmaz. Oluşabilecek ufak kanamalar aspire edilmelidir. Üretranın her iki yanında, yukarıdan aşağıya doğru seyreden ince kas lifleri hemen her hastada bulunmaktadır. Bu kas lifleri mümkün olduğunca kesilmemeli, koterize edilmemeli, travmatize edilmemeli ve kibarca korunarak laterale itilmelidir. Zira bu kas liflerinin kontinans üzerine etkisi olabilir. Eğer cerrah bu kas liflerini daha iyi görmek istiyor ise yine kamera ayarlarını en büyük büyütme getirmelidir.

Bazı vakalarda prostat lateralinden seyreden sinir lifleri görülebilir. Bu sinir liflerini zedelememek için görmek gerekir. Bu nedenle yazar bu aşamada da lensin büyütme ayarlarını değiştirerek maksimum büyütme geçilmesini önermektedir. Ameliyat sırasında yapılan bu teknik değişiklikler cerraha

zaman kaybı oluşturduğu düşünülmemeli, ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçları etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır. Eğer aksesuar pudental arter ile karşılaşılırsa korunur. Yine, kameranın büyütme özelliğinden yararlanılarak olası aksesuar pudental arter ya da arterler de daha kolay saptanabilir.

4. Adım: Dorsal venöz kompleksin bağlanması

Periüretral alan ve apeks diseksiyonu yapıldıktan sonra, dorsal venöz kompleks izlenir ve 40 mm iğneli, 0 Vicryl suture kullanılarak "sliding stich" denilen yöntem ile bağlanır (Resim 3). Bu işlem sırasında suturenün eksternal üretral sfinkterden geçmemesine çok dikkat edilmelidir. Sfinkterin iyi görünebilmesi için periprostatik yağ dokusu eksize edilirken bu alanı örten yağ dokuları da alınmış olmalıdır. Emin olunamayan durumlarda acele edilmemeli ve yine kameranın büyütme ayarları değiştirilerek en büyük büyütmeye geçilmeli, böylece tüm anatomik yapılar görülmelidir. Özellikle büyük olmayan prostatlarda dorsal venöz kompleksin vasküler yapısının daha zayıf olacağı beklendiği için suture geçilmeden kesilebilir. Kanama olduğunda basınç geçici süre ile yükseltilebilir tromboze olması beklenebilir, eğer kanama buna rağmen devam ediyorsa sadece kanayan yerler izole olarak suture edilebilir. Yine bu aşamada maliyeti arttırmakla birlikte V-Loc™ suture (wound closure device, Covidien) de kullanılabilir.



Resim 3. Dorsal venöz kompleksin bağlanması.

5. Adım: Mesane boynu prostat birleşimini önden ve arkadan ortaya çıkarılması ve mesane boynun korunması:

Anterior mesane duvarı 4. koldaki Prograsp forceps ile tutulur ve öne ve yukarı doğru çekilerek kaldırılır. Eğer çok fazla çekilirse mesane yüzeyindeki dokular yırtılacağı için kanama oluşur, bu da diseke edilecek alanın görünümünü bozabilir. Dolayısı ile bu manevra dikkatli ve kibar bir şekilde yapılmalıdır. Böylece prostat anterior kısmı ve mesanenin birleşim yeri bir üçgen şeklinde ortaya çıkar. Bu üçgenin kolları apekten başlanarak kesilir.

Mesane boynunun korunması ile ilgili püf noktaları:

a. Periprostatik yağ dokusunun eksize edilmesi

Periprostatik alanı örten yağ dokusu eksize edilirse özellikle mesane boynu ile prostatın birleştiği alan ve üretranın prostat içine girdiği bölge çok daha iyi görünür. Bu şekilde korunmak istenen anatomik yapılar çok daha iyi şekilde ortaya çıkarılır. Bu sırada mesane boynunun ve prostatın içine doğru devam eden üretranın tam olarak nerede olduğunu anlaşılmamasının bir yolu da konsol cerrahının, hasta başındaki asistandan üretral kateteri ileri geri oynatması ister, içinden kateter geçen üretra ve mesane boynunun hareketli hale getirilerek kendini gösterir. Robotik cerrahide taktik duyu olmadığı için, bu dezavantajı bertaraf etmenin en iyi yollarından birisi de buna benzer manevralar yapmaktır (4).

b. Dördüncü koldaki prograsp forceps ile mesanenin dikkatlice tutularak yukarı ve posteriora doğru retrakte edilmesi

Dördüncü koldaki prograsp forceps ile mesanenin dikkatlice tutularak yukarı ve posteriora doğru retrakte edilmesi ile mesane boynu ve prostatın birleşme yeri ortaya çıkarılır ve bu şekilde korunması kolaylaşır (4).

c. Mesane boynunun diseksiyonu

Mesane boynu üzerini örten yüzeyel dokular sağ eldeki monopolar makas ile düşük akımlı koter enerjisi uygulanarak yine yüzeyel şekilde kesilir, bu sırada sol eldeki Maryland bipolar forceps ile mesane bir miktar daha geriye doğru retrakte edilir, bu manevra ile korunması planlanan mesane boynu net olarak ortaya çıkarılabilir. Koter enerjisinin düşük tutulması ve birden derin plana girilmemesi ile dokularda koter uygulanmasına bağlı oluşabilecek kömürleşme etkisi oluşmaz ve mesane boynu net olarak ortaya çıkar. Bu manevra aynı zamanda korunacak olan mesane boynunun termal hasarını da önler.

Mesane boynu görüldükten sonra, sol eldeki Maryland bipolar forceps açık cerrahide kullandığımız right angle şeklinde kullanılarak mesane boynu ve prostatın içine doğru devamlılık gösteren üretranın her iki tarafından olmak üzere diseke edilerek yalınlaştırılır. Bu sırada 4. kol ile mesanenin bir miktar daha geriye doğru çekilmesi korunacak olan mesane boynunu uzatarak daha iyi bir şekilde ortaya çıkarır.

Mesane boynu ve üretranın her iki yanında kalan mesane ve prostat arasındaki plana girmek ve diseksiyon yapmak için sağ eldeki monopolar makas kullanılabilir. Bu bölgeye enerji uygulanmasının mesane boynuna ya da nörovasküler demete herhangi bir zararı yoktur. Bu şekilde yavaş yavaş ve yeterli hemostaz sağlanarak prostat ve mesane mesane boynunun her iki tarafında birbirinden ayrılır. Bu aşamada asistan cerrahın deneyimli olması ve ne yapıldığını bilmesi çok önemlidir, diseksiyon sırasında mesane boynuna oluşabilecek termal hasardan kaçınmak için düşük koter enerjisi kullanılması nedeni ile oluşabilecek ufak kanamalar asistan cerrah tarafından aspire edilerek konsol cerrahına temiz bir plan sunulmalıdır. Diğer bir deyişle ameliyatı yapan konsol cerrah ile hasta başındaki asistan cerrahın uyumlu çalışması sayesinde ameliyatın bu önemli basamağı başarılı bir şekilde tamamlanabilir (4).

Son olarak korunabilecek en uzun üretrayı elde etmek için, üretra kesilmeden önce prostat dikkatlice monopolar makasın sırtı ile ileri doğru itilmek suretiyle üretra birkaç milimetre daha prostat içinden yalınlaştırılır. Bu manevra sırasında acele edilmeme-

li, prostat içine girilmemeli ve perfore edilmemelidir. Bu nedenle makasın sırtı ile prostata dokunulur.

d. Maryland bipolar forceps ile üretranın altından geçilmesi:

Mesane boynu korunması için tüm manevralar yapıldıktan sonra artık kesilmeye hazır hale gelmiştir. Maryland bipolar forceps ile korunmuş olan mesane boynu ve üretranın altından geçilerek yine koter uygulanmadan üretra mümkün olduğunca ileriden olacak şekilde kesilir. Foley sonda görülür, hasta başındaki asistan cerrahın sonda balonunu indirip sondayı geri çekmesi istenir. Sonda, sadece uç kısmı görülene dek geri çekilir.

Üretro-vezikal anastomoz sonrası anastomoz kaçağının önlenmesi, postoperatif üretro-vezikal anastomozun daha hızlı iyileşmesi, postoperatif daha erken dönemde (5. günde) yapılacak sistografide kaçak olasılığının azaltılması ve bu nedenle üretral kataterin daha erken çekilebilmesi mesane boynunun korunmasının avantajları arasında sayılabilir. Ancak, yüksek riskli prostat kanserlerinde, mesane boynu invazyonundan kuşkuyla hasta-larda ve median lob varlığında bu şekilde mesane boynu korunmasını yazar önermemektedir (4).

6. Adım: Nörovasküler demet diseksiyonu ve korunması

Robotik radikal prostatektomi ameliyatında nörovasküler demeti korumak için ameliyatın çeşitli basamaklarında değişik manevralar yapılır ve stratejiler uygulanır (5).

Nörovasküler demetin korunması ile ilgili püf noktaları:

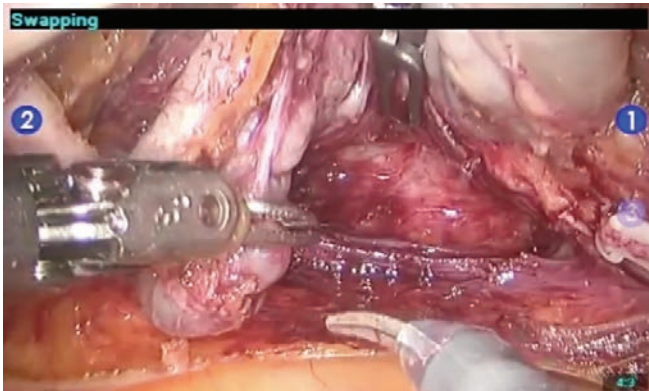
a. Posterior yaklaşımda seminal vezikül diseksiyonu aşamasında nörovasküler demetin korunması

Ameliyatın başlangıcında Douglas boşluğunda anterior peritoneal katlantının en derin noktasından 1-1.5 cm yukarısından yapılan peritoneal insizyon sonrası diseksiyon ile vas deferens ve seminal ve-

ziküller saptanır. Anatomik olarak seminal veziküllerin lateral kısmı ile nörovasküler demetin yakın komşuluk içinde olabildiği bilindiği için, seminal veziküllerin lateral diseksiyonu sırasında koter kullanılmamalı, bu noktadaki hemostaz Hem-o-lok® polimer endoklipler (Teleflex®) ile yapılmalıdır (5).

b. Denonvillier fasyası açılması aşamasında nörovasküler demetin korunması

Denonvillier fasyası açıldıktan sonra insizyon her iki yana doğru genişletilir ve bu sırada pararektal yağ dokusu izlenir. Nörovasküler demetler her iki yanda seyrettiği bilinse de orta hatta da sinir lifleri yer alabilmektedir. Daha iyi bir nörovasküler demet korunması yapılabilmesi için Denonvillier fasyasının bir yaprağının rektum üzerinde bırakılması özellikle rektum üzerinde orta hatta seyreden sinir liflerinin korunmasını sağlayabilir. Prostat üzerinde bırakılan Denonvillier fasyasından 4. koldaki Prograsp forceps ile tutularak prostat yukarı doğru kaldırılarak çok daha iyi bir görüş açısı oluşturulabilir (Resim 4). Denonvillier fasyasının her iki yaprağı da rektum üzerinde bırakılarak diseksiyon yapılmasında daha çok sinir lifi korunacağı düşünülebilir ancak bu tür diseksiyon tümör yükü fazla olan olgularda onkolojik güvenilirliği riske sokabilir. Bu nedenle yazar Denonvillier fasyasının iki yaprağı yerine bir yaprağının rektum üzerinde bırakılarak yapılacak bir diseksiyonu önermekte ve uygulamaktadır. Bu alanda daha iyi bir görüş açısı oluşturacağı için 30° yukarı lens kullanılması rektum üzerinde prostat apeksine



Resim 4. Nörovasküler demet korunması.

dek olan diseksiyonu ameliyatın bu aşamasını oldukça kolaylaştıracaktır (5).

c. Prostat anterior yüzünde yüksek anterior serbestleme yapılarak nörovasküler demetin korunması

Prostatik fasya prostat bazis kısmından başlanarak kesilir ve nörovasküler demetleri içeren periprostatik fasya dikkatlice yüksek anterior serbestleme "high anterior release" yapılarak prostat apeksine dek serbestlenir.

Biyopside tümör olmayan ya da tümör yükünün daha düşük olduğu tarafa intrafasyal diseksiyon yapılır. Aksi takdirde interfasyal diseksiyon uygulanır. İnterfasyal diseksiyon uygulanırken prostatik kapsülü örten dokular diseke edilir. İnterfasyal diseksiyon planlandıysa, prostatik kapsülün üzerindeki venöz plexusların dışında kalan nörovasküler demetler içeren dokular diseke edilir. Diğer bir deyişle intrafasyal diseksiyonda prostat yüzeyindeki vasküler yapıların da altında inilerek diseksiyon yapıldığı için daha iyi nörovasküler demet korunacağı beklenir ancak bu durumda prostat kapsülü içine girme riski vardır. Bu da kapsüler insizyon ya da cerrahi sınır pozitifliğine yol açabilir. Bu nedenle yazar onkolojik nedenlerden ötürü daha çok interfasyal diseksiyon yapmayı tercih etmektedir.

Prostat üzerindeki fasyal yapıların ayrımı her zaman kolay olmayabilir. Özellikle büyük prostatlarda gerginleşmiş ve incelmış olan bu fasyaların diseksiyonu daha zor olmaktadır. Bu nedenle diseksiyon sırasında korunan prostatik fasya yapılarına gereksiz traksiyon uygulanmamalıdır (5).

d. Prostatik pedikül diseksiyonu sırasında nörovasküler demetin korunması

Prostatik pediküller ve nörovasküler demetler oldukça yakın ilişkili oldukları için onkolojik açıdan güvenli bir diseksiyon yapılmasına dikkat edilmelidir. Düşük volümlü tümörü olan hastalarda, ameliyattan hemen önce ameliyatanede yapılan rektal inceleme bulguları değerlendirilerek, prostat biyopsisindeki tümör odaklarının yerleri değerlendirilerek ve eğer varsa ameliyat öncesi multi-parametrik

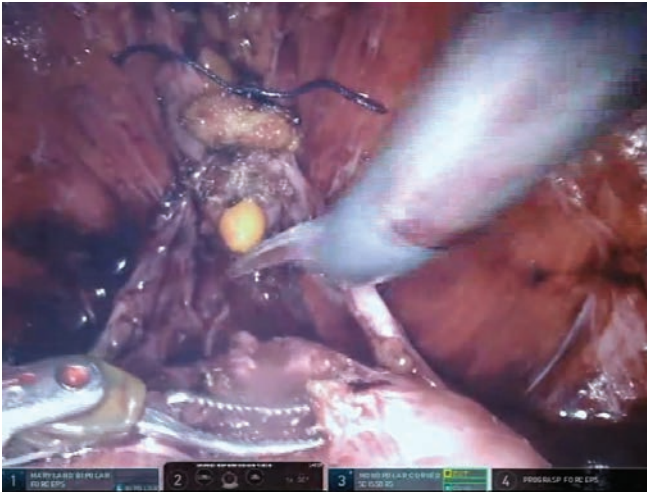
prostat manyetik rezonans görüntüleri incelenerek pedikül diseksiyonunun ne derecede yapılacağına karar verilebilir. Prostat kapsülüne çok yakın yapılacak bir diseksiyon ile daha çok nörovasküler demet korunacağı beklenir. Bu diseksiyon sırasında korunan nörovasküler demete traksiyon uygulanmasından kaçınılmalı ve nöropraksi oluşabileceği akılda tutulmalıdır (5).

e. Prostat apeksi diseksiyonu sırasında nörovasküler demetin korunması

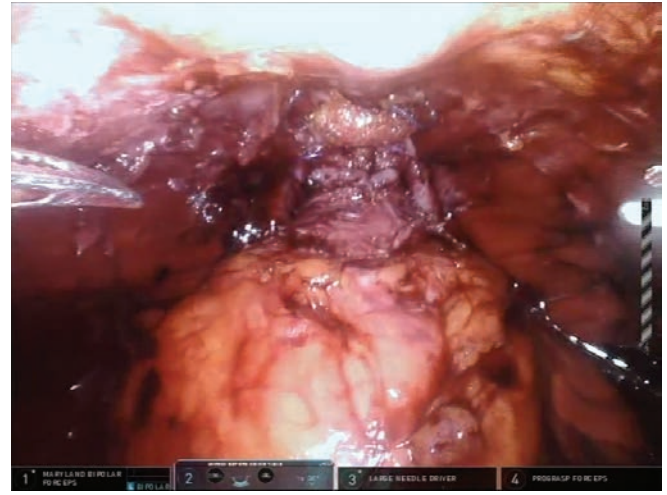
Nörovasküler demet prostat apeksi her iki yanında üretraya oldukça yakın olarak seyredebilmektedir ve bu nedenle apeks diseksiyonu sırasında kolayca hasar görebilir. Apeks diseksiyonu sırasında nörovasküler demet kibarca ve traksiyona maruz bırakılmadan laterale doğru itilerek korunmalıdır. Yine apeks diseksiyonu sırasında oluşabilecek kanamalar görüntünün bozulmasına neden olarak nörovasküler demette istenmeden hasara yol açabilir. Bu nedenle yazar dikkatli ve aceleci olmayan bir diseksiyon yapılması önermektedir (5).

7. Adım: Dorsal venöz kompleksin ve membranöz üretranın kesilmesi

Prostatın çevresinden tamamen serbestlenmesinden sonra, dorsal venöz kompleks bipolar ve monopolar makaslar kullanılarak kesilir. Sfinkere yakın



Resim 5. Dorsal venöz kompleksin ve membranöz üretranın kesilmesi.



Resim 6. Üretro-vezikal anastomoz.

alanlarda mümkün olduğunca koter uygulanmaması önerilir. Üretra, prostatik apeksin hemen altında mümkün olan en uzun üretra elde edilecek şekilde yine koter kullanılmadan monopolar makasla kesilir (Resim 5). Bu işlem sırasında prostat apeksinin değişik varyasyonlar ve anatomik farklılıklar gösterebilmesi nedeni ile dikkat edilerek ve gerekirse daha büyük büyütme ve yakından bakılarak tüm anatomi detayları izlendikten sonra yapılmalıdır (3).

8. Adım: Üretro-vezikal anastomoz

Van Velthoven tekniği ile emilebilen sütür kullanarak vezikoüretral anastomozu devamlı (continue) biçimde tamamlanır (Resim 6). Bazı olgularda vezikoüretral anastomozu başlamadan önce posterior rekonstrüksiyon amacı ile Rocco sütürü de atılabilir. Son olarak 18 Fr foley üriner katater üretradan mesane içine yerleştirilir. Anastomoz su sızdırmazlığın sağlandığından emin olmak için her hastada test edilir. Sistogram bulgularıyla vezikoüretral anastomozun tam iyileşmesi sağlandıktan sonra üretral kateter çekilir (3).

9. Adım: Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu

Günümüzde özellikle yüksek riskli prostat kanseri cerrahi tedavisinde genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir (3).

Sınırları:

Lateral sınır: genitofemoral sinir, psoas kası ve üreterler

Medial sınır: NVB üzerindeki endopelvik fasyanın kesilmiş kenarı, internal iliak damarlar

Superior sınır: a. v. iliaca communis ve presakral alan

Inferior sınır: Cloquet lenf nodu, circumflex iliak ven

Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, robotik radikal prostatektomi tamamlandıktan sonra vesiko-üretal anastomoz yapılmadan önce yapılmaktadır. Üreterin arteria iliaca communis ile çapraz yaptığı noktada yaralanmamasına dikkat edilmelidir. Bu bölgeye dek tüm majör damarların çevresindeki lenfatik dokular çıkarılmaktadır. Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonuna başlamadan önce intra-abdominal CO2 basıncı 10 mmHg düzeyine dek düşürülerek özellikle venlerin dolgunlaşarak belirginleşmesi sağlanmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu sırasında monopolar ve bipolar koagülasyon ile birlikte polimer ya da metal alaşımlı endoklipler kullanılmaktadır.

Süperiorda üreter ile iliak arter çaprazladığı alana ulaşabilmek ve üreteri izleyebilmek için bu bölgeye doğru yapılan diseksiyonda önce periton insize edilerek açılır. Bu sırada vas deferens ile karşılaşılır ve vas deferens kesilir. Dikkatli bir şekilde yukarı doğru diseksiyona devam edilerek peristaltik harekete sahip olan üreter izlenir. Burası genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunun üst sınırını oluşturur. Eksternal iliak arter bulunarak bu damarın üzerindeki lenfatik dokular eksize edilir. Daha sonra hemen altındaki eksternal iliak ven bulunarak bu damarın üzerindeki ve altındaki lenfatik dokular obturator siniri görene dek eksize edilir. Daha sonra obturator sinir altına ini-lerek obturator arter ve ven çevresindeki lenfatik dokular eksize edilir. Bu diseksiyon sırasında bu bölgede çok sayıda ufak damar yapılarının bulunduğu ve kanamaya neden olabilecekleri akılda tutulmalıdır. Daha sonra eksternal iliak arter ve ven arasındaki lenfatik dokular eksize edilir. Bundan

sonra ise eksternal iliak arterin lateralideki lenfatik dokular genitofemoral sinire dek eksize edilir. Diseksiyona yukarı doğru devam edilerek internal iliak arter çevresindeki lenfatik dokular da eksize edilerek üreter çaprazına ve common iliak arter bölgesine dek olan alandaki lenfatik dokular eksize edilir.

10. Adım: Prostatın çıkarılması

Endobag içindeki prostat, umblikusun üzerindeki 10 mm'lik port bölgesindeki insizyon genişletilerek batın dışına alınır. Abdominal dren, 8 mm'lik port içinden abdominal boşluğa ve ucu anastomoz bölgesine yakın olacak şekilde yerleştirilir. Endobag içinden çıkartılan prostat önce makroskopik olarak incelenir ve daha sonra histopatolojik inceleme için patoloji bölümüne gönderilir.

V. Ameliyat boyunca hasta başı asistanının ve hemşiresinin görevleri

Hastaya operasyon için gerekli pozisyonu verir ve hastanın başı yerlerini silikonlu yastıklarla destekler. Emniyet bantlarıyla hastanın düşmemesini sağlamak için sabitler.

Operasyon öncesi robotun çalışıp çalışmadığını, robot enstrümanlarının steril olup olmadığını kontrol eder, gerekli sarf malzemelerini temin eder.

Operasyon öncesi cerrahi bölgenin dezenfekte edilip örtülmesi işlemini yapar.

Trokarları yerleştirilip robotun portlara bağlanma işlemini yapar.

Kamera trokarı takıldıktan sonra kullanılacak robotik enstrümanları robotun kollarına yerleştirir.

Bipolar ve monopolar koter bağlantılarının ve aspirator bağlantılarının eksiksiz olarak yapıldığını kontrol eder.

Ameliyathane hemşiresi tarafından hazırlanan sütürleri, spesmen torbasını ve klip atıcıları kontrol eder.

Ameliyat boyunca batın içi gaz basıncın değerlerini kontrol eder.

Kolların dışarıda birbirine çarpmaması için konsol cerrahını uyarır.

Robot kollarına bağlı enstrümanların gerekli durumlarda değiştirilmesini sağlar.

İşlem sırasında operasyon sahasına gerekli malzemeleri sayılı olarak verir ve sayılı olarak içerden alır.

Operasyon sırasında konsol cerrahının gerekli görüş alanını sağlaması için 12 mm'lik asistan portunu kullanarak aspiratör ucu ile dokulara ekartasyon yapar.

Operasyon sırasında konsol cerrahının gerekli görüş alanını sağlaması için aspiratör ile gerektiğinde irrigasyon ya da aspirasyon yapar.

Konsol cerrahının isteği doğrultusunda gerekli doku bölgelerine 12 mm'lik asistan portunu kullanarak emilebilir laparoskopik klip koyar.

Operasyon sırasında konsol cerrahının isteği doğrultusunda operasyon başlangıcında yerleştirilen sondanın traksiyona alınması işlemini yapar.

Anastomozsonrası kalıcı sondanın yerleştirilmesini yapar.

Anastomoz tamamlandıktan sonra anastomozun su geçirmezlik testini yapmak amacıyla sondadan serum fizyolojik vererek anastomoz testini yapar.

Spesmenin torba içine alınmasını ve ameliyat bitiminde 12 mm'lik port çıkarıldıktan sonra bu insizyonun genişletilip buradan çıkartılmasını sağlar.

Hastaya dren yerleştirir.

İnsizyonları anatomik planda kapatır ve pansumanı yapar.

Hastaya, operasyon masasından cerrahi gözlem odasına geçişine kadar refekat eder.

Teşekkür

Robotik ürolojik cerrahide beni yetiştiren ve her zaman destekleyen hocam sayın Prof. Dr. M. Derya BALBAY'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomic radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol 2004; 172: 910-914.
2. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. Cancer 2007; 110: 1951-8.
3. Canda AE, Atmaca AF, Çakıcı ÖÜ. Robotik prostat kanseri cerrahisi. İstanbul: Ömür Matbaacılık A.Ş.; 2014, s. 14-32 (ISBN 978-605-85925-2-0).
4. Canda AE. How to preserve bladder neck during robotic radical prostatectomy? Robotics, Lap and Endosurg 2016; Baskıda.
5. Canda AE. Neurovascular bundle sparing during robotic radical prostatectomy. Robotics, Lap and Endosurg 2016;2(1):21-26.
6. D'A- mico et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998 Sep 16; 280(11):969-74.
7. Canda AE, Balbay MD, Atmaca AF. Robotic prostate cancer surgery: Surgical differences in high-risk versus low-risk disease. Robotics, Lap and Endosurg 2015;1(1):9-14.
8. Canda AE, Balbay MD. Robotic radical prostatectomy in high-risk prostate cancer: current perspectives. Asian Journal of Andrology 2015;17:1-8.

Perineal Radikal Prostatektomi

Rahim Horuz

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

1980'li yıllarda pelvik ve periprostatik anatominin detaylı olarak aydınlatılması sayesinde radikal prostatektomi (RP) morbiditesi önceki dönemlere kıyasla belirgin oranda azalmıştır (1,2). 1947'de Millin tarafından tanımlanan fakat 1960'larda yerini radyoterapiye kaptırmış olan retropubik radikal prostatektomi (RRP), bu anatomik çalışmalar ışığında kanama, cerrahi sınır pozitifliği, inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi sorunların azalması sebebiyle lokalize prostat kanseri tedavisinde tekrar en çok tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Öte yandan, aslında radikal prostatektominin ilk tanımlanan tekniği olan ve bahse konu anatomik bilgiler ışığında artık daha rafine bir yöntem olarak uygulanabilen perineal radikal prostatektomi (PRP) de 2000'lerden sonra tekrar popülarite kazanmaya başlamıştır (3,4).

Prostata perineal yoldan yaklaşmak, prostat rezeksiyonunun en eski yöntemidir ve ilk kez MÖ 400 yılında tanımlanmış olan perineal litotomi tekniğine dayanır (5). MS 25 yılında Celcus'un geliştirdi-

ği perineal yarı dairesel kesi, günümüzde PRP için kullanılan cilt kesisinin temelini oluşturur (5). 1834 yılında medyan bir perineal insizyonla girerek planlı bir prostat enükleasyonu operasyonunu gerçekleştiren ilk cerrah Gutrie'dir (6). Bu olay daha sonraları bir dönem için prostat kanseri cerrahisinde de aynı medyan kesinin tercih edilmesine yol açmıştır. Kuchler 1866'da prostat dokusunun tamamının bu şekilde çıkarılabileceğini savunan ilk kişidir. Fakat prostat kanserinin tedavisinde perineal prostatektomi yaklaşımını ilk kez tanımlayarak 1867 yılında bir tıbbi dergide yayınlayan kişi ünlü Alman cerrah Billroth olmuştur (7). 1901 yılında Dr. Hugh Hampton Young, BPH nedenli prostatektomi için hilal şeklindeki kavisli perineal kesiyi kullanmış ve ardından, 1904 yılında bugünkü anlamda ilk PRP operasyonunu gerçekleştirmiştir (6,8). Morbiditeyi azaltmak amacıyla yapılan sonraki modifikasyonları saymazsak, Young'un tanımladığı yöntem neredeyse değişmeden kalmış ve bugünkü PRP'nin temeli olmuştur. Birçok modifikasyonun ardından bu tekniğe en

büyük katkısı, 1939 yılında Elmer Belt yapmıştır (9). Belt bu ameliyat tekniği için, rektumun uzunlamasına seyreden lifleri ile eksternal anal sfinkterin dairesele seyreden lifleri arasında uzanan yeni bir yol tanımlamıştır. Kan kaybını ciddi anlamda azaltan bu teknik büyük kabul görmüş ve böylece 'Belt yolu' 'Young yolu'na alternatif bir seçenek haline gelmiştir.

Son yirmi yıllık dönemde PRP tekniğine yönelik ilgi birkaç nedenle tekrar canlanmıştır. Bu nedenlerden ilki, 1980'li yılların sonunda Weldon ve Tavel'in araştırmalarının, sinir koruyucu tekniklerin aynı zamanda perineal yaklaşımda da uygulanabileceğini göstermiş olmasıdır (10). İkincisi, Partin tabloları ve Kattan nomogramları gibi prediktif araçlar sayesinde hastanın pelvik lenf nodu metastazı açısından taşıdığı riskin önceden tahmin edilebilir hale gelmesidir (11). Son olarak, minimal invazif tekniklerin gelişmesi ile birlikte radikal prostatektomi morbiditesini azaltmak amacındaki çabaların, perineal prostatektomiye yönelmiş olmasını sayabiliriz.

Endikasyonlar ve hasta seçimi

Başarılı bir PRP operasyonu için birinci ve en önemli şart hastaların doğru şekilde seçilmesidir. Standart PRP tekniğinde lenf nodu diseksiyonu (LND) aynı kesiden yapılamadığı için, PRP uygulanacak hastalarda prostat kanserinin mutlaka organa sınırlı olması gerekir. Perineal yoldan pelvik LND uygulanabileceği yönünde öncül çalışmalar olsa da, LND gereken hastalarda ya tamamıyla retropubik yol kullanılmalı veya PRP'ye laparoskopik LND eklenmelidir (12). Ekstrakapsüler yayılım ve lenf nodu tutulumu açısından risk altında olan hastaların ekarte edilmesi için Partin tablosu gibi bir prediktif araçtan yararlanılabilir (11). Örneğin, klinik evresi T1c olsa da PSA'sı ve Gleason skoru yüksek olan bir hasta perineal yaklaşım için uygun olmayabilir. Seminal vezikül ve periveziküler fasya invazyonu olan hastalarda işlemin başarısızlık oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (13,14).

Hastalığın evresi ile ilgili faktörler dışında, hastanın fiziksel özellikleri de önem taşır. Eğer hastanın

pelvik yapısı prostatın yüksek yerleşimli olmasına yol açmışsa, yani diğer bir ifade ile rektal muayene sırasında prostata ulaşmakta zorlanıyorsa, bu durumda PRP sırasında diseksiyon kolay olmayacak ve derin bir sahada çalışmak gerekecektir. Ayrıca hastanın iki iskial çıkıntısı arasındaki mesafenin kısa olması, ya da prostatın bu mesafeden daha geniş olarak palpe edilmesi, diseksiyonumuzu zorlaştıracaktır. Prostatın hacminin de operasyon öncesinde değerlendirilmesi gerekir, özellikle tekniği yeni uygulamaya başlayacak kişilerin 40 gr altında prostatları seçmeleri avantaj sağlayacaktır (15).

Hastanın vücut ağırlığı da bir diğer önemli konudur. İleri derecede obez hastalarda retropubik yaklaşım zor olacağı için, perineal yaklaşım tercih edilebilir (16). Fakat morbid obezite durumunda, hastaya PRP için gerekli olan abartılmış litotomi pozisyonunu vermenin de zorlaşacağını unutmamak gerekir. Morbid obez hastalarda bu pozisyon ayrıca ventilasyon basınçlarının artmasına da yol açarak oksijenasyonu zayıflatabilir.

Hastanın kalça eklemlerinde ankiloz olması, alt ekstremitelerinin ampute olması ve kalça protezi bulunması PRP pozisyonunu imkânsız hale getirebilir. Öte yandan, geçirilmiş böbrek transplantasyonu, bilateral geniş yamalı inguinal herni onarımları, pelvik/abdominal bypass greft operasyonu veya pelvik radyoterapi öyküsü gibi nedenlerle retropubik yolun sorunlu olabileceği kişilerde PRP özellikle avantajlı bir teknik olacaktır (17).

Bu aşamada netliğe kavuşturulması gereken gereken bir diğer konu da tekniğin öğrenme eğrisi ile ilgilidir. Ürologların perine bölgesini yeterince kullanmıyor olmaları, PRP'nin öğrenilmesi ve uygulanması zor bir yöntem olduğuna dair yersiz bir kanaate neden olabilmektedir. Oysa literatürde bu konuyu araştıran çalışmalarda operasyon süresi, tahmini kan kaybı, transfüzyon ihtiyacı ve hastanede kalınan gün sayısı gibi değişkenleri operasyonun kolaylığını yansıtan faktörler olarak analiz ederek, PRP'nin retropubik yaklaşımdan daha çabuk öğrenildiği sonucuna varılmıştır (18). Fakat ilk vakalarda cerrahi sınır pozitifliği açısından dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (19).

Ülkemizde başlangıçta tek merkezde uygulanan teknik, tekniğin eğitimini alan ürologlar tarafından artık farklı merkezlerde de uygulanabilir hale gelmiştir (20).

PRP'nin avantajları

Literatürde PRP'yi laparoskopik yöntemle karşılaştıran çalışmalar olsa da, bu tekniğin genel olarak karşılaştırıldığı teknik RRP'dir ve onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar açısından ondan geride değildir. Son 10-15 yılda yaygın olarak uygulanılmakta olan robot yardımcı RP'nin vaat ettiği daha az kan kaybı, kısa süreli yatış, iyileşme dönemine dair avantajlar (daha az ağrı vd), kısa kateterizasyon süresi ve iyi kozmetik sonuç gibi avantajlar RPP için de bildirilmiş avantajlardır (21). Bunlara ilave olarak, PRP robot yardımcı RP ile kıyaslandığında ciddi maliyet avantajına sahiptir, bu durum ülkemiz için daha da belirgindir (22,23). PRP ve robot yardımcı RP'nin kendine özgü avantajlarını birleştirmek amacıyla robot yardımcı radikal perineal prostatektomi tekniği de tanımlanmış olmasına rağmen, henüz çok sınırlı sayıda hastada uygulanabilmiştir (24,24).

PRP'de kullanılan insizyon gizli bir bölgededir ve daha iyi bir kozmetik görünüm sağlar. Hastanın, postoperatif dönemdeki ağrının daha az ve iyileşme süresinin de daha kısa olması nedeniyle, erken taburcu edilme şansı vardır. Literatürde hastanede yatış süresi ortalama 2 gün olarak bildirilmektedir (26). Perineal yaklaşım prostatın posterior, lateral ve apikal bölgelerinde çok iyi bir görüntü sağlayarak cerrahi sınır pozitifliği oranını azaltabilir (27,28). Operasyon sırasında kan kaybı daha düşüktür, çünkü diseksiyon Santorini venöz plexusunun altından yapılır (10). Fakat bu diseksiyon tarzı, anterior alanda pozitif cerrahi sınır olasılığını artıracak için aynı zamanda bir dezavantaja dönüşebilir (27,29).

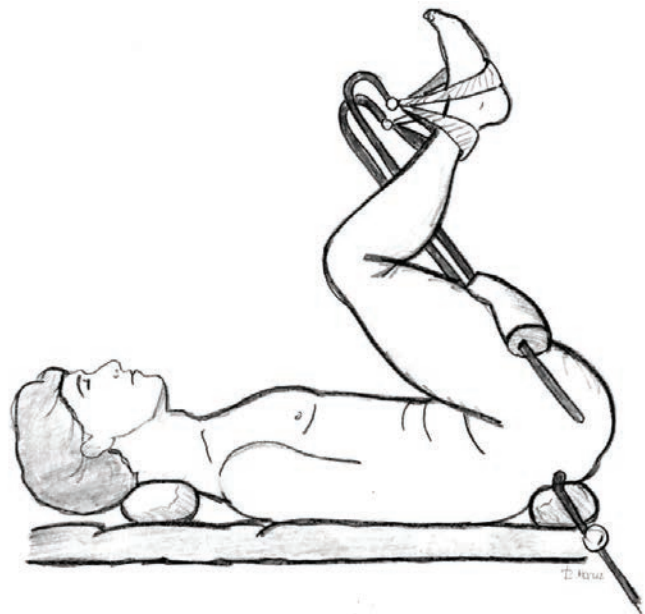
Perineal radikal prostatektomide cerrah, rahat ekspozür sayesinde membranöz üretraya ve nörovasküler demetlere net olarak hakimdir (10). Bu yaklaşım, retropubik yaklaşımda neredeyse körlemesine gerçekleştirilen üetrovezikal anastomo-

zun direkt görüş altında, sızdırmazlık garantiye alınarak ve çok rahat bir şekilde yapılmasını sağlamaktadır.

Tromboembolik komplikasyonlar açısından bakıldığında, RPP'de hastanın abartılmış litotomi pozisyonunda tutulması, alt ekstremitelerdeki venöz drenajın yerçekiminin etkisi ile en üst düzeyde gerçeğeşmesini sağlayarak komplikasyon oranlarını azaltacaktır. Ayrıca Santorini ven plexusunun bütünlüğü bozulmadığı için tromboembolik komplikasyonların diğer yaklaşımlara göre daha düşük oranda gelişmesi beklenir.

Cerrahi teknik

Hastaya yüksek/abartılmış litotomi pozisyonu verilirken, alt ekstremitenin kan dolaşımını korumak için bacakların basıya maruz kalacak yerlerinin uygun şekilde tamponlanıp korunmasına dikkat edilmelidir. Kalça bölgesinde gözden kaçan bası ve aşırı katlanmaların, kan dolaşımını bozmanın yanında siyatik nöropraksiye neden olabileceği unutulmamalıdır. Uygun pozisyon verilmemiş hastalarda, özellikle operasyon süresinin uzaması durumunda, rabdomiyoliz gelişebildiği rapor edilmiştir. Sakrumun altına bir yastık konularak perine bölgesi daha yükseğe ve öne getirilir (Resim 1).

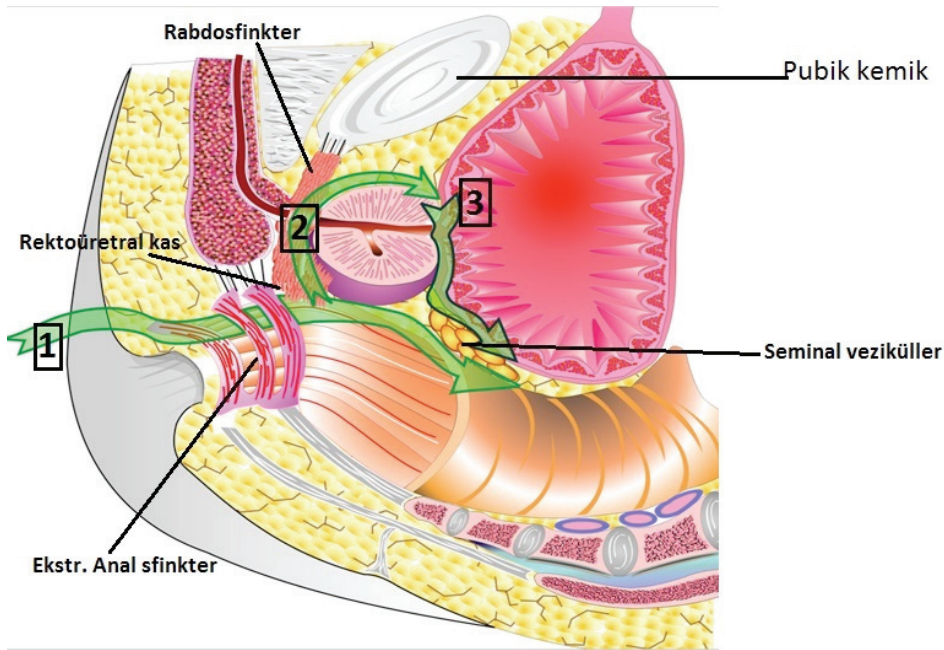


Resim 1. Hasta pozisyonu.

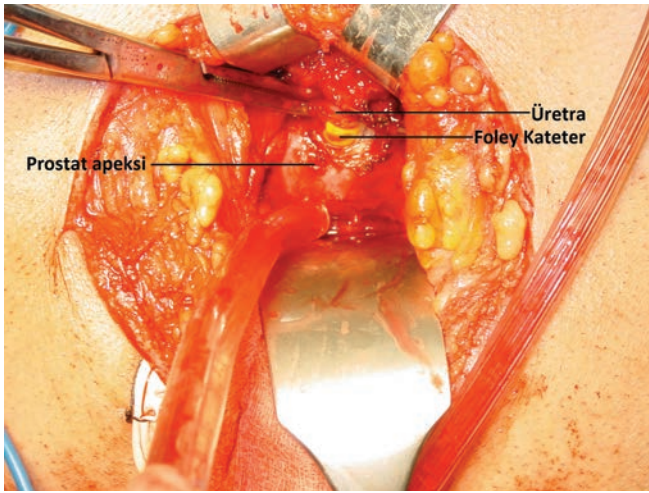
Operasyon sırasında prostatın ve rektum duvarının steril şekilde palpasyon ve manipulasyonunu mümkün kılmak için, bir steril eldivenin bileklik kısmı anüs çevresine sütüre edilir. Eldivenin içine povidon iyodin gibi bir antiseptikten bir miktar konur ve dışına steril lubrikan sıvı sürülerek eldiven rektuma itilir. Daha sonra, prostatın cerrahi sahadaki mobilizasyonunda kullanılmak üzere transüretal olarak Lowsley ekartör yerleştirilir ve kanatları mesane içinde açılır. Fakat mesaneye itilerek balonu şişirilmiş basit bir Foley sonda da aynı amaçla kullanılabilecek pratik bir alternatiftir. Anüsün üst yarısına, apeksi perine ortasına gelecek ve uçları iskial çıkıntıların 1 cm medialinde veya tam üzerinde sonlanacak şekilde ters U / hilal şeklinde bir insizyon yapılır. Cilt altında diseksiyona başlamadan önce cerrah, birbirinin alternatifi olan Young'un ekstrasfinkterik yolu ile Belt'in subsfinkterik yolundan hangisini kullanacağına karar vermiş olmalıdır. Bu yollardan hangisi kullanılırsa kullanılsın, PRP ameliyatı kabaca 3 aşamada gerçekleşecektir: (1) Seminal veziküllerin kontrolü ile tamamlanacak posterior diseksiyon (2) Prostatik apeks ve anterior diseksiyon, (3) Mesane boynu transseksiyonu ve anastomoz (Resim 2).

Cilt altı diseksiyonla ilerlendiğinde, santral perineal tendona ulaşılır. Bu diseksiyon sırasında cildin, orta hatta yerleştirilen iki Allis klemple ekarte edilmesi kolaylık sağlayacaktır. Santral perineal tendonun her iki yanında bulunan iskiorektal fossalarda parmakla künt diseksiyon yapılarak tendon serbestlenir ve koter yardımı ile kesilir. Santral tendon düşürüldükten sonra, diseksiyon bulbospongioz kasların posteriorunda bulunan fibröz bantlara kadar ilerletilir. Bu yapı kesilip düşürüldükten sonra, orta hatta rektoüretal kaslar, laterallerde ise levator ani kasları görülecektir. Rektumu korumaya azami dikkat gösterilerek rektoüretal kas kesilir. Bulbospongioz kasların altında kalan fibröz bileşke bir ekartör yardımı ile yukarı çekildiğinde, üretra ile rektum arasındaki plan ve rektoüretal kasların ekspozürü daha rahat sağlanır.

Rektoüretal kaslar tamamen düşürüldüğünde, rektumun üzerindeki Denonvillier fasyasının posterior tabakası arkaya doğru sıyrılarak seminal veziküllere yaklaşılar. Denonvillier fasyası her iki seminal vezikülün medyal sınırları arasında transvers olarak insize edilir, seminal veziküller ile vazal ampullar ayrıştırılır. Ekartör yardımı ile prostat apeksi ve



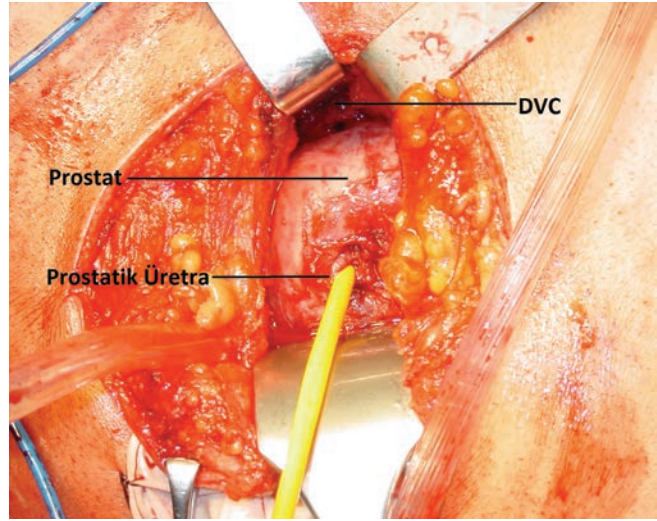
Resim 2. Takip edilecek diseksiyon planları: (1) Posterior diseksiyon, (2) Prostatik apeks ve anterior diseksiyon, (3) Mesane boynu transseksiyonu.



Resim 3. Apikal diseksiyon ve membranöz üretranın transseksiyonu.

içinde ekartör ya da kateter bulunan membranöz üretra kolaylıkla palpe edilir. Bu bölgede aşırı diseksiyon yaparak üretrayı çepeçevre serbestleştirmek, üretral sfinkter yaralanmasına neden olacağı için sakıncalıdır, prostat apeksinin distalinde posterior membranöz üretra transvers olarak açılarak içindeki Foley kateter distalden kesilerek sahaya alınır ve sonraki aşamalarda bir ekartör/ retractor görevi görebilir (Resim 3).

Posterior ve apikal diseksiyon tamamlandıktan sonra, prostatın anterior yüzünde diseksiyona başlanır. Bu planda, genellikle bir tampon yardımı ile yapılan künt diseksiyon sayesinde, dorsal venöz kompleks anteriora itilerek saha dışında bırakılabilir (Resim 4). Anterior diseksiyonda ilerlendiğinde, prostatovezikal bileşke seviyesine ulaşılır. Mesane boynunun anterioru koter veya bistüri ile açıldığında, foley kateterin balonu görülür. Balonun üzerinden mesane boynunun ön yarısı tamamen insize edildiğinde kateterin balonu indirilir. Kateterin mesane içindeki ucu insizyon hattından dışarı alınarak diğer ucla birlikte klempenir. Bu klemp yine traksiyon için kullanılırsa, prostat aşağı doğru çekilir ve mesane boynunun posterior mukozası, trigon ve orifisler rahatlıkla görülebilir hale gelir. Orifislere dikkat ederek, boynun arka köprüsü de kesilir. İnsizyon vaz deferensin ampullasının ön yüzeyi ve seminal veziküller belirene kadar devam ettirilir.



Resim 4. Prostatın anterior yüzünde diseksiyon. Dorsal venöz kompleks (DVC) saha dışına kolayca itilerek diseksiyon planı mesaneye doğru ilerletilir.

Her iki vaz koterle kesilir, seminal veziküller künt diseksiyonla etraftan tamamen serbestlenir. Seminal veziküllerin çok daha önce, yani prostatın posterior diseksiyonu tamamlandığında rektoprostatik köşeden de serbestlenmesi mümkündür. Seminal veziküllerin lateralinde yerleşmiş bir doku parçası olarak palpe edilebilen lateral pediküller bağlanıp, prostat tarafında kesilmelidir. Pediküller kesildikten sonra spesimen çıkarılabilir.

Kanama kontrolü yapıldıktan sonra eksternal meadan 18 F bir kateter itilerek üretra güdüğünden sahaya çıkarılır. Kateteri mesane içine itmeden önce, üretrovezikal anastomozun anterior sütürlerini koymak doğru olur. Bu dikiş materyalinin 3/0, emilebilen ve çift iğneli bir materyal olması önerilir. Sağ yarı ve sol yarı, sürekli dikiş ile saat 6 hizasına getirildiğinde birbiri ile bağlanır. Böylece tek dikiş materyali ile sızdırmaz bir anastomoz tamamlanmış olur. Anastomozdan önce, gerekirse, mesane boynuna tenis raketi tarzında rekonstrüksiyon uygulanabilir. Kateterin balonu mesane içinde şişirilir ve anastomozun sızdırmazlığı kontrol edilir.

Sahaya Penrose dren yerleştirilir ve cilde tespit edilir. Levatör ani kasları ve santral tendon 2/0 emilebilen sütürle yaklaştırılır. Ölü boşluk kalmasını



Resim 5. Operasyon sonunda, Penrose dren yerleştirilmiş halde perinenin görünümü.

önlemek için cilt altı dokular 3/0 emilebilen suturelerle kapatıldıktan sonra, cilt 4/0 keskin prolenle kapatılarak işlem sonlandırılır (*Resim 5*).

Postoperatif süreç

Hastalar anestezinin etkisinden kurtulduklarında ağızdan beslenmeye başlayabilirler. Operasyondan sonraki birinci gün hastalar mobilizasyona teşvik edilmelidir. Perineal prostatektomi genellikle şiddetli ağrıya yol açmaz, rutin postoperatif analjezi bu hastalar için yeterli olacaktır. Anastomozun göz önünde ve kontrollü bir şekilde gerçekleştirilebiliyor olması, idrar ekstravazasyonunu minimal seviyeye indirir. Bu nedenle Penrose dren genellikle operasyondan sonraki birinci veya ikinci günde çekilebilir. Rutin olarak uygulanmamasına karşın, bazı vakalarda defekasyon sonrasında antiseptik solüsyonlu oturma banyoları yara yerinin kontaminasyonunu önleyebilir. Laksatif uygulaması çoğunlukla gerekmez, ayrıca rektuma hiçbir şey itilmemelidir. Perineal radikal prostatektomi hastaları genellikle postoperatif ikinci günde taburcu edilebilirler. Cerrahin tercihinin bağlı olmakla birlikte üretral kateter 7-14 gün arasında çekilebilir.

KOMPLİKASYONLAR

İntraoperatif

Kanama: İntraoperatif kanama miktarı retropubik prostatektomiye kıyasla daha azdır. Harris 508 hasta arasından sadece %1'inde kan transfüzyonu gerektiğini bildirmiştir (30).

Rektal yaralanma: Rektal yaralanma olasılığı %1-11 arasında bildirilmiştir ve genel olarak RRP'dekinden daha yüksektir (31,32). Yaralanma hemen fark edilir ve onarılırsa, çoğu zaman operasyon sonrasında herhangi bir soruna neden olmaz. Onarımda suture 2 tabaka halinde konulmalıdır. Genellikle ilk tabaka için 3/0 emilebilen bir materyal, ikinci tabakada ise Lambert tarzında 3/0 ipek kullanılması önerilir.

Nöropraksi: Uzun süreli operasyon, pozisyona bağlı aşırı gerilmeler veya doku basıları nöropraksiye neden olabilir. Bunların çoğu bir gün içinde kendiliğinden geriler, fakat daha şiddetli nöropraksi olgularının ayak tabanlarında uzun süreli yanma hissi ile karşılaşılabılır. Nöropraksi sebebi olarak sural sinir basısı gösterilmektedir. Price ve ark. RPP uyguladıkları 111 hastanın 43'ünde (%38,7) belirli bir derecede ekstremitte nöropraksisi geliştiğini tespit etmişlerdir (33).

Postoperatif

Yara yeri enfeksiyonu: Operasyon öncesinde ve sonrasında uygun kapsamda antibiyotikler uygulanırsa yara yeri enfeksiyonu ile sık karşılaşılmayacaktır. Perineal prostatektomide yara yeri enfeksiyonu oranının retropubik yaklaşıma kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (34). Çoğu vakada antibiyotikler ve antiseptik oturma banyoları yeterli olur.

Anal inkontinans: Ameliyattan sonraki ilk hafta içinde, anal sfinkterin operasyon sırasında retraksiyonuna ve postop rektal ödeme bağlı olarak hastalarda sık defekasyon gereksinimi olsa da, kalıcı anal inkontinans bildirilmemiştir. PRP uygulanan hastalar ile RRP uygulanan hastaları bağırsak fonksiyonları açısından karşılaştıran bir çalışmada, bu iki grup arasında fekal inkontinans açısından fark görülmemiştir (35).

Yara yerinden uzun süreli direnaja: İnsizyon hattından uzun süreli idrar direnaja görülürse, çoğu kez transüretral kateterin süresi uzatılarak düzelir.

Üriner inkontinans: Hastaların çoğu tam bir idrar kontrolüne tekrar kavuşmaktadır. Uzamış idrar inkontinansı görülme olasılığı 70 yaşın üzerindeki hastalarda daha yüksektir. Ayrıca PRP uygulanan hastalarda idrar inkontinansı oranının RRP uygulanan hastalardan farklı olmadığı bildirilmiştir (36). Harris ve ark. anastomozda aralıklı sütür kullanıldığı zaman 1 yıl sonunda inkontinan hastaların oranını %2,5 olarak bildirmiştir. Öte yandan sürekli sütür kullanıldığında, tam kontinans oranının kateter çekildiği sırada %50, 4. ayda %93 ve 1'nci yılda ise %99 olduğu görülmüştür (37). Başka bir çalışmada ise, RPP sonrası 10'uncu ayda hastaların %95'inin tam kontinan olduğu ve bunların tamamının 69 yaş altı hastalar olduğu rapor edilmiştir (3). 2000 yılında yapılan bir çalışmada Parra, RPP hastalarında kontinans oranını %94 ve RRP hastalarında %93 olarak bildirmiştir (38).

Eretil disfonksiyon: Sinir koruyucu tekniklerle ilgili yeni gelişmeler radikal retropubik prostatektominin yanı sıra radikal perineal prostatektomiye de uyarlanmıştır. Doğru şekilde seçilen vakalarda bu teknikler penetrasyona yetecek kalitede tatminkâr spontan ereksiyonlar sağlayabilmektedir. Bir çalışmada operasyondan 12 ay sonra tek taraflı sinir korunan hastalardan %56'sında, iki taraflı sinir korunanlardan %74'ünde koitusa imkân tanıyan erektile fonksiyon tespit edilmiştir (30). Seçilmiş vakalarda sinir koruyucu teknik kullanılarak uygulanan PRP sonrasında Parra'nın bildirdiği potens oranları %70'e yakın iken, Weldon ve ark'ı bu oranı %34 olarak tespit etmiştir (4,38). Bu rakamlar bilateral sinir koruyucu teknik uygulayan Catalona'nın (%71), Parra'nın (%47) ve Stanford'un (%44) retropubik radikal prostatektomi yapılan hastalar için bildirdikleri oranlara yakındır (2,39,40).

Anastomoz darlığı: Üretral darlıklar ile RPP'de RRP'den daha az oranda karşılaşılar. Yakın dönemdeki çalışmalarda anastomoz darlığı gelişen RPP vakalarının oranı %2-4 olarak bildirilmektedir (41).

Sonuç

PRP klinik olarak organa sınırlı prostat kanserinde iyi tolere edilebilen etkin bir tedavi yöntemidir. RRP ile karşılaştırıldığında PRP perioperatif morbiditesi daha düşük olan, hastanede kalış süresini kısaltan, maliyet açısından daha etkin ve nekahat süresi daha kısa bir yöntemdir. Sadece birkaç kez modifiye edilmiş olmasına rağmen bu yöntem, uygun hastaların lokalize prostat kanseri tedavisinde RRP ile en azından eşdeğer sonuçlar vaat etmektedir.

Lokalize prostat kanseri olgularının sayıca arttığı, radikal prostatektomi uygulamalarının etkinliğine dair bilgilerin pekiştiği, tedavi maliyetlerinin her geçen gün daha da önem kazandığı ve minimal invazif yöntemlere yönelik ilginin giderek arttığı günümüzde, radikal perineal prostatektominin ciddi bir alternatif olarak tekrar ele alınması gerekiyor.

Kaynaklar

1. Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: An anatomic approach. NCI Monographs. 1988; 7: 133-137.
2. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate. 1983; 4: 473-48.
3. Weldon VE. Extended radical perineal prostatectomy: An anatomical and surgical study. J Urol. 1988; 139: 448.
4. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. J Urol. 1997; 158: 1470-1475.
5. Weyrauch HM. Surgery of the prostate. Philadelphia, WB Saunders Co. , 1959; 172-230.
6. Gouley JWS. Some points in the surgery of the hypertrophied prostate. Trans of Am Surg Assoc. 1885; 3: 163-192.
7. Billroth T. Carcinoma der Prostata. Chir Erfahrungen, Zurich, 1860-67. Archiv Fur Klinische Chirurgie. 1869; Bd. X, S. 548.
8. Young HH. The cure of cancer of the prostate by radical perineal prostatectomy (prostate-seminal vesiculectomy): History, literature and statistics of Young's operation. J Urol. 1945; 53: 188-256.
9. Belt E. Radical perineal prostatectomy in early carcinoma of the prostate. J Urol. 1942; 48: 287-297.
10. Weldon VE, Tavel FR. Potency sparing radical perineal prostatectomy: Anatomy, surgical technique, and initial results. J Urol. 1988; 140: 559-562.
11. Partin AW, Kattan MV, Subong E, 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.
12. Saito S, Murakami G. Anatomical study of perineal pelvic lymphadenectomy. Int J Urol. 2007; 14, 978-980.
13. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation

- of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol*. 1993; 149: 1040.
14. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin N Amer*. 1993; 20: 713.
 15. Horuz R, Göktaş C, Çetinel CA, et al. Simple preoperative parameters to assess technical difficulty during a radical perineal prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45(1):129-133.
 16. Boczek J, Melman A. Radical perineal prostatectomy in obese patients. *Urology*. 2003; 62: 467-469.
 17. Heidenreich A, Pfister D, Thissen A, et al. Radical retropubic and perineal prostatectomy for clinically localised prostate cancer in renal transplant recipients. *Arab J Urol*. 2014; 12, 142-148.
 18. Mokulis J, Thompson I. Radical prostatectomy: is the perineal approach more difficult to learn? *J Urol*. 1997; 157: 230-232.
 19. Eliya F, Kern K, Gonzalez J, et al. Radical perineal prostatectomy: a learning curve? *Int Urol Nephrol*. 2011; 43:139-142.
 20. Güneş M, Akyüz M, Uruç F, et al. Radical perineal prostatectomy: Our initial experience. *Turk J Urol*. 2014; 40(2): 89-92.
 21. Paiva CS, Andreoni C, Cunha GP, et al. Differences among patients undergoing perineal or retropubic radical prostatectomy in pain and perioperative variables: a prospective study. *BJU Int*. 2009; 104,1219-1226.
 22. Scott V, Burgess MD, Atug F, et al. Cost Analysis of Radical Retropubic, Perineal, and Robotic Prostatectomy. *J Endourol*. 2006; 20(10):827-20.
 23. Schmeller N, Keller H, Janetschek G. Head-to-head comparison of retropubic, perineal and laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2007; 14, 402-405.
 24. Laydner H, Akça O, Autorino R, et al. Perineal robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in the cadaver model. *J Endourol*. 2014; 28(12):1479-1486.
 25. Akca O, Zargar H, Kaouk JH. Robotic Surgery Revives Radical Perineal Prostatectomy. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):340-1..
 26. Prasad SM, Gu X, Lavelle R, et al. Comparative Effectiveness of Perineal Versus Retropubic and Minimally Invasive Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2011;185, 111-115.
 27. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate-specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol*. 1995; 153(5):1565-1569.
 28. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al. Positive margins in radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol*. 1990; 143: 1166.
 29. Sammon JD, Trinh QD, Sukumar S, et al. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: A detailed assessment of margin extent and location. *Urol Oncol*. 2013; 31(8):1470-1476.
 30. Harris MJ. Radical perineal prostatectomy: cost efficient, outcome effective, minimally invasive prostate cancer management. *Eur Urol*. 2003; 44(3): 303-308.
 31. de Arruda HO, Cury J, Ortiz V, et al. Rectal injury in radical perineal prostatectomy. *Tumori*. 2007; 93(6):532-535.
 32. Yıldırım M, Göktaş C, Horuz R, et al. Rectal injury during radical prostatectomy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012; 18(3):250-254.
 33. Price DT, Vieweg J, Roland F, et al. Transient lower extremity neuropraxia associated with radical perineal prostatectomy: a complication of the exaggerated lithotomy position. *J Urol*. 1998; 160: 1376-1378.
 34. Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, et al. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy-a population-based study. *Urology*. 1999; 54(2): 301-307.
 35. Korman HJ, Mulholland T, Huang R. Preservation of fecal continence and bowel function after radical perineal and retropubic prostatectomy: a questionnaire-based outcomes study. *J Urol*. 2003; 169(4): 442.
 36. Steiner MS, Morton RA, Walsh PC. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol*. 1991; 145(3): 512-514.
 37. Harris MJ. The Impact of Bladder Neck and Urethral Preservation on Continence and Margins During Radical Perineal Prostatectomy. Presented at: 47th Annual James C. Kimbrough Seminar. San Antonio, Tx; A55, 1999.
 38. Parra RO. Analysis of an experience with 500 radical perineal prostatectomies in localized prostate cancer. *J Urol*. 2000; 163: 284-285.
 39. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999; 162(2): 433-438.
 40. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 2000; 19; 283(3): 354-360
 41. Gillitzer R, Thomas C, Wiesner C, et al. Single center comparison of anastomotic strictures after radical perineal and radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2010; 76: 417-422.

Prostat Kanserinde PSA Dışı Tümör Belirteçleri

Ferhat Ateş, Zeki Aktaş

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Amaç: Prostat kanserinin tespit edilmesine olanak sağlayan veya prognozunu belirlemede yardımcı olabilecek PSA dışındaki belirteçler hakkında son literatürü gözden geçirmek.

Bulgular: PSA organa özgül olması ancak tümöre özgül olmaması nedeniyle prostat kanseri tanısında mükemmel bir belirteç değildir. PSA dışında, kanser tanısını koyduracak özellikler taşıyabilecek, kan veya idrarda tespit edilebilen birçok belirteç tanımlanmıştır.

Sonuç: Günümüzde PSA'nın eksik yönlerini tamamlamak üzere tanımlanmış birçok belirteçten, 4K skoru, PHI indeksi, TMPRSS-2 ERG füzyon, PCA-3, son ikisinin kombinasyonundan oluşan MiProstat Skoru ile multiparametrik MR görüntüleme ön plana çıkan ve ilgi gören uygulamalardır. Bunların dışında üzerinde çalışılan birçok genomik testler de vardır.

GİRİŞ

Tümör belirteçleri, klinik bulguları destekleyen ve kanser tanısına götüren moleküler tabanlı testler olarak tanımlanabilir. Kanser tanısı, başlı başına ürkütücü bir durumdur. Birçok kanserde, yaşamı tehdit etme özelliği ve hayatı kısaltma riski vardır. Prostat kanseri (PCa) için hastalık çoğunlukla bu boyutta olmasa da, erken tanı ve uygun tedavi ile tam kür sağlama ihtimali yüksektir. Prostat spesifik antijen (PSA), adından da anlaşılacağı üzere prostat özgüdür ancak kansere özgül değildir. Birçok farklı durum, PSA'yı kanda yüksek değerlere taşıyabilir. PSA ayrıca yaş, prostat boyutu, enflamasyon, travma gibi birçok faktörden de etkilenir. Serbest PSA oranı, PSA yoğunluğu, PSA yükselme hızı, yaşa göre PSA değeri gibi birçok alt parametre kullanılarak kansere özgüllük derecesi arttırılmaya çalışılsa da, klinik önemli kanseri, klinik önemsiz kanserden ayırt edememesi, son zamanlarda klinisyeni en çok sıkıntıya

sokan durumlardan birisidir. Gereksiz biyopsilerin oranı, diğer yayınlardakine benzer olarak bizim serimizde de %50'nin üzerindedir.

Klinik önemsiz prostat kanserinde aktif izlem ile gereksiz tedavilerin morbiditelerinden kaçınmak söz konusu olabilir düşüncesiyle son yıllarda giderek artan oranda aktif izleme ait düşünceler çoğalmaktadır. Özellikle yaşamı tehdit edebilecek özellikler taşıyan yüksek riskli hastaları, düşük riskli hastalardan ayırt edebilecek özellikler taşıyabilecek moleküler bir belirteç bulma arayışı sürmektedir. Araştırmalar son on yılda serumda, idrarda veya dokuda çalışılabilen prostat kanseri için anlamlı belirteçler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Bu derlemede prostat kanseri tanısında kullanılması muhtemel ve araştırma aşamasında olan PSA dışı belirteç seçenekleri gözden geçirildi. Ticari olarak kullanımda olan, prostat biyopsi kararını vermede yardımcı olan kan (serbest PSA, 4K skoru, prostat sağlık indeksi-PHI) ve idrar testleri (PCA3, TMPRSS2:ERG) ile araştırma aşamasında olan diğer yeni belirteçler özetlenmeye çalışıldı.

EAU kılavuzu, PSA haricindeki serum testleri olarak halen ticari olarak mevcut bulunan serum veya plazmada çalışılabilen kallikrein paneliyle ilişkili birkaç ölçüm metodundan bahsetmektedir. Bunlar FDA'nın onayladığı prostat sağlık indeksi (PHI) testi, serbest ve total PSA kombinasyonu ile (-2)proPSA izoformu (p2PSA) ve dört kallikrein (4K) skor testi (serbest, intakt ve total PSA ile kallikrein benzeri peptidaz 2 [hK2])dir. PHI ve 4K skoru testlerinin her ikisi de gereksiz biyopsileri azaltmayı hedeflemektedir. Birkaç prospektif çok merkezli çalışmada PHI ve 4K skorunun PCa tespitinde fPSA'dan, klinik anlamlı kanser tanısı öngörmede de PSA 2-10 ng/ml arasındaki hastalarda üstün olduğu gösterilmiştir.

PCA3 ile ilgili de ticari olarak mevcut olan Progenesa™ idrar testi'nin PSA yüksekliği olanlarda PCa tespitinde total ve f/t PSA'ya üstün olduğu, AUC (area under curve) değerleri ile gösterilmiştir (1-3). PCA3 skoru prostat tümör hacmi ile artmaktadır fakat Gleason skoru ile ilişkisi tartışmalıdır, aktif iz-

lemde kullanımı da doğrulanmamıştır (4). Halen Progenesa testinin ana endikasyonunun ilk biyopsisi negatif olanlarda ikinci biyopsi gerekliliğinin belirlenmesine yardımcı olmak olduğu ancak bu amaçla klinik kullanımının etkinliğinin de açık olmadığı vurgulanmaktadır (5).

Serbest PSA

PSA'nın katalitik etkisine bağlı olarak kanda yoğun olarak alfa-1 antikomotripsin ile bağlı olarak bulunur (kompleks PSA), küçük bir kısmı ise bağlı değildir (serbest PSA) (6). Serbest PSA'nın total PSA'ya bölünmesi (%fPSA)'nın prostat kanseri için belirteç olarak kullanımı konusu yaygın olarak araştırılmıştır (7). NCCN ve EAU kılavuzları, yüksek PSA durumunda serbest PSA oranına bakılmasının refleks olarak yapılmasını önermektedir (8). Daha düşük seviyelerin daha yüksek dereceli tümörlere ait olduğu düşünülmektedir. Serbest PSA, ayrıca 4K skoru ve PHI indeksi gibi çoklu belirteç panellerinin de üyesidir. 4K skoru validasyon çalışmasında serbest PSA'nın çıkarılmasının %70-82 oranında kanser ayırımında eksiklik yarattığını göstermiştir (9).

4K skoru

4K skoru ticari olarak bulunan bir belirteç olup, 2016 NCCN kılavuzunda başlangıçtaki veya tekrar biyopsiler öncesi başvurulabilecek bir test olarak gösterilmiştir (8). Skor, klinisyene hastanın biyopsi ile tanısı konabilecek yüksek riskli kanser (Gleason 7 veya üzeri) hakkında klinik değişkenler (yaş, önceki biyopsi sonucu, parmakla rektal inceleme bulgusu) ile ölçümle elde edilen 4 kallikrein belirteç : total PSA, serbest PSA, intakt PSA ve hK2 içeren öngörü modeli kullanarak, bilgi verir. Günümüzde biyopsi öngörüsü için 15984 erkeği içeren dört kallikrein paneli üzerindeki 11 çalışma yayınlanmıştır. Model, ERSPC çalışmasının verileri üzerinden geliştirilmiştir. Bu model ile, ilave kallikreinleri içermeyen önceki baz modele göre yüksek dereceli kanserleri daha iyi ayırt etmek mümkündür, önceden taranmamış

erkekler (10,11), önceden taranmışlar (12,13) önceki biyopsisi negatif olup tekrar biyopsiye gidenler (14) ve biyopsi öncesi inceleme yapılan erkeklerde klinik dizaynda yer almıştır. Tipik çalışmada (13), önceden taranmış erkeklerde yüksek dereceli kanseri öngörmek için kallikrein modelinin eğri altında kalan alanı (AUC) 0.80 dir. Yaş, PSA ve PRİ'yi içeren modelde ise 0.71 di. Klinik kullanım için son istatistik model, İngiliz ProtecT çalışmasının verileri ile inşa edildi (n1/4 6129). Yüksek dereceli kanserin AUC'si dört kallikrein testi için 0.82, sadece PSA'yı içeren ve diğer kallikreinleri içermeyen modelde ise 0.74 bulunmuştur (16). ProtecT çalışmasından elde edilen model daha sonra ABD'de prospektif kohort ile (n1/4 1012) bağımsız araştırmacılar tarafından dışarıdan valide edilmiştir (9). Prostat kanser prevention trial (PCPT) risk kalkülatörü modelinde AUC 0.82 ye karşın 0.74'dür. Bu model oldukça iyi kalibre edilmiştir ve karar analizi göstermiştir ki, biyopsi endikasyonu koymak için bu panelin kullanılması gereksiz prostat biyopsilerini yaklaşık %50 azaltacak, yüksek dereceli kanserleri atlama ve tedavide gecikmeyi de önleyecektir (1000 hastada 24 olgu). Afrikan-Amerikan erkeklerde bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da panelin dağılımı daha üstündür. Tüm çalışmalardaki tek sınırlama, biyopsi kullanılmasının son nokta olması ve Gleason skorunun sadece biyopsiye göre verilmesidir.

Büyük İsveç toplum tabanlı bio-bank çalışmasında (17), kallikrein model, tarama yapılmadan takip edilen erkeklerde 15-20 yıllık uzak metastaz riski veya prostat kanserinden ölüm riski ile sıkı bağlantılı bulunmuştur. Tipik bir analizde yalnız PSA kullanılan modelde konkordans indeksi 0.805 iken kallikrein modelde 0.875 bulunmuştur. Kritik olarak, 10 yıllık metastaz riski hafifçe artmış PSA değeri olanlarda çok düşüktür (yaklaşık %0.2). Fakat bu erkekler PRİ ve tekrar PSA ile izlense de kallikrein öngörü modelinde düşük risklidir. Bu bulgular düşük 4K skoru olanlarda yükselmiş PSA'sı olsa bile biyopsi yapmamanın güvenli olduğunu desteklemektedir. ABD'de rutin olarak yapılan etki değerlendirme çalışmasında 4K skorunun kullanılması ile biyopsi

insidansının %65 oranında azaldığı bulunmuş, ürologların düşük skorları klinik kararlarında kullandıklarını göstermiştir (18).

PROSTAT SAĞLIK İNDEKSİ (PHI)

PHI indeksi, total PSA, serbest PSA ve -2proPSA'yı kullanan bir kan testidir ve formülü şudur: $([-2] \text{proPSA}/\text{fPSA}) - \text{HPSA}$. 2012 yılında FDA tarafından onaylanmıştır ve 2016 NCCN kılavuzunda başlangıç veya tekrar biyopsi kararında ikincil test seçeneği olarak gösterilmiştir (8). Halen ticari olarak sunulmakta olan belirteç testleri arasında en ucuz olanıdır. ABD'de yapılmış geniş çok merkezli prospektif çalışma gösterdi ki, %95 duyarlılıkta, PHI indeksi total PSA ve %fPSA'dan daha spesifiktir (19). PHI aynı zamanda klinik anlamlı hastalığın öngörülmesinde PSA, %fPSA ve p2PSA'nın teker teker kullanılmasından daha fazla öngörü doğruluğuna sahiptir (20).

Anahtar noktalar:

Prostat biyopsi kararı vermede yardımcı olan refleks test olarak birçok belirteç vardır

fPSA yıllardır yaygın olarak klinik kullanımdadır ve yeni 4Kskoru ve PHI testinin de komponentidir.

4K skoru ve PHI, ilk veya tekrar biyopsi öncesi klinik anlamlı prostat kanseri öngörüsünde total PSA'dan daha özgündür.

PCA3 idrar testi tekrar biyopsi kararında kullanılabilir fakat agresif hastalıkla ilişkisi tartışmalıdır.

Refleks testler orta derecede yükselmiş PSA'sı olanlarda rutin olarak uygulanabilir. Prostat kanseri tanısını artırır.

Dela Calle ve ark. tarafından yapılmış diğer bir çok merkezli çalışmada (21), ABD'de yükselmiş PSA ve/veya şüpheli PRİ olanlarda ayrı çalışmalarda PHI indeksi AUC'si 0.82 ve 0.78 bulunmuş ve biyopside Gleason ≥ 7 'nin önemli öngörü değeri olduğu gösterilmiştir. Biyopsi için PHI'nin eşik değeri 24 olarak alındığında gereksiz biyopsilerden %36-41 kaçınılabilir ve klinik anlamsız kanser tanısından %17-24 uzaklaşılır.

PHI, uluslararası platformda dışarıdan valide edilmiştir. Guazzoni ve ark (22) tarafından PHI ile AUC 0.76 bulunmuş, PSA dansitesi (%61), %fPSA (%58)

ve total PSA (%53) den daha yüksek öngörü değeri olduğu gösterilmiştir. Lazzeri ve ark. çok merkezli çalışmasında da (23) yükselmiş PSA ve/veya anormal PRİ olup biyopsiye gidenlerde yüksek dereceli kanserin öngörüsünde, çok değişkenli modelde PSA ve fPSA'ya PHI eklenmesinin ilave katkı sağladığı gösterilmiştir. Biyopsi ihtiyacının belirlenmesinde PHI kullanılması %1.1 agresif kanser tanısını atlatırken %16 gereksiz biyopsiden koruduğu bulunmuştur. İsveç'te yapılan karşılaştırmalı çalışmada PHI ve dört kallikrein paneli biyopside yüksek dereceli kanserin ayırımında benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir (24).

4K skorundan farklı olarak, PHI değeri PSA izoformlarına bağlıdır ve yaş, önceki biyopsi ve PRİ sonuçları gibi diğer klinik parametreleri içermez. Ancak, çok değişkenli risk sınıflaması yapan PHI kullanan birçok valide edilmiş nomogram vardır. Örneğin Lughezzani ve ark (20) yaş, prostat hacmi, PRİ, prostat biyopsi öyküsü, ve PHI içeren nomogram düzenlemiş, AUC'yi 0.80 bulmuştur, bu çalışma PRO-PSA çokmerkezli Avrupa çalışma grubu (PROMETtheuS) (26) tarafından dışarıdan valide edilmiştir. Yine de, prostat hacmi, ilk biyopsi kararını vermede kullanılmayabilir. Diğer bir PHI tabanlı nomogram İrlanda'dan Foley ve ark. tarafından yayınlanmıştır(27), yaş, aile öyküsü, PRİ, önceki negatif biyopsi ve PHI ile toplamda yüksek dereceli prostat kanseri öngörüsünde AUC 0.79 ve tekrar biyopsiye gidenlerde 0.88 olarak bildirilmiştir. Her iki durumda da yalnız PSA'yı dikkate alan nomograma göre PHI daha üstündür. Sonuçta, Rotterdam risk hesaplayıcısının akıllı telefon uygulaması -diğer parametrelerle birlikte PHI yi de içermektedir ve klinik uygulamada kullanılmaktadır (28).

Sonuç olarak; birçok çalışmada PHI ve radikal prostatektomide patolojik evre, derece, tümör hacmi ve klinik anlamlı PCa için karışık sonuçları içeren kötü prognostik sonuçlar (29-32) ve biyokimyasal nüks (33) arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Bazal ve takipteki PHI sonuçları aktif izleme alınamayan hastalarda biyopsiye bağlı yeniden sınıflama-yı öngörmek için anlamlı derecede etkilidir (34-36).

İDRAR PCA3, TMPRSS2: ERG VE MI-PROSTAT SKORU

PCA3, PCa dokularında ortaya çıkan kodlanmayan DNA parçasıdır (37). PCA3, her bir loba 3 kez olmak üzere şiddetli yapılacak bir prostat masajı sonrası alınan idrarda ticari olarak hazır bir kit ile ölçülebilir. Tekrar biyopsilerde PCa tespiti ile ilgili olarak birçok çalışmada PCA3'ün total PSA veya fPSA ranına göre3 daha fazla tanısall doğruluk sağladığı gösterilmiştir (38,39). FDA 2012 yılında 50 yaşın üzerinde ve önceden 1 kez negatif biyopsisi olanlar için eşik değeri olarak <25 alınmak üzere tekrar biyopsi öncesi PCA3 kullanımını onaylamıştır. PCA3 ayrıca 2016 NCCN kılavuzunda da eşik değeri 35 alınmak üzere tekrar biyopsi kararı vermek için ikincil bir seçenek olarak kabul edilmiştir (8).

Her ne kadar NCCN kılavuzunda ilk biyopsi kararı vermede PCA3 kullanılması önerilmese de, birçok çalışma, bu durum için PCA3'ün etkinliğini araştırmıştır. İlk kez biyopsi yapılacak olan 562 erkeği içeren prospektif, çok merkezli, validasyon çalışması olan Early Disease Research Network çalışması bunlardan biridir (40). PCa tespit oranları <20, 20-35, 35.1-60 ve >60 değerlerinde %24, %38, %65 ve %80 olarak bulunmuştur. İlk biyopsi öncesi PCA3 eşik değeri 60 alınırsa pozitif öngörü değeri %80 olur. Ancak, 13 hastada yüksek dereceli PCa bulunmuştur ve PCA3 düzeyi <20 ve 20-60 arasında olup ilk biyopsi yapılanların %28'ini oluşturmaktadır. Dolayısıyla yüksek dereceli kanseri atlamamak için çok daha düşük eşik değeri bulunması gereklidir.

Toplamda, PCA3 ile agresif kanser arasındaki ilişki konusunda veriler çelişkilidir. Birçok çalışma PCA3 ile biyopsideki yüksek dereceli kanser ilişkisini göstermede, aktif izlemde yeniden evrelemede veya radikal prostatektomideki kötü prognostik sonuçları öngörmekte başarısız olmuştur (38,41-43). Ayrıca PHI'nin klinik anlamlı PCa tespitinde PCA3'ten daha başarılı olduğu gösterilmiştir (31,44). 3 PSA tabanlı belirteç-PHI, 4K skoru ve f/t PSA'nın yüksek dereceli ve düşük dereceli tümörleri ayırmada başarılı olduğuna dair açık kanıtlar varsa da, PCA3 için klinik

anlamli PCA'yı ayırt etmedeki başarısı açık değildir. PCA3 skorunun çok değişkenli risk değerlendirme ölçeklerinde diğer klinik değişkenlerle birlikte bir parametre olarak kullanılabilmesi de önemlidir. Örneğin Hansen ve ark. (45), ilk prostat biyopsi sonucunu öngörmek için ilk PCA3 tabanlı nomogramı dizayn etmişlerdir. Bu nomogramda PCA3 >21 ile birlikte, yaş, PSA, PRİ ve prostat hacmi parametreleri kullanılmıştır. Elshafi ve ark (46) da ilk biyopsi- de PCA3 ile birlikte yaş, ırk, aile öyküsü, PSA, PRİ ve prostat hacmini kullanarak toplamda PCa ve yüksek dereceli kanseri öngörmek için nomogram oluşturmuşlardır. Validasyon çalışmasında PSA dışında AUC'ler Loeb ve ark tarafından herhangi bir PCa için 0.74 ve yüksek dereceli tümör için 0.77 olarak bulunmuş, ancak önemli bir not, ilk biyopsi kararı vermede prostat hacmi genellikle kabul edilen bir değişken değildir. PCA3 skoru PCPT risk değerlendirme ölçeği gibi eski öngörü araçlarında da ilk veya tekrar biyopsi yapılanlarda kullanılmıştır (46). PCA3 kullanmanın ve performansını arttırmanın diğer bir yolu da, idrar panelinde PCA'ların yaklaşık %50'sinde görölmekte olan gen füzyonu TMPRSS2:ERG (T2:ERG) gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımıdır (47).

Yeni Mi-Prostat skoru (MiPS) ise, PCA3 ve T2:ERG kombinasyonunu kullanan idrar testidir olup prostat biyopsi sonuçlarını öngörmeye ilerleme sağladığı gösterilmiştir (48). İlk biyopsi yapılacak erkeklerde MiPS AUC'si yüksek dereceli kanser için 0.79'dur, yalnız PSA kullanıldığında ise bu oran 0.68 bulunmuştur. Sonuçta PCA3 ve T2:ERG kombinasyonu, bu belirteçlerin herhangi birinin yalnız başına kullanımına göre daha yüksek öngörü doğruluğu sağlamaktadır.

Son zamanlarda, tanısal görüntüleme yöntemleri prostat kanseri tanısında önemli bir aşama olmaya başlamıştır. Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (mpMR) yeni bilgiler sağlayarak prostat biyopsisine kılavuzluk etmektedir. mpMR bulguları kullanılarak klinik önemli prostat kanserini saptamada etkin olan nomogramlar geliştirilmiştir (49,50).

Okcelik ve ark., PCA3 skor eşik değerini 35 alarak, sensitivitesini %93,3 spesifitesini %68,57; pozitif prediktif değerini %56 ve negatif prediktif değerini %96 bulmuş, mpMRI'n sensitivitesini ise %70.58, spesifitesini %82.80, pozitif prediktif değerini %66.60 ve negatif prediktif değerini %85.2 bulmuşlardır. Gleason skoru 6 ve 7 olanlar arasında PCA3 skoru açısından fark bulamamışlardır. mpMRI ile PCA3'ün birlikte kullanıldığında ilk prostat biyopsi sonucunu öngörmeye pozitif prediktif değerin %91,66'ya çıktığını ve her birinin ayrı ayrı kullanımına göre daha başarılı olduğunu göstermişlerdir (51).

TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ

Tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) beş kromozom bölgesinde PCa ile anlamli derecede ilişkili olduğu NEJM dergisinde yayınlanmıştır (52). Her ne kadar her birinin PCa ile ilişkisi orta derecede anlamli olsa da, yazarlar toplamda güçlü bir ilişki tespit etmişlerdir. Yazarlar genetik bir testi piyasaya çıkarmayı hedeflediklerini bildirmiştir. Genotip ile kanser arasında çok güçlü bir ilişki olsa da -p değeri oldukça düşük- genetiğin öngörü değeri sınırlıdır, AUC 0.57'dir ve yazı tura atmaktan çok az daha iyi görünmektedir (53).

Ayrıca, yazarlar SNP'nin PSA'nın öngörü keskinliğine ne kadar ek katkı sağladığını hesaplamamışlar. Sonraki araştırma PSA içeren öngörü modeline SNP eklendiğinde AUC'nin çok sınırlı bir artış gösterdiğini bulmuştur (54). Sonraki genom-wide ilişki çalışması birçok farklı kromozomda birçok lokasyonda 30 farklı bağımsız SNP nin PCa tanısı ile ilişkisi olduğunu (55) bazılarının hastalığın sonuçları ile ilişkili olabileceğini desteklemiştir (56).

Yine de, bu SNP lerin kliniği direk etkilemesi ve riskle ilişkili ilave bilgi sağlamaya yönelik kanıt ortaya koyma derecesi oldukça sınırlıdır. Örneğin, Malmö diyet ve kanser kohortu çalışmasında büyük ve prospektif bir çalışmadır, ileri veya agresif PCa riski ile ilişkili, önceden PCa olduğu bilinen 50 hastanın sadece 7'sinde SNP'lerle ilişki bulunabilmiştir ve ayırt edici özelliği (0.57) PSA'dan (0.79) çok daha düşüktür (57). Editör yorumunda SNP lerin artık pros-

tat kanseri tespitinde kullanılmaması gerekliliği vurgulanmaktadır (58). Bu yüzden PCa ile ilişkili genetik risk faktörleri ile ilişkiler araştırılmaya devam etse de, halen tarama programlarınsa SNP lerin yeri yoktur.

İsveçten Stokholm3 çalışması prostat biyopsi sonuçlarını öngörmek için plazma biyo-belirteçleri ve diğer klinik değişkenler ile genetik polimorfizmleri birlikte kullanan bir modelin kullanımını test etmişlerdir (60). Bu kısmi panel henüz ticari kit olarak satılmamaktadır ve genetik belirteçlerin öngörü modellerinde kullanılması için maliyet etkinlik de dahil daha ileri çalışmalar gerekmektedir

DİĞER BELİRTEÇLER

PSA testinin orta dereceli özgüllüğü bilindiğinden, PCa tespitine yardımcı olmak üzere alternatif belirteçler bulunması için büyük çapta çalışmalar yapılması sürpriz kabul edilemez. Örneğin son Medline taramasında 2 hafta içinde uzun kodlanmayan RNA'lar (60), ALKBH3 (61), microRNA ile ilgili 2 farklı yaklaşım (63,64), PSA için yüzey genişletilmiş Raman saçılma (SERS)-tabanlı mikrodamlacık sensör (65), idrar karbonik anhidraz IX ekli mRNA (66), prostat spesifik membran antijeni (PSMA) (67) ve platelet faktör-4 (67) ile ilgili yayınlar bulunmuştur. Yayınlanmamış çalışmamızda microRNA'lar ile PCa arasındaki ilişki incelenmiş ve aktif izleme uygun olduğu halde prostatektomi patolojisinde daha ileri derece veya evrede tümör saptanan hastaları ayırt etmek için miR145'in kullanılabileceğine ait veriler elde ettik.

Burada son zamanlardaki bazı öne çıkan yayınlar özetlenecektir.

Erken prostat kanser antijeni 2 (EPCA-2) ile ilgili ön çalışma sonuçları yayınlanmış ve uygun örneklerde çok yüksek özgüllük (%92) bulunmuştur (68). Bu sonuçlar istendiğinde önemli ölçüde basında yer alabilir ve iddialıdır (69,70). EPCA-2 ile PSA tarafından kaçırılan birçok tümöre tanı koymak mümkün olabilirken aynı zamanda binlerce gereksiz biyopsinin de önüne geçilmesini sağlayabilir. Ancak daha sonra, EPCA-2 nin doğru olmadığı iddia edildi (71)

ve EPCA-2 ile ilgilenen ve onu satın alan firma, üreticiyi bilimsel dolandırıcılıktan mahkemeye verdi.

Diğer bir belirteç sarkozindir. Metabolomik profillemeye metodolojisinin doğrulaması olan sarkozin, başta basında geniş ilgi uyandırdı (72). Ancak, tekrarlamaya çalışmaları sarkozin ve PSA'nın birlikte kullanıldığında tek başına PSA'dan daha başarılı biçimde PCa'yı öngörmeye başarılı olduğunu göstermediler (73).

Engrailed-2 (EN2) idrar belirteci olan bir proteindir, toplanması için PCA3'ten farklı olarak prostat masajına ihtiyaç duyulmaz. Bu durum, EN2'yi kitlenin takibinde çekici hale getirmektedir ve prensipte sağlık profesyonelinin müdahalesi olmadan PCa tanısı koyabilmeye olanak sağlayabilir. Ancak, EN2 hakkında, bazı küçük hasta sayılı ön çalışmalarda PCa'lı hastaların idrarlarında PCa olmayanlara göre EN2 nin pozitifliğinin çok yüksek olduğu bildirilse de (74), cerrahi öncesi EN2 değeri ile tümör hacmi ve evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bildirilse de (75) veriler maalesef zayıf kalmıştır. Henüz EN2' nin klinik rolünü aydınlatmaya yardımcı olabilecek geniş çaplı çalışmalara ait veriler yoktur. NEJM de yayınlanan yüksek profilli çalışmada otoantikör paneli neredeyse mükemmel biçimde AUC 0.93 ile PCa olan ve olmayan erkeklerin kan örneklerinin ayırımını sağlamıştır (76). Yayınlandıktan 10 yıl sonra büyük doğrulama çalışması henüz yayınlanmıştır.

Çok yakın zamanda McKiernan ve ark (77) ExoDx-Prostate Intelliscore adında ilk idrar örneğinden idrar ekzosomlarını ölçen bir skor yayınladılar. İlk biyopsiye giden erkekler için yüksek dereceli hastalık için ekzosom panelinin AUC'si 0.73, total PSA ile ise 0.61 bulunmuştur. Birçok yeni tanısal araçta olduğu gibi, ekzosom skoru da serbest/total PSA oranı, PHI, 4kskor ve PCA3 gibi, kılavuzlara girebilmesi için geniş validasyon çalışmalarına ihtiyacı bulunmaktadır.

Yeni yayınlanmış bir derlemede (Pentyala)prostat kanseri belirteçleri arasında kanda ölçülebilen; prostatik asit fosfataz (PAP), hK2, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBPs), transforme edici büyüme faktörü beta-1 (TGF-β1), interlökin-6 (IL-6),

prstat spesifik membran antijeni (PSMA), Fatty acid synthase (FAS), erken prostat kanser antijeni (EPCA), ile idrarda ölçümü yapılabilen glutatyon-s transferaz (GSTP), PCA3, TMPRSS2:ERG ile ilgili çalışmalarından bahsedilmekte, doku/hücreye özgü tespit için çoklu gen analizinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği, GalNac-T3,PSMA, Hepsin ile PCA3 testlerinin ve prostasome denilen ve PCa hücresinden salınan, anjiyogenezisi uyaran proteinlerden bahsedilmekte, RT-PCR analizleri ile BPH ile PCa ayırımında kullanılabileceğine dair ipuçları olduğu bildirilmektedir. Dolaşan tümör hücrelerinin sayısı da ilgi gören belirteçler arasındadır.

Kandaki yağ asitleri düzeyi ile hatta trans-yağ asitlerinin agresif olmayan PCa ile ilişkili olduğunu, poliansatüre yağ asitlerinin ise PCa riskini azalttığını bildiren çalışmalardan bahsedilmektedir. Kandaki seks hormonları düzeyi ile PCa arasında ilişki kuran ancak tartışmalı olan bazı araştırmalardan da bahsedilmektedir.

Gelecek belirteçler arasında genomik test olarak uzun kodlanmayan RNA bölgesi SchLAP1'den bahsedilmekte, yüksek riskli hastalıkla ilişki kuran çalışmalar olduğu bildirilmektedir. Aynı konuyla ilgili idrar ekzosomları paneli ile PCA'da upregüle olan 221 ekzosomdan bahsedilmekte, kanserli olan ve olmayanları ayırt etmede kullanılabileceği öne sürülmektedir (78)

Albitar ve ark. çok yeni bir çalışmada kan ve idrarda 319 hastanın örneklerinde gen ekspresyon düzeylerine bakmış, UAP1, PDLIM5, IMPDH2, HSPD1, PCA3,PSA, TMPRSS2, ERG, GAPDH, B2M, AR ve PTEN düzeylerini incelemişler, bunlarla PCa varlığı ve yüksek dereceli ($GS \geq 7$) PCa varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. PCa için AUC 0.87, PPV ve NPV sırasıyla %87 ve %63 bulunmuştur. $GS \geq 7$ PCa için ise AUC 0.80, PPV ve NPV %56 ve %77 olarak belirlenmiştir. Sonuçta her iki algoritm kullanılarak yüksek dereceli agresif PCa için bu panelin kullanılmasının PPV %90 ve NPV %89 olduğu, klinik anlamlı kanser tanısı koymak, gereksiz biyopsiden kaçınmak için kullanılabileceği bildirilmiştir (79).

Yine yayınlanma aşamasında olan bir makalede yüksek dereceli kanser ayırımında homeobox c6

(HOXC6) ve distal-less homeobox-1 (DLX1) mRNA düzeylerinin AUC'sinin 0.90 olduğu, diğer risk ölçüm testlerine göre başarılı biçimde gereksiz biyopsiden koruyabileceği bildirilmektedir (80).

SONUÇ

Prostat biyopsi kararını almaya yardımcı olan PSA dışında birçok ticari alanda kullanımda olan seçenek mevcuttur. PSA tabanlı kan testleri serbest PSA, 4k skoru ve PHI, onlarca çalışmada binlerce hasta üzerinde doğrulanmıştır ve klinik anlamlı hastalık için büyük özgüllük sunar ve gereksiz biyopsileri azaltırken önemsiz kanser tanısını da azaltır. İdrar PCA3 halen mevcuttur ve tekrar biyopsiye giden erkekler için ilave bir seçenektir ve genişçe doğrulanması yapılmıştır. Yüksek dereceli hastalığın ayırımında performansı ile ilgili bazı ön kanıtlar olsa da, TMPRSS2:ERG gibi diğer belirteçlerle kombinasyonu daha ileri sonuçlara ulaşılması mümkün olabilir. SNP'ler ve diğer belirteçlerle ilgili aktif araştırmalar olsa da bu testlerin PCa taramasındaki rolü paradigması kanıtlanmamıştır. Birçok yeni belirteç çalışması devam etmektedir ancak farklı klinik senaryolarda kullanılabilecek en maliyet-etkin test kombinasyonuna karar vermek için kafa kafaya çalışma sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuçta, yüksek dereceli PCa için PSA'nın özgüllüğü düşüktür ve gereksiz biyopsi ve klinik anlamsız kanser tanısını arttırmaktadır. Mevcut olan refleks testlerinin kullanılması ile yüksek dereceli PCA için PSA'nın özgüllüğü arttırılabilir, orta dereceli yüksek PSA'sı olanlarda bu refleks testler kullanılmaksızın biyopsi yapmaktan kaçınılmalıdır (81).

Kaynaklar

1. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Walters T, Bergh RC, Bangma CH et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57(1):79–85.
2. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003;289(20):2695–700.
3. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-

- specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*. 2006;52(1):59–64.
4. Auprich M, Bjartell A, Chun FK-H, Taille A, Freedland SJ, Haese A et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(5):1045–54.
 5. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(87):i–xxxii, 1–191.
 6. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991;37(9):1618–25.
 7. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology*. 2006;67(4):762–8.
 8. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):509–19.
 9. Parekh DJ, Punnen S, Sjöberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS et al. A Multi-institutional Prospective Trial in the USA Confirms that the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-grade Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(3):464–70.
 10. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;8(6):19.
 11. Vickers A, Cronin A, Roobol M, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol* 2010; 28:2493–98.
 12. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K et al. Impact of recent screening on predicting the outcome of prostate cancer biopsy in men with elevated prostate-specific antigen: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Gothenburg, Sweden. *Cancer* 2010; 116:2612–20.
 13. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K et al. A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res* 2010; 16:3232–39.
 14. Gupta A, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K et al. A four-kallikrein panel for the prediction of repeat prostate biopsy: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening in Rotterdam, Netherlands. *Br J Cancer* 2010; 103:708–14.
 15. Benchikh A, Savage C, Cronin A, Salama G, Villers A, Lilja H et al. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer* 2010; 10:635.
 16. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015; 107(7): djv095
 17. Stattin P, Vickers AJ, Sjöberg DD, Johansson M, Pettersson K, Scardino PT et al. Improving the specificity of screening for lethal prostate cancer using prostate-specific antigen and a panel of kallikrein markers: a nested case-control study. *Eur Urol* 2015; 68:207–13.
 18. Konety B, Zappala SM, Parekh DJ, Osterhout D, Schock J, Chudler RM et al. The 4Kscore(R) test reduces prostate biopsy rates in community and academic urology practices. *Rev Urol* 2015; 17:231–40.
 19. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG et al. A multicenter study of [2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185:1650–55.
 20. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2015; 193:1163–69.
 21. Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr D, Sokoll L, Chan D et al. Multicenter evaluation of the prostate health index (PHI) for detection of aggressive prostate cancer in biopsy-naïve men. *J Urol* 2015; 194:65–72.
 22. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Macagnano C et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011; 60:214–22.
 23. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [2]proPSA derivatives (%p2PSA and PHI) significantly improves the prediction of prostate cancer at initial biopsy in a tPSA range 2–10 ng/ml. A multicentric European Study. *Eur Urol* 2013; 63:986–94.
 24. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Gröberg H, Eklund M et al. Comparison Between the Fourkallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68:139–146.
 25. Lughezzani G, Lazzeri M, Larcher A, Lista G, Scattoni V, Cestari A et al. Development and internal validation of a Prostate Health Index based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *J Urol* 2012; 188:1144–50.
 26. Lughezzani G, Lazzeri M, Haese A, Nicholas T, Taille A, Buffi NM et al. Multicenter European external validation of a prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *Eur Urol* 2014; 66:906–12.
 27. Foley RW, Gorman L, Sharifi N, Murphy K, Moore H, Tuzova AV et al. Improving multivariable prostate cancer risk assessment using the Prostate Health Index. *BJU Int* 2016; 117:409–17.
 28. Roobol M, Salman J, Azevedo N. The Rotterdam prostate cancer risk calculator: Improved prediction with more relevant prebiopsy information, now in the palm of your hand. Stockholm: Eur Assoc Urol 2014; Abstract 857.
 29. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephen C, Larcher A, Nicholas T et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: results from a multicentric european prospective study. *Eur Urol* 2015; 68:132–38.
 30. Cantiello F, Russo GI, Ferro M, Cicione A, Cimino S, Favilla V et al. Prognostic accuracy of Prostate Health Index and urinary prostate cancer antigen 3 in predicting pathologic features after radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2015; 33:163.e115–163.e123.
 31. Cantiello F, Russo GI, Cicione A, Ferro M, Cimino S, Favilla V et al. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRI-AS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *World J Urol* 2016; 34:485–93.

32. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61:455–66.
33. Lughezzani G, Lazzeri M, Buffi NM, Abrate A, Mistretta FA, Hurler R et al. Preoperative prostate health index is an independent predictor of early biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from a prospective single-center study. *Urol Oncol* 2015; 33(8):337.e7-14
34. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Bringanti A, Pickles T, Kakehi Y et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2015; 67:619–26.
35. Hirama H, Sugimoto M, Ito K, Shiraishi T, Kakehi Y The impact of baseline [2]proPSA related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:257–63.
36. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ, Veltri R, Epstein JI et al. Association of [2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012; 188:1131–36.
37. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA et al. DD3: a new prostate specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59:5975–79.
38. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69:532–35.
39. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008; 54:1081–88. 40. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014; 32:4066–72.
41. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010; 183:534–38.
42. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010; 70:10–16.
43. Liss MA, Santos R, Osann K, Lau A, Ahlering TE, Ornstein DK PCA3 molecular urine assay for prostate cancer: association with pathologic features and impact of collection protocols. *World J Urol* 2011; 29:683–88.
44. Seisen T, Roupert M, Brault D, Léon P, Cancel-Tassin G, Compérat E et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate* 2015; 75:103–11.
45. Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol* 2013; 63:201–9.
46. Elshafei A, Chevli KK, Moussa AS, Kara O, Chueh SC, Walter P et al. PCA3-based nomogram for predicting prostate cancer and high grade cancer on initial transrectal guided biopsy. *Prostate* 2015; 75:1951–57.
47. Yilmaz Ö, Berber U, Okcelik S, Soydan H, Ateş F, Karademir K. TMPRSS2-ERG gene fusion in Turkish patients with localized prostate cancer: results of radical prostatectomy specimens. *Turk J Urol*. 2016; 42(2): 60–63.
48. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kuntz LP et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol* 2015. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.039.
49. Feng TS, Sharif-Afshar AR, Wu J, Li Q, Luthringer D, Saouaf R et al. Multiparametric MRI improves accuracy of clinical nomograms for predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Urology* 2015; 86:332–7
50. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; 313:390–7
51. Okcelik S, Soydan H, Ates F, Berber U, Saygin H, Sonmez G, Karademir K. Evaluation of PCA3 and multiparametric MRI's: collective benefits before deciding initial prostate biopsy for patients with PSA level between 3-10ng/mL. *Int Braz J Urol*. 2016; 42(3):449-55
52. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:910–19.
53. Vickers A, Lilja H, Scardino P. Five genetic variants associated with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2740.
54. Salinas CA, Koopmeiners JS, Kwon EM, FitzGerald L, Lin DW, Ostrander EA et al. Clinical utility of five genetic variants for predicting prostate cancer risk and mortality. *Prostate* 2009; 69:363–72.
55. Park JH, Wacholder S, Gail MH, Peters U, Jacobs KB, Chanock SJ et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. *Nat Genet* 2010; 42:570–5.
56. Gallagher DJ, Vijai J, Cronin AM, Bhatia J, Vickers AJ, Gaudet MM et al. Susceptibility loci associated with prostate cancer progression and mortality. *Clin Cancer Res* 2010; 16:2819–32.
57. Klein RJ, Hallden C, Gupta A, Savage CJ, Dahlin A, Bjartell A, et al. Evaluation of multiple risk-associated single nucleotide polymorphisms versus prostate-specific antigen at baseline to predict prostate cancer in unscreened men. *Eur Urol* 2012; 61:471–7.
58. Thalmann GN. It is time to move on. *Eur Urol* 2012; 61:478–9.
59. Savblom C, Hallden C, Cronin AM, Säll T, Savage C, Vertosick EA et al. Genetic variation in KLK2 and KLK3 is associated with concentrations of hK2 and PSA in serum and seminal plasma in young men. *Clin Chem* 2014; 60:490–9.
60. Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordström T, Wiklund F, Lindberg J et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1667–76.
61. Alahari SV, Eastlack SC, Alahari SK. Role of long noncoding RNAs in neoplasia: special emphasis on prostate cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 2016; 324:229–54.
62. Beharry AA, Lacoste S, O'Connor TR, Kool ET. Fluorescence monitoring of the oxidative repair of DNA alkylation damage by ALKBH3, a prostate cancer marker. *J Am Chem Soc* 2016; 138:3647–50.
63. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs as biomarkers for diagnosis, prognosis and theranostics in prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17:e421.
64. Koppers-Lalic D, Hackenberg M, Menezes R, Misovic B, Wacalska M, Geldolf A et al. Noninvasive prostate cancer detection by measuring miRNA variants (isomiRs) in urine extracellular vesicles. *Oncotarget* 2016 Mar 16. doi: 10.18632/oncotarget.8124. [Epub ahead of print]

65. Gao R, Cheng Z, deMello AJ, Choo J. Wash-free magnetic immunoassay of the PSA cancer marker using SERS and droplet microfluidics. *Lab on a Chip* 2016; 16:1022–29.
66. Malentacchi F, Vinci S, Melina AD, Kuncova J, Villari D, Nesi G et al. Urinary carbonic anhydrase IX splicing messenger RNA variants in urogenital cancers. *Urol Oncol* 2016. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.02.017.
67. Kadimisetty K, Mosa IM, Malla S, Warden JE, Kuhns TM, Faria RC et al. 3D-printed supercapacitor-powered electrochemiluminescent protein immunoarray. *Biosens Bioelectron* 2016; 77:188–93.
68. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold L et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology* 2007; 69:714–20.
69. Brown D. New Prostate Cancer Test May Detect More Tumors. *The Washington Post*. 26 April 2007.
70. Szabo L. Test shows promise in detecting prostate cancer. *USA Today*. 26 April 2007.
71. Diamandis EP. Early prostate cancer antigen-2: a controversial prostate cancer biomarker? *Clin Chem* 2010; 56:542–4.
72. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 2009; 457:910–14.
73. Jentzmik F, Stephan C, Miller K, Schrader M, Erbersdobler A, Kristiansen G et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours. *Eur Urol* 2010; 58:12–18.
74. Morgan R, Boxall A, Bhatt A, Bailey M, Hindley R, Langley S et al. Engrailed-2 (EN2): a tumor specific urinary biomarker for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1090–98.
75. Pandha H, Sorensen KD, Orntoft TF, Langley S, Hoyer S, Borre M et al. Urinary engrailed-2 (EN2) levels predict tumour volume in men undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110:E287–E292.
76. Wang X, Yu J, Sreekumar A, Varambally S, Shen R, Giacherio D et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1224–35.
77. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Nerholm M, Belzer S et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol* 2016. [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097.
78. Pentyala S, Whyard T, Pentyala S, Muller J, Pfail J, Parmar S, Helguero CG and Khan S. Prostate cancer markers: An update (Review). *Biomedical reports* 2016; 4: 263-8
79. Albitar M, Ma W, Lund L, Albitar F, Diep K, Fritsche HA et al. Predicting prostate biopsy results using a panel of plasma and urine biomarkers combined in a scoring system. *Journal of cancer* 2016; 7(3): 297-303.
80. Van Neste, L., Hendriks, R. J., Dijkstra, S., Trooskens, G., Cornel, E. B., Jannink, S. A. et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* 2016 Apr 20 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.012
81. Loeb S, Lilja H, Vickers A. Beyond prostate-specific antigen: utilizing novel strategies to screen men for prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2016 Jun 3. [Epub ahead of print]

Prostat Kanseri Aktif İzlem Kararında Multiparametrik MR'ın Yeri

Harun Özdemir¹, Merve Şam Özdemir², Akif Erbin¹, Murat Binbay¹

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Günümüzde prostat kanseri tanısında en önemli efor, mevcut kanserin klinik olarak önemli veya önemsiz bir kanser ayrımını yapmak için harcanmaktadır. Klinik önemsiz prostat kanserinde hastaların hiçbir tedavi almasa dahi prostat kanserinden ölmeleri beklenmediği için bu gruptaki hastalara uygulanacak her türlü radikal tedavi gereksiz olacak ve hastaya yüksek morbidite riskini beraberinde getirecektir (overtreatment). Hastaları radikal tedavilerin morbiditelerinden korumak, bunun yanında progresyon gösteren hastalarda küratif tedavi seçeneğini elden kaçırmamak için; mevcut tanı yöntemlerinin ışığında hastayı tedavi protokollerinde maceraya sürükleyebilecek "aktif izlem" tanımı gündeme gelmiştir. Aktif izlem 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan ve düşük riskli prostat kanseri olan hastaların takibe alınarak progresyon durumunda küratif tedavinin planlanmasıdır (1). Bu yakla-

şım düşük riskli prostat kanserinde teşhisten klinik progresyona kadar geçen sürenin genellikle uzun olması esasına dayanır. Radikal tedavi ertelendiği için hasta bu süreçte radikal tedavilerin yan etkilerinden korunmuş olur.

Prostat kanseri multifokal doğada olduğundan mevcut konvansiyonel biopsi yöntemleri ile klinik anlamlı prostat kanseri atlanabilmektedir. Biopsinin yetersizliğinden dolayı aktif izlem ile ilgili yapılan çalışmalarda kayda değer oranda progresyon olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda anormal multiparametrik magnetik rezonans (mp-MR) bulguları ile yüksek riskli prostat kanseri arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca mp-MR bulguları negatif olan hastalarda %95 (negatif prediktif değer) oranda tümör olmadığı gösterilmiştir (2,3). Tüm bu nedenlerden dolayı prostat kanseri değerlendirilmesinde özellikle de aktif izlemde mp-MR umut verici olarak gündeme gelmektedir. Mp-MR bulgu-

ları negatif olan düşük riskli hastalar aktif izlem kararına ve aktif izlemin sürdürülmesine daha uygun olabilirler. Sunulan derlemede prostat kanseri aktif izlemede mp- MR' nin yeri güncel literatür ışığında irdelenmiştir.

Aktif izlem için uygun hasta seçimi ve takip

Aktif izlem için aday olacak iyi prognozlu hastaların belirlenmesine yönelik çalışmalarda çeşitli kriterler ortaya atılmıştır (4). Bu çalışmalara konu olan hastaların ortak özellikleri nispeten düşük prostat spesifik antijen (PSA) değerine, iyi veya orta diferansiye tümör ile uyumlu Gleason skoruna ve düşük riskli kansere sahip olmalarıdır. Aktif izlem için ortaya atılan diğer parametreler; biopside pozitif kor sayısı, pozitif kor yüzdesi, bir kor içindeki tümör tutulumu, PSA yoğunluğu ve PSA kinetiğidir (5). Bunların içerisinde aktif izlem için en çok kabul gören kriterler Gleason skorunun altı ya da daha düşük olması, pozitif kor sayısının 2-3'ten az olması ve bu korlarda %50' nin altında kanser tutulumunun olması, klinik evre T1c veya T2a olması, PSA dansitesinin 0,15 ng/ml/cc' nin altında olmasıdır (6). Bu kriterlerin yanısıra hastaların %10-18'inin kendi tercihleri neticesinde aktif izleme alındıkları gösterilmiştir (7).

Aktif izlem protokollerin çoğunluğu Gleason 6 olan hastaları kapsamaktadır. Ancak, orta risk (Gleason skoru 7: 3 + 4) olan hastaların bir alt kümesi de aktif izlem için aday olabilir (8). Gleason 4 patern varlığı daha agresif hastalığı gösterir. Biopsi örneğinde gleason 4 patern yüzdesi lenf nodu metastazı için en iyi belirleyicidir. Bununla birlikte, gleason 4 patern varlığı ve PSA' nin 10'dan küçük çok az sayıda hastanın gleason 6 olan hastalarla karşılaştırılabilir bir hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir (9).

Aktif izleme alınan hastaların takibinde tekrar biopsi, seri PSA ölçümleri ve parmakla rektal muayene incelemeleri yapılır (10). Fakat bu tetkiklerin hangi aralıklarla yapılması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Ayrıca parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve TRUS eşliğinde biyopsi çeşitli sınırlamalara sahiptir. Tüm bu neden-

lerin yanısıra prostat anatomisi ve şüpheli alanlar ile ilgili detaylı bilgiler sağlayan mp-MR prostat kanseri aktif izlem değerlendirilmesinde önemli yer edinmiştir (11). Ayrıca mp-MR şüpheli odakları göstermek için tek yöntem olarak kalmaktadır (12).

Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme

Mp-MR'da şüpheli lezyonların anatomik ve fonksiyonel bilgisi için gerekli sekanslar; genellikle T1 ağırlıklı MR (T1A MR), T2 ağırlıklı MR (T2A MRG), difüzyon ağırlıklı MR (DWI), dinamik kontrastlı MRG (DCE MR) ve MR spektroskopisi sekanslarıdır (MRS) (13).

T1 ağırlıklı sekanslar genellikle prostat konturunun, periprostatik yağ ve nörovasküler demetlerinin değerlendirilmesi, biyopsi sonrası kanama değerlendirilmesi ve kontrast öncesi T1 substraksiyon ve DCE görüntü hesaplaması için temel sekans olarak kullanılır.

T2 ağırlıklı görüntülerde, normal periferik zonda homojen yüksek sinyal intensitesi vardır ve santral zonda ise sıklıkla BPH iyi sınırlı hiperplastik nodüllerle bağlı olarak orta değişken intensitesi bulunur. Prostat kanserinin periferik zonda yüksek T2 sinyal intensitesi yerine, düşük T2 sinyal intensitesi ile karakterize olduğu bulunmuştur (14). Prostatın gerçek kapsülü yoktur, prostat stroması dışında konsantrik kas dokusunda sadece bir dış bant bulunur. Dış kapsül katmanı posterior ve posterolateralde belirgindir ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens hat ince bir tabaka şeklinde görülebilir. Psödokapsüldeki düzensizlikler, kesintili invazyon işaretleri veya prostat sınırları dışında beliren kapsül imajları ekstraprostatik tümör uzantısını değerlendirilmesi için önemli bulgulardır.

DWI-MR su moleküllerinin Brownian hareketi nedeniyle, dokudaki suyun fonksiyonel ortamı hakkında önemli bilgiler verir. Bu da normal ya da patolojik doku hücresi ayırımını yansıtır. Prostat kanserinde, su moleküllerinin daha büyük bölümünü hücre içine difüze olur. Bu da hücre dışı alanda suyun azalmasına ve hareket kısıtlanması neden olur.

Bu durum malign lezyonların artan selülaritesine bağlanmıştır (15).

DCE-MR dokularda mikrovasküler özellikleri ve anjiyogenez ile ilgili parametreleri görüntüleyen gelişmiş bir yöntemdir. Normal prostat ile karşılaştırıldığında prostat kanserinde artan damarlanma ve tümörden sistemik dolaşıma hızla kontrast madde dönmesi vardır. Bu durum hızlı kontrast yıkanması olarak adlandırılır.

MRS, kimyasal bazlı görüntüleme olarak bilinir. Normal prostat dokusunda sitrat yüksektir. Kolin/sitrat oranı veya (kolin + kreatin)/sitrat oranındaki artış sıklıkla prostat kanserinde malignite belirtici olarak kullanılabilir. MR spektroskopisi lezyon karakterizasyonunda; düşük sensitivite (%16) ve mükemmel spesifiteye (%100) sahiptir. Ancak maliyetli bir işlem olduğundan genel yararı nispeten düşüktür. Ayrıca MR spektroskopinin eklenmesinin mp-MR'nin tanı doğruluğunu geliştirmede gösterilmiştir (16).

Apparent diffusion coefficient (ADC): DWI ile matematiksel haritalama yapılmasıdır. ADC haritalama ile prostat kanserinin agresifliğinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi yapılabilir (17). Kanser dokusu normal dokuya göre daha düşük ADC değerlerine sahiptir. ADC değerleri ile Gleason skorları arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). ADC değeri $>1000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ise daha çok inflamatuvar alan veya hiperplazi düşünülürken belirgin azalmış ADC değeri ($<600 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) malignite düşündürür (19).

Prostat kanseri aktif izlemde multiparametrik MR'nin yeri

Prostate Imaging and Reporting and Data System (PI-RADS) ilk olarak 2012 yılında European Society of Urogenital Radiology (ESUR) tarafından geliştirilmiştir. Standart bir sistem olarak MR ile görülebilen her lezyon için her bir değişkene 1 ile 5 arasında bir ölçekte belirli bir puanlar verilerek hesaplanır (20). ESUR, American College of Radiology ve AdMeTech Foundation 2014'te ortak bir yürütme kurulu oluşturulmuş ve PI-RADS-2 versiyonu geliştirmiştir (21). Yeni geliştirilen bu sistem, şüpheli kanser olgularında lezyonu saptama, lokalize etme, karakterize

etme ve risk düzeyini saptama oranlarını artırmak için tasarlanmıştır.

PI-RADS 4 ve 5 lezyonlara biyopsi gerekmektedir. PIRADS 2 ve 3 lezyonlarına ise hastanın genel durumu, laboratuvar ve anamnez özelliklerine göre karar verilmektedir. Gelecekte artan bilgiler ışığında PI-RADS'ın yeni versiyonları spesifik öneriler, biyopsi algoritmeleri ve olgu yönetimi bilgilerini içermesi beklenmektedir.

Amerikan Sağlık Enstitüsünde yapılan bir çalışmada 133 hastada mp-MR görüntülerinin klinik patolojik kriterler ile birlikte kullanıldığında; aktif izlem için uygun hastaların belirlenmesinde sensitivitenin %93 ve spesifitesinin %92 olduğu gösterilmiştir (22).

Mp-MR'da görünür lezyonu olan hastalarda, kanser progresyonunda artmış riskle ilgili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Mp-MR'daki lezyon olmasının genel kanser progresyon riskinin üç katına çıktığı göstermiştir (23). Mp-MR'da lezyon olmayan hastaların olanlara göre aktif izlem için daha uygun olduğu vurgulanmaktadır (24). Aktif izlem hastalarında mp-MR'da belirlenen lezyonların doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Aktif izlem kararı vermede ve aktif izlemin sürdürülmesinde lezyon olup olmaması yol gösterici bir parametre olarak durmaktadır.

Seri multiparametrik MR taramaları

Aktif izlem hastalarında tekrarlayan mp-MR, düşük dereceli lezyonların orta veya yüksek dereceli lezyonlara progresyonu tespit etmede yardımcı olur. Radyolojik progresyonu tanımlamak için standart kriterlerin yanısıra, tümör volüm parametreleri, difüzyon ağırlıklı ve kontrastlı parametreleri içeren görüntüler gereklidir (25).

Mp-MR bulguları ile takipli hastalardaki biopsi Gleason skoru arasında ilişki tespit edilmiştir (26). Ayrıca aktif izlem sürecinde mp-MR'nin tekrar biyopsi sayısını %68'e varan oranda azaltabileceği gösterilmiştir (27). Bu da hastanın aktif izlemi kabullenmesine ve biopsinin morbiditelerinden korunmaya katkı sağlayacaktır.

Güncel bir çalışmada aktif izlem sürecinde seri mp-MR'deki değişiklikler retrospektif olarak araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 111 hasta seri mp-MR özelliklerine göre 7 gruba ayrılmıştır (Grup-1: stabil, Grup-2: anormalliğin kaybolması, Grup-3: yeni lezyonların ortaya çıkması, Grup-4: stabil fonksiyonel özelliklere sahip morfolojik ilerleme, Grup-5: fonksiyonel özelliklerin değişmesi, lezyonların morfolojik özellikleri ya da boyutunun değişmesi, Grup-6: lezyonun göze çarpması ya da fonksiyonel skor azalması Grup-7: belirsizlik). Takipte 1-5 yıl arasında %51 oranında progresyon (grup 3-5) rapor edilmiştir (28). Seri mp-MR incelemeleri aktif izlem sürecinde izlemin durdurulmasına ya da devam ettirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak net bir kaniye varmak için tespit edilen radyolojik progresyonun klinik anlamı üzerine yoğunlaşan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Multiparametrik MR eşliğinde biyopsi ve MR-USG füzyon biyopsi

Mp-MR' da lezyonları tanımlayan sistemlerin geliştirilmesi neticesinde lezyona yönelik biyopsi düşüncesi ile mp-MR eşliğinde biyopsi ya da MR-USG füzyon biyopsi sistemleri tanımlanmıştır. Mp-MR ile takip edilen yüksek riskli (Gleason ≥ 7) hastaların %64'ünde mp-MR eşliğinde alınan biopside klinik anlamlı kanser saptandığı rapor edilmiştir (29,30). Ancak mp-MR eşliğinde biopsinin zaman alıcı ve maliyetli olmasından dolayı füzyon biyopsi daha fazla ön plana çıkmıştır. Füzyon biopside önceden mp-MR'da tanımlanan lezyonlar biopsiye rehberlik edecek gerçek zamanlı TRUS görüntüleri ile üst üste bindirir. Füzyon yazılımı 3D modelleri oluşturmak için; ultrason ve MR 2D görüntülerini yeniden yapılandırır.

Önceki biopsileri negatif olan ancak prostat kanseri şüphesi olan hastalarda füzyon biopsinin rolü güncel çalışmalarda değerlendirilmiştir. 3T mp-MR cihazı kullanılarak yapılan çalışmada füzyon biopsisi ile standart 12 kor TRUS biyopsi karşılaştırılmış; füzyon biopsinin daha yüksek oranda klinik anlamlı kanseri tespit ettiği; TRUS biopsinin %52 oranında klinik anlamlı kanseri atladığı rapor edilmiştir (31).

Aktif izlem grubunda henüz füzyon biopsi ile ilgili net veri bulunmamaktadır. Ancak füzyon biopsisi ile ilgili ilk olumlu raporlar ilerde aktif izlem hastalarında sadece 'hedefe yönelik füzyon biyopsisini' gündeme getirebilir.

Sonuç

Prostat kanseri değerlendirilmesinde PI-RADS sistemi bir çok açıdan yeni perspektifler sunmuştur. Bu perspektifler ile prostat kanseri izlem ve tedavi kararında mp-MR'ın yeri genişlemiştir. Özellikle üzerinde oldukça fazla tartışmalar ve belirsizliklerin olduğu 'aktif izlem' konusunda mp-MR belirsizliklerin azaltılabilmesi açısından umut olmuştur. Mp-MR aktif izlem için en uygun hastaların belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Özellikle PI-RADS'a göre lezyonu olmayan hastalar aktif izlem için daha uygun hasta popülasyonu olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte aktif izlem sürecinde radyolojik progresyonun tespit edilmesi, aktif izlemden küratif bir tedavi seçeneğine geçiş kararı almamıza katkı sağlayabilir. Bununla birlikte klinik uygulamada, mp-MR sonuçlarına göre aktif izlemin yönetilmesi ancak yapılacak ileriye yönelik randomize çalışmalar sonrası uygun olacaktır.

Hastalara aktif izlem sürecinde uygulanan tekrarlayan biopsiler ve bunun getirmiş morbidite problemi mp-MR ile çözüme kavuşabilir. Mevcut verilerden 'biopsinin yerini seri mp-MR incelemeleri almıştır sonucu' çıkmamaktadır. Ancak önümüzdeki yıllar için seri mp-MR, biyopsi sayısını azaltmak belki de biopsinin yerini almak için gelecek vaat eden bir yöntem olarak gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24(3):288-92.
2. A. Villers, P. Puech, D. Mouton, X. Leroy, C. Ballereau, and L. Lemaitre. "Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings," *J Urol*. 2006;176(6):2432-2437.
3. Somford DM, Hoeks CM, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hamrock T, Fütterer JJ, Witjes JA et al., "Evaluation of diffusion-weighted MR imaging at inclusion in an active surveillance

- protocol for low-risk prostate cancer," *Investigative Radiology*, 2013;48(3):152-57.
4. Ganz PA, Barry JM, Burke W, Col NF, Corso PS, Dodson E et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference: role of active surveillance in the management of men with localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2012;156(8):591-5.
 5. Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI, Kattan MW, Montorsi F, Shariat SF et al. Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2010;58(5):687-700.
 6. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109(8):830-5.
 7. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009;55(1):1-8.
 8. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR et al., "Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature," *Eur Urol* 2012;62(6):976-83.
 9. Bul M, van den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH et al., "Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer," *BJU International*, 2012;110(11):1672-77.
 10. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AG, Blijenberg BG, van Schaik RH et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64(4):530-9.
 11. Røthke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo* 2013;185(3): 253-61.
 12. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. *Radiographics*. 2011;31(3):677-703.
 13. Linda M. Johnson, Peter L. Choyke, William D. Figg, and Baris Turkbey Role of MRI in Prostate Cancer Active Surveillance *Biomed Res Int*. 2014;2014:203906.
 14. Verma S, Rajesh A. A clinically relevant approach to imaging prostate cancer: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):S1-10.
 15. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(4):654-661.
 16. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009;251(1):122-133.
 17. Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, Catalona WJ. Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *Urology*. 2008;72(4):887-91.
 18. Luczynska E, Heinze-Paluchowska S, Domalik A, Cwierz A, Kasperkiewicz H, Blecharz P, et al. The utility of diffusion weighted imaging (DWI) using apparent diffusion coefficient (ADC) values in discriminating between prostate cancer and normal tissue. *Pol J Radiol*. 2014;79(2):450-5.
 19. V. Fradet, J. Kurhanewicz, J. E. Cowan et al., "Prostate cancer managed with active surveillance: Role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging," *Radiology*, 2010;256(1):176-83.
 20. Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol* 2012;62(6):986-96.
 21. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ et al. PI-RADS™ Prostate Imaging and Reporting and Data System: 2015, version 2. American College of Radiology *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40.
 22. B. Turkbey, H. Mani, O. Aras, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR et al., "Prostate cancer: can multiparametric mr imaging help identify patients who are candidates for active surveillance?" *Radiology* 2013 Jul;268(1):144-52.
 23. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008;26(5):437.
 24. B. H. Park, H. G. Jeon, S. H. Choo et al., "Role of multiparametric 3.0-Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance," *BJU Int*. 2014;113(6):864-7.
 25. Desar IM, van Herpen CM, van Laarhoven HW, Barentsz JO, Oyen WJ, van der Graaf WT. "Beyond RECIST: Molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy," *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):309-21.
 26. Walton-Diaz A, Shakir NA, George AK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Rothwax JT, et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol*. 2015;33(5):202.
 27. Siddiqui MM, Truong H, Rais-Bahrami S, Stamatakis L, Logan J, Walton-Diaz A, et al. Clinical Implications of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Based Nomogram Applied to Prostate Cancer Active Surveillance. *J Urol*. 2015;193(6):1943-9.
 28. A.R. Padhani, G. Petralia, H. Sokhi, F. Sanguedolce, N. Anyame, G. Hellawell "Multiparametric MRI in the follow-up of low-risk prostate cancer patients on active surveillance". European Radiology Society Congress March 2016.
 29. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015;313(4):390-7.
 30. Penzkofer T, Tuncali K, Fedorov A, Song SE, Tokuda J, Fennessy FM et al. Transperineal in-bore 3-T MR imaging-guided prostate biopsy: a prospective clinical observational study. *Radiology*. 2015;274(1):170-80.
 31. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, Turkbey B et al: Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol*. 2012;188(6):2152-7.

Radikal Prostatektomide 3 Farklı Tekniğin (Açık, Laparoskopik, Robotik) “Pentafecta” Üzerine Etkisi

Uğur Boylu, Abdurrahman İnkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Özet

Prostat kanseri, cilt kanseri haricinde en sık görülen kanser tipidir. PSA'nın yaygın kullanımı ile daha genç yaşta ve erken evrede prostat kanseri tanısı konulabilmektedir. Hastaların ilk tanı anında yaklaşık %81'i klinik lokal evrede ve yaklaşık %4'ü metastatik evrededir. Prostat kanserinin daha genç ve sağlıklı erkeklerde tanı almasıyla definitif tedavi istenirken aynı zamanda yaşam kalitesinin korunması da hedeflenmektedir. Radikal prostatektomi, lokal evre prostat kanseri olan ve on yıl üzerinde yaşam beklentisi olan hastalarda standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Radikal prostatektominin onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla üriner kontinans, potens ve biyokimyasal rekürrensiz kanser kontrolü oranlarını içeren “trifecta” terminolojisi kullanılmaktadır. Daha sonra trifecta'ya ek olarak perioperatif komplikasyonlar ve negatif cerrahi sınır oranlarını da içeren daha kapsamlı bir “pentafecta” kavramı önerildi. Bu

makalede, radikal prostatektomide açık, laparoskopik ve robotik yaklaşımların pentafecta üzerine etkisini derlemeye çalıştık.

Giriş

2014 yılında ABD'de yaklaşık 233.000 yeni prostat kanseri tanısı konulmuş ve tahminen 29.480 erkek buna bağlı yaşamını yitirmiştir. ABD'de 2016 yılında 180.890 yeni prostat kanseri vakası ve 26.120 buna bağlı ölüm tahmin edilmektedir (1).

PSA'nın yaygın kullanımı ile daha genç yaşta ve erken evrede prostat kanseri tanısı konulabilmektedir (2). Hastaların yaklaşık %81'i klinik lokal evrede ve yaklaşık %4'ü tanı anında metastatik evrededir (3-5). Radikal prostatektomi, lokal evre prostat kanserinde on yıl üzerinde yaşam beklentisi olan hastalarda standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (6). Perineal radikal prostatektomi ilk olarak 1905'ye Young tarafından tanımlanmıştır. 1979'da Walsh tarafından periprostatik anatomisinin detayla-

rının bildirilmesiyle sinir koruyucu teknikle retropubik radikal prostatektomi düşük cerrahi morbiditeyle başarıyla uygulanmıştır (7).

1997'de Schuessler ve ark. ilk laparoskopik radikal prostatektomi serisini bildirdi (8). Laparoskopik prostatektomide manevra yeteneğinin sınırlı olması, 2 boyutlu görüntü olması, düşük el-göz koordinasyonu, minimal taktıl duyu olması ve öğrenme eğrisinin geniş olması ürologların yaygın olarak tekniğe adapte olmasına zorlaştırdı (9,10).

2000 yılında Binder ve Kramer, Almanya'da ilk olarak robotik cerrahi sistemi ile radikal prostatektomi uyguladı.(11). Robotik cerrahi sistemi, üç boyutlu on kata kadar büyütme yeteneği, hareket ölçeklendirmesi, titreme filtrasyon yeteneği ve cerraha sağladığı konfor ile zamanla çeşitli modifikasyonlar geçirerek günümüzde radikal prostatektomide en fazla kullanılan cerrahi teknik halini aldı.

2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde radikal prostatektomilerde %44 açık, %3 standart laparoskopik ve %53 robotik teknik uygulanmıştır. Robotik radikal prostatektomi prosedürünün günümüzde yaklaşık %85 oranında uygulandığı tahmin edilmektedir (12).

İngiltere'de 2012 yılında yapılan 5464 radikal prostatektominin 2467'si (%45) açık, 1393'ü (%26) standart laparoskopik ve 1604'ü (%29) robotik teknikle yapılmıştır (13).

Prostat kanseri artık daha genç ve sağlıklı erkeklerde, lokalize hastalık olarak tespit edilmektedir (14). Birçok tedavi seçeneği olmasının yanında uzun dönem kanser kontrolü açısından radikal prostatektomi standart tedavi seçeneğidir (15). Radikal prostatektominin 15 yıllık kanser spesifik mortalitesi %7 ile %15 arasındadır. 15 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım yaklaşık %75'dir (16). ABD ve Avrupa'da radikal prostatektomilerin tahminen %75'den fazlası robotik teknikle yapılmaktadır. Hastaların genç ve sağlıklı olması, definitif tedaviye daha yatkın olması, cerrahi sonrası onkolojik ve fonksiyonel sonuçların sistematik olarak bildirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Pentafecta

2003'de Solomon radikal prostatektomi sonrası kombine onkolojik ve fonksiyonel sonuçları bil-

dirdi (17). 2005'de Bianco kontinans, potens ve biyokimyasal rekürrensiz progresyon oranlarını içeren 'trifecta' terimini ilk kullanan cerrahı (18). 2011'de Patel ve ark. 'trifecta' ya ek olarak perioperatif komplikasyon ve pozitif cerrahi sınır oranlarını da içeren daha kapsamlı pentafecta'yı bildirdi (19). Pentafecta'nın, radikal prostatektomi sonrası onkolojik ve fonksiyonel sonuçları bildirmede ve cerrahi tekniklerin karşılaştırılmasında standardize edilip kullanılıp kullanılamayacağı geniş serilerin sonuçlarının bildirilmesine bağlı olarak ilerleyen yıllarda netleşecektir.

Radikal Prostatektomi sonrası 'Pentafecta' komponentleri

1. Cerrahi sınır pozitifliği; Kanser hücrelerinin mürekkeple işaretli cerrahi rezeksiyon alanında bulunmasıdır.
2. Kontinans: İdrar kaçırmanın olmaması veya kouruma amaçlı da olsa ped kullanılmaması.
3. Potens: Operasyon öncesi olduğu kadar cinsel ilişki kurabilecek ereksiyonun olması.
4. Perioperatif komplikasyonlar: Modifiye Clavien–Dindo sınıflamasına göre tüm medikal ve cerrahi komplikasyonlar.
5. Biyokimyasal rekürrens: Tekrar eden ölçümlerde serum PSA düzeyinin 0.2 ng/ml üzerinde olması. (20)

Patel ve ark. ilk olarak 2011'de 332 hastalık robotik radikal prostatektomi sonrası pentafecta oranlarını bildirdi. 12 aylık Trifecta oranı % 83.1 iken Pentafecta oranını %70.8 olarak bildirdi. Trifecta'ya ulaşılamamasının en sık sebebi erektil disfonksiyon (%57.1) iken onu biyokimyasal rekürrens (%19.6) ve üriner inkontinans (19.6) izledi. Pentafecta'ya ulaşılamamasının en sık sebebi erektil disfonksiyon (%35) ve cerrahi sınır pozitifliği (%31.9) idi (21).

Asimakopoulou ve ark.'nın, 2013'te 91 laparoskopik prostatektomi ile 136 robotik radikal prostatektomiyi karşılaştırdığı çalışmasında, laparoskopik teknikte pentafecta %27.5 (25/91) iken robotik teknikte %45.6 (62/136) olarak bildirildi. Hastaların

Tablo 1. Literatürdeki robotik ve laparoskopik radikal prostatektomi serilerinin 'pentafecta' sonuçları

Çalışma	Sayı	Prosedür	PSA	Klinik evre T1/ T2	Risk grubu % Düşük/ orta/ yüksek	Takip (ay)	Kontinans (%)	Potens (%)	Biyokimyasal Rekürrensiz hasta (%)	Komplikasyon-suzluk (%)	Negatif Cerrahi Sınır (%)	Pentafecta (%)
Patel(5)	332	RARP	4.4	92.7/7.3	67.2 / 28.9 / 3.9	12	96.4	89.8	96.4	93.4	90.7	70.8
Good (29)	335	(LRP)	<7.5	-	-	60	88	52	98	91.1	76.5	63
Anastasis (22)	136	(RARP)	6.4	-	-	12	90.4	66.2	95.6	85.3	84.6	45.6
Anastasis (22)	91	LRP	6	-	-	12	81.3	39.6	100	87.9	93.4	27.5
Si-Tu (30)	170	LRP	7.98	52.4/47.6	-	60	97.1	75.3	89.4	94.7	94.7	72.9
Garate (31)	100	RARP	5.4	-	54.3 / 31.3 / 14.3	12	87.5	59.5	87.5	81.5	79.2	-
Ou (23)	230	RARP	8.6	58.7/41.3	-	28	98.3	86.1	92.6	93.9	77	60.4

yaklaşık %90'ı pentafecta'yı tek parametre nedeniyle yakalayamamıştı. Bu çalışmada; düşük yaş, düşük patolojik evre ve robotik teknik, yüksek pentafecta oranlarıyla istatistiksel anlamlı bağımsız faktör olarak ilişkili bulundu. pT3 hastalıkta ise, teknikler arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (22).

Ou' 2015'te 230 robotik radikal prostatektominin pentafecta'sını bildirdi. Perioperatif komplikasyonsuzluk oranı %92.6 (213/230), kontinans oranı

%98.3 (226/230), potens oranı %86.1 (198/230), negatif cerrahi sınır %77 (177/230) ve biyokimyasal rekürrensizlik oranı %92.6 (213/230) olarak tespit edildi. Trifecta oranı %81.7 (188/230) iken pentafecta oranı %60.4 (139/230) olarak raporlandı (23) (Tablo 1).

Francesco De Carlo, 2014'de literatürdeki 1999-2013 arasındaki radikal prostatektomi teknikleri karşılaştırma çalışmalarını incelemiş ve hasta sayıla-

Tablo 2. Açık, Laparoskopik ve Robotik Radikal Prostatektomi tekniklerinin karşılaştırılması (24)

	Teknik			P değeri
	Açık	Laparoskopik	Robotik	
Operasyon süresi (dakika)	179.03	236.54	187.91	0.0000
Tahmini Kan kaybı (ml)	935.86	442.32	191.03	0.0000
Tranfüzyon oranı (%)	19.93	6.3	4.66	0.0011
Kateter süresi (gün)	12.85	10.32	6.96	0.0000
Hastanede kalış süresi (gün)	7.87	9.02	5.87	0.0000
Toplam komplikasyon oranı (%)	23.2	13.42	18.52	0.0000
Kontinans 6.ay (%)	73.71	63.82	89.12	0.0000
Kontinans 12. ay (%)	83.22	70.77	92.78	0.0015
Kontinans 24. ay (%)	-	-	95.2	3.542361111
Potens 3. Ay (%)	22.34	35.12	32.53	0.0000
Potens 12.ay (%)	55.85	-	60.93	3.266666667
Potens 24.ay (%)	54.53	-	-	5.521527778
Toplam cerrahi sınır pozitifliği (%)	22.45	22.04	21.14	0.0000
pT2 cerrahi sınır pozitifliği (%)	16.64	17.44	10.53	0.314583333
pT3 cerrahi sınır pozitifliği (%)	46.75	49.61	53.37	0.2433

rı ile ortalama değerler hesaplamıştır. Tüm komplikasyon oranları, onkolojik ve fonksiyonel sonuçları karşılaştırılmıştır (24) (Tablo 2).

Kontinans sonuçları

Radikal prostatektomi sonrası kontinans; idrar kaçırmanın olmaması veya güvenlik amaçlı da olsa pede ihtiyaç duyulmaması olarak tanımlanır. Çeşitli inkontinans sorgulama formları olmasına rağmen radikal prostatektomi sonrası valide edilmiş bir sorgulama yöntemi olmadığından kontinansın objektif değerlendirmesi zordur.

Literatürde retropubik radikal prostatektomi sonrası ortalama kontinans oranları 6 ve 12 aylık olarak % 73.71 ve %83.22 bildirilmiştir. Laparoskopik radikal prostatektomi sonrası ortalama kontinans oranları 6 aylık %63.8, 12 aylık %70.7 olarak tespit edilmiştir. Robotik radikal prostatektomi sonrası ortalama kontinans oranları 6 aylık % 89.12; 12 aylık %92.78'dir (24).

Ficarra ve ark. 2011' de robotik radikal prostatektomi sonrası 12 aylık inkontinans oranlarını %4-31 (ort:%16) aralığında bildirdi. Hastaların %8-11'i güvenlik amaçlı ped kullanmakta idi (25). Hastaların kontinans oranlarının; yaş, komorbidite, vücut kitle

Tablo 3. Radikal prostatektomi kontinans sonuçları (24).

Çalışma	Vaka sayısı/teknik	Metod	Kriter	6.ay	12.ay	24.ay
Anastasiadis [33]	70 RRP	NVQ	Ped yok	43.3	77.7	-
Roumeguere [34]	56 RRP	Klinik sorgulama	Ped yok	-	83.9	-
Remzi [35]	41 RRP	Klinik gözlem	Ped yok	-	80.3	-
Touijer [36]	222 RRP	NVQ	Ped yok	-	75	82
Artibani [37]	14 RRP	Klinik sorgulama	Ped yok	-	78.5	-
Egawa [38]	41 RRP	Klinik sorgulama	Ped yok	84.1	92.9	-
Poulakis [39]	70 RRP	ICS-Kısa erken formu	Ped yok	70	-	-
Rassweiler [40]	219 RRP	Klinik gözlem	Ped kullanmama	-	89.9	-
Krambeck [41]	564 RRP	NVQ	Sızıntı yok	-	93.7	-
Di Pierro [42]	75 RRP	NVQ	Sızıntı yok	-	80	-
Geraerts [43]	116 RRP	Klinik gözlem	Sızıntı yok	85.3	83.8	-
Rocco [44]	240 RRP	Klinik sorgulama	Ped yo/1 güvenlik pedi	83	88	-
Son [45]	112 RRP	NVQ	Ped yok	51.7	70.7	82.1
Anastasiadis [33]	230 LRP	NVQ	Ped yok	59.2	89	-
Roumeguere [34]	52 LRP	Klinik sorgulama	Ped yok	-	80.7	-
Remzi [35]	39 tLRP	Klinik gözlem	Ped yok	-	84.6	-
Remzi [35]	41 eLRP	Klinik gözlem	Ped yok	-	87.8	-
Touijer [36]	193 LRP	NVQ	Ped yok	-	48	62
Artibani [37]	20 LRP	Klinik sorgulama	Ped yok	-	60	-
Egawa [38]	34 LRP	Klinik sorgulama	Ped yok	46.9	60	-
Poulakis [39]	72 LRP	ICS	Ped yok	67	-	-
Rassweiler [40]	219 LRP	Klinik gözlem	Ped yok	-	90	-
Rassweiler [40]	219 LRP	Klinik gözlem	Ped yok	-	91.7	-
Joseph [48]	50 LRP	Klinik gözlem	Ped yok	92	-	-
Krambeck [41]	286 RALP	NVQ	Sızıntı yok	-	91.8	-
Di Pierro [42]	75 RALP	NVQ	Sızıntı yok	-	89	-
Geraerts [43]	64 RALP	Klinik gözlem	Sızıntı yok	90.3	89.8	-
Rocco [44]	120 RALP	Klinik sorgulama	Ped yok/1güvenlik pedi	93	97	-
Son [45]	146 RALP	NVQ	Ped yok	87.5	94.5	95.2
Joseph [46]	50 RALP	Klinik gözlem	Ped yok	90	-	-

indeksi ve prostat volümü ile yakın ilişkili olduğu belirlendi. Patel ve ark., 2011'de yüksek volümlü (toplam > 100 vaka) robotik radikal prostatektomi yapılan merkezlerde kümülatif ortalama kontinans oranlarını 6 aylık %87.8 (54 – 97.1) ve 12 aylık % 91.8 (70 – 97) olarak bildirdi (21). Yazarlar, radikal prostatektomi sonrası kontinans açısından robotik tekniğin laparoskopiyeye, laparoskopik tekniğin de retropubik tekniğe üstün olduğunu bildirdiler (24) (Tablo 3).

Potens sonuçları

Radikal prostatektomi sonrası potens, hastanın operasyon öncesinde olduğu kadar cinsel ilişkiye girecek ereksiyonu sağlaması olarak tanımlanır. Operasyon öncesi dönemde PDE-5 inhibitörü ilaç kullanımı ve sıklığı sorgulanmalıdır. Retropubik radikal prostatektomi sonrası ortalama potens oranları 3, 12 ve 24 aylık olarak sırasıyla; % 22.34, % 55.85 ve % 54.53 olarak rapor edilmiştir. Laparoskopik radikal prostatektomi sonrası ise ortalama potens oranları; 3, 12 ve 24 aylık olarak sırasıyla %35, %81 ve %56 olarak bildirilmiştir. Robotik radikal prostatektomi sonrası ortalama potens oranları; 3, 12 ve

24 aylık olarak sırasıyla %32.53, %60.93 ve %61 olarak bulunmuştur (24).

Ficarra ve ark. 2012'de robotik radikal prostatektomi sonrası potens oranlarını değerlendirdikleri sistematik derleme ve metaanaliz sonuçlarına göre 12 aylık ortama potens değeri %70-80 aralığında bulunmuştur (26). Hastanın yaşı, bazal potens durumu, komorbiditeleri ve cerrahi sırasındaki sinir koruma prosedürlerinin cerrahi sonrası potens oranlarıyla ilişkili olduğu belirlendi. Patel ve ark., 2011'de yüksek volümlü (toplam > 100 vaka) robotik radikal prostatektomi yapılan merkezlerde operasyon öncesi potent olan hastaların kümülatif ortalama potens oranlarını 3 aylık % 38.8 (8.3 – 47), 6 aylık %65.4 (14.7 – 77.1), 12 aylık % 73.9 (43.2 – 91.5) ve 18 aylık %95 (63.1 – 100) olarak bildirdi (21) (Tablo 4).

Biyokimyasal rekürrensiz hastalık sonuçları

Radikal prostatektomi sonrası serum PSA düzeyinin tekrarlayan iki ölçümde 0.2 ng/ml'nin üzerinde olması biyokimyasal rekürrens olarak tanımlanır. Düşük orta risk grubu hastalarda cerrahi sınırın negatif olması, düşük biyokimyasal rekürrens oranlarıyla

Tablo 4. Radikal prostatektomi sonrası potens sonuçları. (24)

Potens						
Çalışma	Vaka sayısı/teknik	Metod	Kriter	6.ay	12. ay	24.ay
Anastasiadis [33]	70 RRP	NVQ	İlişki için yeterli ereksiyon		72	
Roumeguere [34]	33 RRP	IIEF	İlişki için yeterli ereksiyon	33.3		
Touijer [36]	222 RRP	NVQ	İlişki için yeterli ereksiyon			58.5
Krambeck [41]	564 RRP	NVQ	Cinsel ilişki		62.8	
Di Pierro [42]	75 RRP	NVQ	Ereksiyon	25	68	
Rocco [44]	240 RRP	Klinik sorgulama	Cinsel ilişki	18	31	41
Anastasiadis [33]	230 LRP	NVQ	İlişki için yeterli ereksiyon		81	
Roumeguere [34]	26 LRP	IIEF	İlişki için yeterli ereksiyon	34.6		
Touijer [36]	193 LRP	NVQ	İlişki için yeterli ereksiyon			56
Joseph [46]	50 LRP	IIEF	İlişki için yeterli ereksiyon	36		
Krambeck [41]	286 RALP	NVQ	Cinsel ilişki		70	
Di Pierro [42]	75 RALP	NVQ	Ereksiyon	26	55	
Rocco [44]	120 RALP	Klinik sorgulama	Cinsel ilişki	31	43	61
Joseph [46]	50 RALP	IIEF	İlişki için yeterli ereksiyon	46		

ilişkilidir. Tümörün patolojik evre ve Gleason skor yüksekliği, multifokal ve uzun cerrahi sınır pozitifliği, yüksek biyokimyasal rekürrens oranlarıyla ilişkili bulunmuştur.

Açık radikal prostatektomi sonrası kümülatif biyokimyasal rekürrensiz hastalık oranı % 75.4 (27), laparoskopik radikal prostatektomide %73.1 ve robotik radikal prostatektomide %74 (9) olarak bildirilmiştir. Literatürde açık, laparoskopik ve robotik radikal prostatektomi teknikleri arasında biyokimyasal rekürrens açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığına dair bir eğilim mevcuttur (24).

Pozitif Cerrahi Sınır Sonuçları

Radikal prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği, kanser hücrelerinin mürekkeple işaretli cerrahi rezeksiyon alanında bulunmasıdır. Radikal prostatektomi sonrası ortalama pozitif cerrahi sınır oranı pT2 tümörlerde yaklaşık %9, pT3 tümörlerde %37, pT4 tümörlerde %50 olarak bildirilmiştir. Pozitif cerrahi sınır lokalizasyonları %5 prostat apeksi, %0.6 prostat anterioru, %1.6 mesane boynu, %2.6 posterolateral bölgede ve çok odaklı cerrahi sınır pozitifliği %2.2 olarak tespit edildi. Hastaların vücut kitle indeksi, PSA seviyesi, pT evresi ve prostat volümü, cerrahi sınır pozitifliği için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (28).

Retropubik radikal prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği ortalama %22.45. (pT2 evre tümörlerde %16.64, pT3 evre tümörlerde %46.75), laparoskopik radikal prostatektomi sonrası ortalama cerrahi sınır pozitifliği %22.04, (pT2 evre tümörlerde %17.44, pT3 evre tümörlerde %49.61) ve robotik radikal prostatektomi sonrası ortalama cerrahi sınır pozitifliği %21.14 (p T2 evre tümörlerde % 10.54, pT3 evre tümörlerde %53.37) olarak bulunmuştur (24). Patel ve ark. 2011'de yüksek volümlü (toplam > 100 vaka) robotik radikal prostatektomi yapılan merkezlerde kümülatif ortalama cerrahi sınır pozitifliği oranlarını pT2 evrede %8.92, pT3 evrede %33 ve toplamda % 14.75 olarak bildirildi (21). Çeşitli serilerin pozitif cerrahi sınırları Tablo 5 ve 6'da özetlenmiştir.

Perioperatif komplikasyon oranları

Bütün cerrahi ve medikal erken dönem komplikasyonlar için modifiye Clavien–Dindo sınıflandırılması önerilmektedir. Literatürde radikal prostatektomide tahmini kan kayıpları ortalama olarak açık teknikte 951 ml, laparoskopik teknikte 291.5 ml ve robotik teknikte 164.2 ml bildirilmiştir. Transfüzyon oranları açık teknikte %19,93 laparoskopik teknikte %6.3, robotik teknikte %4.66 olarak bildirilmiştir. Hastanede kalış süresi açık teknikte ortalama 7.87 gün, laparoskopik teknikte 6.9 gün ve robotik teknikte 3.85 gün olarak bildirildi. Toplam komplikasyon oranı açık radikal prostatektomide %23.2 (%6-68); laparoskopik radikal prostatektomide %13.42 (%2.9-37) ve robotik radikal prostatektomide %18.52 (3-40) olarak rapor edilmiştir. Patel ve ark. 2011'de yüksek volümlü (toplamda > 100 vaka) robotik radikal prostatektomi yapılan merkezlerde kümülatif ağırlıklı perioperatif tüm komplikasyonlarını %10.19 olarak bildirmiştir. (%7.60 Clavien 1-2 ve %2.69 Clavien 3-4-5) (24). Üç tekniğin toplam perioperatif komplikasyonlar açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark olmamasına rağmen tahmini kan kaybı, tranfüzyon oranları, hastanede kalış süresi, kateter süresi açısından robotik teknik laparoskopiye, laparoskopik teknik de retropubik tekniğe az da olsa üstün görülmektedir (Tablo 2, 7).

Tartışma

Açık, laparoskopik ve robotik radikal prostatektomi tekniklerini pentafecta değerlendirerek birbiriyle karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bir çalışmada laparoskopi ile robotik teknik karşılaştırılmıştır. Pentafecta sonuçlarını bildirme açısından daha kapsayıcı olmasına rağmen kanser nedeniyle yapılan onkolojik cerrahi prodesürün onkolojik sonuçları ile fonksiyonel ve yaşam kalitesi sonuçları eşdeğer önemde görülmesi çok doğal kabul edilmemelidir. Pentafecta komponentlerini hesaplayıp tek bir oran bildirmek, radikal prostatektomi sonuçlarını değerlendirme açısından yeterli olmayabilir. Perioperatif komplikasyonların Clavien-Dindo sınıflamasına

Tablo 5. Radikal prostatektomi tekniklerinin pozitif cerrahi sınır açısından karşılaştırılması (24)

Çalışma	Vaka sayısı/ teknik	PSM %	pT2% PSM	pT3% PSM	Çalışma	Vaka sayısı/ teknik	PSM %	pT2% PSM	pT3% PSM
Guazzoni [47]	60 RRP	21.6	18.2	31.24	Artibani [37]	71 LRP	30	14	39
Anastasiadis [33]	70 RRP	28.6			Remzi [35]	41 eLRP	19.5		
Roumeguere [34]	77 RRP	40	7.3		Jurczok [67]	163 LRP	16.6	9.8	29
Remzi [35]	41 RRP	19.5			Touijer [36]	612 LRP	11		
Jurczok [68]	240 RRP	19.6	12.6	31	Artibani [37]	71 LRP	30	14	39
Touijer [36]	818 RRP	11			Egawa [38]	34 LRP	50		
Artibani [37]	50 RRP	24	6	37.5	Brown [50]	60 LRP	16.9		
Egawa [38]	49 RRP	28.6			Poulakis [39]	72 LRP	21	12	31
Brown [48]	60 RRP	20			Silva [51]	90 LRP	24.4	20.9	62.5
Poulakis [39]	70 RRP	23	12	37	Terakawa [52]	132 LRP	39.4	30.2	71
Silva [49]	89 RRP	41.5	34.2	77.7	Fromont [53]	139 LRP	13.7	10	23.1
Terakawa [50]	220 RRP	23.6	17.3	34.6	Salomon [54]	137 LRP	28.4	22	40.8
Fromont [51]	139 RRP	25.9	21	41.2	Rassweiler [40]	219 LRP (1)	21	12	
Salomon [52]	145 RRP	31.7	19	52.7	Rassweiler [40]	219 LRP (2)	23.7	1.7	
Rassweiler [40]	219 RRP	28.7	17		Salomon [54]	119 LRP		18.9	
Salomon [53]	116 RRP		18.9		Martorana [55]	50 LRP	24	19.3	
Martorana [54]	50 RRP	26	17.8		Drouin [56]	85 LRP	18.8	17	72.7
Drouin [55]	83 RRP	18.1	7.3	66.7	Harty [57]	140 LRP	41.4	12	88
Harty [56]	153 RRP	52.9	15	74	Menon [58]	40 LRP	25		
Menon [57]	30 RRP	29			Rozet [68]	133 LRP	15.8	15.5	
Tewari [58]	100 RRP	23			Joseph [48]	50 LRP	14		
Fracalanza [59]	26 RRP	23	18	36.3	Menon [58]	30 RALP	26		
Smith [60]	200 RRP	35.7	24	60	Tewari [59]	200 RALP	6		
Krambeck [41]	564 RRP	17			Fracalanza [60]	35 RALP	28	17	54.5
Ahlering [61]	60 RRP	20	9	50	Smith [61]	200 RALP	15	9.4	50
Williams [62]	346 RRP	8.6			Krambeck [41]	286 RALP	15.6		
Di Pierro [42]	75 RRP	32	24.1	55.5	Ahlering [40]	60 RALP	16.7	4.5	50
Laurilla [63]	98 RRP	12.2	15	24	Williams [63]	524 RALP	15.2		
Weizer [64]	515 RRP	16	12		Di Pierro [42]	75 RALP	16	8.3	42.8
Geraerts [43]	116 RRP	21			Laurilla [64]	94 RALP	11.7	10	49
Rocco [44]	240 RRP	25	16	42	Weizer [65]	118 RALP	18	14	
Kordan [65]	414 RRP	31.2			Drouin [56]	71 RALP	15.4	9.8	60
Vora [66]	95 RRP	58.9			Geraerts [43]	64 RALP	30		
Guazzoni [49]	60 LRP	26	24.4	33.3	Harty [57]	152 RALP	50	12	79
Anastasiadis [33]	230 LRP	26.5			Rocco [44]	120 RALP	22		34
Roumeguere [34]	85 LRP	26	7.8		Kordan [66]	830 RALP	20.6		
Remzi [35]	39 tLRP	25.6			Menon [58]	40 RALP	17		
Remzi [35]	41 eLRP	19.5			Rozet [68]	133 RALP	19.5	20	
Jurczok [67]	163 LRP	16.6	9.8	29	Joseph [48]	50 RALP	12		
Touijer [36]	612 LRP	11			Vora [66]	140 RALP	47.1		

Tablo 6. Radikal prostatektomide 3 farklı tekniğin patolojik evre ve pozitif cerrahi sınır açısından karşılaştırılması (69)

	Patolojik evre			Pozitif cerrahi sınır		
	pT2 (%)	pT3 (%)	pT4 (%)	pT2 (%)	pT3 (%)	Ortalama(%)
Açık RP	64.3	31.5	1.54	16.8	42	24
Laparoskopik RP	64	32.6	3.6	12.4	39.2	21.3
Robotik RP	78.2	20.5	0.8	9.6	37.1	13.6

Tablo 7. Radikal prostatektomi sonrası perioperatif komplikasyonlar (24)

Cerrahi teknik	Ortalama yaş	Preop PSA	Klinik evre		Operasyon süresi (dk)	Tahmini kan kaybı	Transfüzyon oranı	Hastanede kalış süresi	Kümülatif komplikasyon
			cT1c	cT2					
Açık	61.3	7.00	47.1%	45.7%	165	951	20.1%	7.87	10.3
Laparoskopik	62.9	8.8	69.2	30.4	205	291.5	3.5	6.09	10.98
Robotik	60.4	7.23	76.2	22.8	162.6	164.2	1.4	3.85	10.3

göre tümünün mü, yoksa major komplikasyonların (grade 3-4-5) mı pentafektayı etkileyeceği net belirlenmemiştir. Onkolojik sonuçlar (cerrahi sınır, biyokimyasal rekürrens), fonksiyonel sonuçlar (kontinans, potens) ve perioperatif komplikasyonlar sonuçlarının ayrı ayrı bildirilmesi daha uygulanabilir olabilir.

Pentafekta komponentlerinin 3 basamak halinde uygulanması daha kullanışlı olabilir. 1.basamak onkolojik açıdan; cerrahi sınırı negatif olan ve biyokimyasal rekürrensi olmayan hastalar 2.basamak olan fonksiyonel sonuç basamağına geçer. Bu grupta potent ve kontin olan hastalar 3.basamağa geçer. 3.basamakta perioperatif major komplikasyon (Clavien-Dindo grade 3-4-5) yaşamamış hasta oranı radikal prostatektomi sonrası başarıyı gösteren 'Pentafekta' oranı olarak kullanılabilir kanısındayız.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
2. Li C, Ekwueme DU, Rim SH, Tangka FK. Years of potential life lost and productivity losses from male urogenital cancer deaths--United States, 2004. Urology. 2010;76(3):528-35.
3. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience Urol Clin North Am. 2001;28(3):555-65.
4. DeSantis CE1, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014 ;64(4):252-71.
5. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol. 2011; 59: 702 – 7
6. Scosyrev E1, Messing J, Noyes K, Veazie P, Messing E. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program and population-based research in urologic oncology: an overview. Urol Oncol. 2012;30(2):126-32.
7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy. insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128: 492-7
8. Schuessler W, Sculam P, Clayman R, Kavoussi L. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 1997;50: 854-857.
9. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Su LM. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy – critical analysis of the results. Eur Urol. 2006;49:612-624.
10. Menon M, Shrivastava A, Tewari A, Sarle R, Hemal A, Peabody J, Vallancien G. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. J Urol. 2002;168:945-949.
11. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2001; 87: 408 – 10
12. Yu H-Y, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu KC. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. J Urol 2012;187:1392-9.
13. United Kingdom National Health Service (England) reference costs for financial year 2011-2012. UK Department of Health Web site. <http://www.dh.gov.uk/health/2012/11/2011-12-reference-costs/>. Accessed January 2013
14. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, et al. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. Eur Urol. 2008;53:468-77
15. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68-80

16. Novara G1, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):382-404.
17. Salomon L, Saint F, Anastasiadis AG. Combined reporting of cancer control and functional results of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003; 44: 656 – 60.
18. Bianco FJ Jr1, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*. 2005;66(5 Suppl):83-94.
19. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011; 59 : 702 – 70
20. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol*. 2007; 177:540–545
21. Patel VR, Abdul-Muhsin HM, Schatloff O, Coelho RF, Valero R, Ko YH, et al. Critical review of 'pentafecta' outcomes after robot-assisted laparoscopic prostatectomy in high-volume centres *BJU Int*. 2011;108(6 Pt 2):1007-17.
22. Asimakopoulos AD1, Miano R, Di Lorenzo N, Spera E, Vespasiani G, Mugnier C. Laparoscopic versus robot-assisted bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: comparison of pentafecta rates for a single surgeon. *Surg Endosc*. 2013 ;27(11):4297-304.
23. Ou YC, Yang CK, Kang HM, Chang KS, Wang J, Hung SW, et al. Pentafecta Outcomes of 230 Cases of Robotic-assisted Radical Prostatectomy with Bilateral Neurovascular Bundle Preservation. *Anticancer Res*. 2015;35(9):5007-13.
24. De Carloa F, Celestinob F, Verria C, Maseduc F, Liberatib E, Di Stasia M. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Surgical, Oncological, and Functional Outcomes: A Systematic Review. *Urol Int*. 2014;93(4):373-83
25. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. A systematic review and meta analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):405-17.
26. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012;62(3):418-30.
27. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int*. 2009;103(4):448-53
28. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009;55(5):1037-63.
29. Good DW, Stewart GD, Stolzenburg JU and McNeill SA: Analysis of the pentafecta learning curve for laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol*. 2014;32:1225-1233.
30. Si-Tu J, Lu MH, Li LY, Sun QP, Zhou XF, Qiu JG and Gao X. Prospective evaluation of pentafecta outcomes at 5 years after laparoscopic radical prostatectomy: results of 170 patients at a single center. *Neoplasma* 2013;60: 309-314.
31. Gárate J, Sánchez-Salas R, Valero R, Matheus R, León A and Dávila H. Pentafecta outcomes after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: first 100 cases in Latino American Hospital. *Actas Urol Esp* 2015; 39: 20-25.
33. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 2003;62:292–297.
34. Roumeguere T, Bollens R, Vanden Bossche M, Rochet D, Bialek D, Hoffman P, et al. Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol* 2003; 20: 360–366.
35. Remzi M, Klingler HC, Tinzi MV, Fong YK, Lodde M, Kiss B, et al: Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2005; 48: 83–89.
36. Touijer K, Eastham JA, Secin FP, et al: Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008; 179: 1811–1817.
37. Artibani W, Grosso G, Novara G, Romero Otero J, Serio A, Stasi J, et al. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of perioperative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol*. 2003; 44: 401–406.
38. Egawa S, Kuruma H, Suyama K, Iwamura M, Baba S. Delayed recovery of urinary continence after laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2003; 10: 207–212.
39. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Dillenburg W, Becht E. Laparoscopic radical prostatectomy in men older than 70 years of age with localized prostate cancer: comparison of morbidity, reconvalescence, and short-term clinical outcomes between younger and older men. *Eur Urol* 2007; 51:1341–1349.
40. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169: 1689–1693.
41. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, et al: Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009; 103:448–453.
42. Di Pierro GB, Baumeister P, Stucki P, Beatrice J, Danuser H, Mattei A. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur Urol* 2011; 59: 1–6.
43. Geraerts I, Van Poppel H, Devoogdt N, Van Cleynenbreugel B, Joniau S, Van Kampen M: Prospective evaluation of urinary incontinence, voiding symptoms and quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 2013; 112: 936–943.
44. Rocco B, Matei DV, Melegari S, Ospina JC, Mazzoleni F, Errico G, Mastropasqua M, Santoro L, Detti S, De Cobelli O: Robotic vs. open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int* 2009; 104: 991–995.
45. Son SJ, Lee SC, Jeong CW, Jeong SJ, Byun SS, Lee SE. Comparison of continence recovery between robot-assisted laparoscopic prostatectomy and open radical retropubic prostatectomy: a single surgeon experience. *Korean J Urol*. 2013; 54: 598–602.
46. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E, Patel HR. Robot-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? *BJU Int*. 2005; 96: 39–42.
47. Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, et al: Intra- and perioperative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur Urol*. 2006; 50: 98–104.

48. Brown JA, Garlitz C, Gomella LG, McGinnis DE, Diamond SM, Strup SE. Perioperative morbidity of laparoscopic radical prostatectomy compared with open radical retropubic prostatectomy. *Urol Oncol* 2004; 22: 102–106.
49. Silva E, Ferreira U, Silva GD, Mariano MB, Netto NR Jr, Billis A, et al: Surgical margins in radical prostatectomy: a comparison between retropubic and laparoscopic surgery. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 865–869. 2
50. Terakawa T, Miyake H, Tanaka K, Takenaka A, Inoue TA, Fujisawa M. Surgical margin status of open versus laparoscopic radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 2008; 15: 704–707
51. Fromont G, Guillonnet B, Validire P, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary pathologic evaluation. *Urology* 2002; 60: 661–665. 2
52. Salomon L, Levrel O, de la Taille A, et al: Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol* 2002; 42: 104– 111.
53. Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology* 2003; 61: 386–390.
54. Martorana G, Manferrari F, Bertaccini A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation in the early phase of the learning curve comparing to retropubic approach. *Arch Ital Urol Androl*. 2004; 76: 1–5.
55. Drouin SJ, Vaessen C, Hupertan V, Comperat E, Misraï V, Hærtig A, Bitker M-C, ChartierKastler E, Richard F, Rouprêt M: Comparison of mid-term carcinologic control obtained after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer. *World J Urol*. 2009; 27: 599–605.
56. Harty NJ, Kozinn SI, Canes D, Sorcini A, Moinzadeh A. Comparison of positive surgical margin rates in high risk prostate cancer: open versus minimally invasive radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2013; 39: 639–646.
57. Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonnet B, Vallancien G: Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002; 60: 864–868.
58. Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int*. 2003; 92: 205– 210.
59. Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, et al: Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int* 2008; 101: 1145–1149.
60. Smith JA Jr, Chan RC, Chang SS, et al: A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 178: 2385–2389.
61. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Lee DI, Edwards R, Skarecky DW: Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004; 63:819–822.
62. Williams SB, Chen MH, D'Amico AV, Weinberg AC, Kacker R, Hirsch MS, Richie JP, Hu JC: Radical retropubic prostatectomy and robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: likelihood of positive surgical margin(s). *Urology* 2010; 76: 1097–1101.
63. Laurilla TAJ, Huang W, Jarrard DF: Roboticassisted laparoscopic and radical retropubic prostatectomy generate similar positive margin rates in low and intermediate risk patients. *Urol Oncol* 2009; 27: 529–533.
64. Weizer AZ, Stroepe S, Wood DP. Margin control in robotic and laparoscopic prostatectomy: What are the REAL outcomes? *Urol Oncol* 2010; 28: 210–214.
65. Kordan Y, Barocas DA, Altamar HO, Clark PE, Chang SS, Davis R, et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010; 106: 1036–1040.
66. Vora AA, Marchalik D, Kowalczyk KJ, Nissim H, Bandi G, McGeagh KG, et al. Robotic-assisted prostatectomy and open radical retropubic prostatectomy for locally-advanced prostate cancer: multi-institution comparison of oncologic outcomes. *Prostate Int* 2013;1: 31–36.
67. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, Hamza A, Fornara P. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007; 99:1461–1466.
68. Rozet F, Jaffe J, Braud G, et al: A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol* 2007;178:478–482.
69. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol*. 2010;24(12):2003-15.

Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Anatomik RP'nin 1980'den sonra yoğun olarak yapılmaya başlandığı göz önünde bulundurulduğunda, geçen süreçte biz ürologların anatomiye hâkimiyet ile birlikte onkolojik ve fonksiyonel açıdan daha iyi sonuçlara doğru gittiği aşîkârdır. Bu gidişat da doğal olarak radikal prostatektominin sınırlarını genişletme eğilimi oluşturmaktadır. Derlememizde, yüksek ve çok yüksek riskli hastalık ifadesinden ne anlaşılması gerektiği ve bu hasta grubunda radikal prostatektomi ile elde edilen onkolojik ve fonksiyonel sonuçların paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, radikal prostatektomi, yüksek risk

GİRİŞ

Günümüz PSA çağında prostat kanserlerinin ilk tanısında yaklaşık %90'ı organa sınırlı evrede yakalanmakta ve tüm olguların %20-35'i yüksek riskli hastalık olmaktadır (1). Yüksek riskli hastalık ifadesinden ne anlaşılacağı konusu biraz tartışmalı olmakla birlikte genel kabul gören görüş, D'Amico'nun tanım-

laması olup buna göre; klinik evre $\geq T2c$ veya ilk tanısında PSA>20 ng/ml veya Gleason skoru 8-10 olan olgular yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (2). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre de aynı kriterler kabul edilmiş olup sadece T kategorisi $\geq T3a$ olarak alınmaktadır. Bu grup hastalarda standart bir tedavi yaklaşımı halen ortaya konabilmiş değildir. Cerrahi tedavinin gündeme gelmesindeki birincil etken, organa sınırlı hastalıkta radikal prostatektomi (RP) ile elde edilen yüksek başarı oranları olmaktadır. Son dekatta, organa sınırlı hastalıkta RP ile 10-15 yıllık %90'ların üzerinde kanser spesifik sağkalım bildiren güçlü veriler oluşmuştur. Bu rakamlar da doğal olarak RP sınırlarını lokal invaziv ve/veya yüksek riskli hastalara doğru kaydırma eğilimi oluşturmaktadır. Bununla birlikte, yüksek riskli hastalıkta RP uygulandığında; peroperatif ve postoperatif komplikasyon riskinde artış olması, artmış cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu pozitifliği, PSA nüksü ve bunun beraberinde getireceği ek tedavi gereksinimleri gibi çekinceler de mevcuttur.

≥T2c Hastalıkta RP

Lokal invaziv hastalıkta, tümör yükünün azaltılması ve stabil bir lokal kontrol sağlamak adına RP düşünülebileceği artık kılavuz bilgilerinde de yer almaktadır. Bu cümleden hareketle, bu hastalarda RP sonrası adjuvan tedavilere gereksinim duyulabileceği mutlaka hasta ile paylaşılmalıdır. Ayrıca yapılacak cerrahinin mutlak suretle genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılması gerektiği de unutulmamalıdır. Pek çok otöre "lokal invaziv hastalıkta RP" denildiğinde, "lokal invaziv hastalığın standart tedavisi hormonoradyoterapidir" diyerek kestirip atabilir ancak bu evredeki hastalarda RP ile hormonoradyoterapiyi karşılaştıracak prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır.

Hsu ve ark.'nın 235 T3a hastasına RP uyguladıkları ortalama 70,6 ay izlem süresi bulunan çalışmalarında; hastaların %23,5'unda final patolojide evrede azalma (pT2) saptanmış ve RP sonrası %56 hastaya adjuvan veya kurtarma tedavi uygulanmış ve oldukça tatminkar sayılabilecek 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağkalım (KSS) oranları (%98,7 ve %91,6) elde edilmiştir (3). Ward ve ark.'nın 15 yıllık takip sonuçlarını verdikleri çalışmalarında ise 842 T3 evresindeki hastaya RP uygulanmış ve 5, 10 ve 15 yıllık KSS oranlarını sırasıyla; %95, %90 ve %79 olarak bildirmişlerdir (4). Bu çalışmada da evrede azalma %27 hastada tespit edilmiş ve dikkat çekici bir diğer veri ise adjuvan tedavilere geçiş süresi açısından T2 tümörlerle anlamlı bir fark olmamasıdır (4 vs 4,3 yıl). Mitchell ve ark.'nın 20 yıllık takip süresi olan çalışmasında da T3 tümörler için; lokal rekürrensizlik, sistemik progresyonsuzluk ve KSS oranları sırasıyla; %76, %72 ve %81 olarak bulunmuştur (5).

Lokal invaziv hastalıkta RP uygulandığında elbette akla gelen bir soru da, "Peroperatif ve postoperatif komplikasyon riskinde artış olur mu?" sorusudur. Loeb ve ark.'nın 288 yüksek riskli (PSA>15 ng/ml veya ≥pT2 hastalık veya Gleason skor ≥ 8) hastada uygulanan RP sonrasında 10 yıllık izlemde, pT3 hastalık için potensi ve kontinans oranlarını %54 ve %96, kümülatif olarak da %60 ve %92 olarak tespit etmişlerdir (6).

PSA>20ng/ml olan hasta grubu

Bu hasta grubu elbette ilk tanı anında lokal ileri ve/veya metastatik olma şüphesi taşıyan hastalar olmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda RP seçeneği kullanılacaksa detaylı bir radyolojik değerlendirme ve kemik sintigrafisi çekilmesi şarttır. Ancak izole PSA yüksekliğinin diğer yüksek riskli hastalık kriterlerini de kapsayıp kapsamadığı muallâk kalmaktadır. Şöyle ki, Spahn ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında, PSA>20ng/ml hastalara RP uygulandığında, bu hastaların %33'ünde T2 tümör çıktığı, hastaların %58'inin gleason <7 olduğu, %54'ünün cerrahi sınır negatif geldiği ve %85'inin lenf nodu pozitif hastalar olduğu ortaya çıkmıştır (7). Buna karşın Zwergel ve ark.'nın aynı hasta grubunda RP uygulandığında hastaların %80'e yakınının T3 ve T4 hastalık çıktığı ve %28'inde lenf nodu pozitif tespit edildiğini göstermişlerdir (8). Bu iki çalışmadan çıkarılabilecek sonuç belki de, preoperatif PSA değerinin postoperatif patolojik sonuçları ve belki de yüksek riskli hastalığı öngörmeye zayıf kalacağı şeklindedir. Bununla birlikte Zwergel ve ark.'nın çalışmasında 5,10 ve 15 yıllık KSS sırasıyla; %93, %83 ve %71 olarak bulunmuştur. Ancak bu hastaların büyük kısmında adjuvan tedavi gereksinimleri de oluşmuş olup 5 yıllık PSA progresyonsuz sağkalım sadece %53 olmuştur.

Bu konuda cevaplanması gereken bir diğer soru ise PSA>20 ng/ml olan hastalarda üst limitin ne olması gerektiğidir. Bir başka deyişle, PSA>20 olan hastaları yüksek riskli olarak değerlendirirken PSA=25 olan hasta ile PSA=100 olan hastayı aynı kategoride mi değerlendireceğiz? Bu konuyu değerlendiren Gontero ve ark.'a ait çok merkezli çalışmada, hastalar PSA düzeylerine göre (ng/ml); >100, 50-100 arası ve 20-50 arası olacak şekilde 3 gruba ayrılmış ve RP sonrası 10 yıllık KSS oranları sırasıyla; %79,8, %85,4 ve %90,9 olarak bulmuşlardır (p=0,037) (9).

Gleason skoru 8-10 arası olan hastalar

Genel çerçevede, yüksek riskli hastalık tanımlaması içerisinde giren diğer kriterlerle karşılaştırıldığında gleason 8-10 arası olan hastaların, kısa tümör iki-

lenme zamanı, yüksek metastaz potansiyeli ve kötü prognoza eğilim ile en kötü grup olduğu ifade edilebilir. Gleason 8-10 arası olan hastaların sadece %26-31'inin organa sınırlı evrede yakalanabilmesi de bu agresifliği yansıtmaktadır (10). Bastian ve ark.'nın Johns Hopkins Hastanesi verilerini topladıkları çalışmalarında, Gleason 8-10 arası hastalara uygulanan RP sonrası; organa sınırlı hastalık çıkmayan ve/veya pozitif cerrahi sınır gösteren hastaları, olumsuz patolojik kriter olarak almışlar ve bu hastalarda biyokimyasal nüksüz sağkalım (BNS) araştırmışlardır. Buna göre hastaların sadece %21'inin olumlu patolojik kriter taşıdığı ve 5 ve 10 yıllık BNS'in olumsuz patolojik kriter taşıyan grupta sırasıyla %40 ve %27 olduğunu, buna karşın aynı olumlu grupta %79 ve %50 olduğunu göstermişlerdir (11). Walz ve ark.'nın D'Amico kriterleri baz alınarak yüksek riskli hastalıkta RP uyguladıkları çok merkezli 4760 hastada, olumlu (organa sınırlı, (-) cerrahi sınır ve Gleason ≤ 7) ve olumsuz patolojik kriter taşıyan hastalarda BNS oranları araştırılmış. Buna göre 5 yıllık BNS oranları; Gleason ≥ 8 olan grupta %35.4, PSA ≥ 20 ng/ml olan grupta %39.8 ve pT3 evresindekilerde %51.6 olarak bulunmuştur (12).

Çok yüksek riskli hastalık

Yüksek risk olarak ifade ettiğimiz hasta grubundaki göreceli cerrahi başarı oranları, sınırları biraz daha genişleterek çok yüksek riskli hastalıkta cerrahi tedavi arayışlarına itmiştir. Çok yüksek riskli hastalık kavramı da tartışmaya açık olmakla birlikte, ilk akla gelen, çevre organlara yayılım göstermiş T4 tümörü ve minimal veya oligometastatik (kemik sintigrafisinde ≤ 3 lezyon) hastalık olmaktadır. Bu konuda da sınırlı sayıda literatür verisi olmakla birlikte, Oderda ve ark.'nın tanımlaması; ">T3 hastalık (N0 veya N1), PSA > 50 ng/ml ve primer tedavi sonrası rekürren hastalık" en çok kabul gören tanımlama olmaktadır.

Johnstone ve ark.'nın T4 hastalıkta 2002'den itibaren itibaren toplanan verileri retrospektif olarak derledikleri çalışmalarında tek başına RP yapılan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %72.6 iken, hormonoterapi uygulananlarda %71.1 olarak bu-

lunmuştur. Buna karşın tek başına radyoterapi yapılan, tek başına hormonoterapi uygulanan veya hiç tedavi almayan hasta gruplarında sağkalım oranlarının hayli geride olduğu (sırasıyla; %61.8, %41 ve %39.8) tespit edilmiştir (13). Joniau ve ark.'nın T3b veya T4 hastalıkta RP uyguladıkları 51 hastaya ait çalışmada ise; 5 ve 10 yıllık KSS ve genel sağkalım oranlarını sırasıyla ; %91.9 ve %91.9 ile %80 ve %70.7 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada dikkat çekici diğer veri ise; hastaların %37.2'sinde evrede düşme (organa sınırlı hastalık veya $\leq T3a$ hastalık) saptandığı ve bu grup hastalarda sıklıkla kür sağlandığı ve hastaların %35'inin ek hiçbir tedavi almadıkları şeklindeki veridir (14).

Çok yüksek risk grubu içerisinde değerlendirilen bir diğer hasta grubu ise herhangi bir T evresinde olmasına rağmen N1 hastalık olan gruptur. Bu hastalarda teorik olarak sistemik yayılım ile birlikte tedavi edilemeyen bir hastalık akla gelmektedir. Hatta 15-20 yıl öncesinde pek çok ürolog tarafından RP'e başlamadan önce lenf nodu diseksiyonu ve frozen-inceleme yapılması ve pozitif gelmesi durumunda RP'e devam etmeme şeklinde uygulama yapılırdı. Ancak daha sonra bu konuda yapılan ciddi randomize çalışmalarda, N1 olgularda RP yapılmayan hastalardaki sağkalımın RP'e devam edilen hastalardan daha kötü olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur. Engel ve ark.'nın bu konuyu irdeleyen 1413 hastalık serisinde, LN (+) olup RP'e devam edilen ve sonlandırılan hastalarda 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarının %84 ve %64'e karşın %60 ve %28 olduğunu göstermişlerdir (15). Diğer pek çok çalışmada da benzer sonuçlar çıktığı için, RP öncesinde LN diseksiyonunda frozen pozitif gelmesi durumunda operasyona devam edilmesi konusu artık tartışmalı olmaktan çıkmıştır. Tabii buna dayanak olarak da etkin genişletilmiş LN diseksiyonunun ve RP'nin, hastalığın lokal kontrolünü ve sitoredüksiyonunu sağlaması gösterilmektedir.

Metastatik hastalıkta RP

Yüksek riskli hastalık kavramı ile başlayıp çok yüksek risk ile devam eden, RP'nin sınırlarını zorlayan

mantalitenin en son ulaştığı nokta, kemik metastazlı hastalarda RP uygulanmasıdır diyebiliriz. Ancak ilk baştan söylemek gerekirse, uygulanan RP'nin, multimodal tedavinin bir parçası olduğu ve küratif amaçlı olmayacağı da kabul edilmelidir. Bu konudaki sınırlı sayıdaki çalışmalardan birisi olan Heidenreich ve ark.'nın çalışmasında, minimal kemik metastazlı (≤ 3 odak) ve uygulanan neoadjuvan hormonoterapi ile PSA < 1 ng/ml değeri elde edilen 23 hastaya RP uygulanmış ve bu hastalar yine metastatik ve sadece hormonoterapi verilen 38 hasta ile karşılaştırılmıştır. Median kastrasyon dirençli hastalık gelişim süresi RP yapılan ve yapılmayan grupta sırasıyla; 40 ve 29 ay olarak tespit edilirken, KSS oranları %95.6 vs %84.2 ($p=0.04$) ve genel sağkalım oranları %20 vs %29 ($p>0.05$) tespit edilmiştir (16).

Sonuç

Yüksek riskli prostat kanseri tanımlaması içerisine giren kriterler içerisinde alt grup yapacak olursak, Gleason skor ≥ 8 olan hastaların göreceli olarak en riskli hastalık olduğu ifade edilebilir. Çünkü yüksek riskli hastalık kriterlerinden preoperatif klinik evre öngörüsü, postoperatif evrede yükselme veya azalma şeklinde yıkılabilmekte, PSA düzeyi ise yukarıda da tartışıldığı üzere yoruma açık bir noktada kalmaktadır. Bu nedenle Gleason skoru daha sağlam bir veri olma özelliğindedir. Bu noktada, patologların genelde kabul ettikleri "iğne biyopsisinin sonucu kötü ise, RP spesmeninin sonucu da kötüdür, ancak iğne biyopsisinin sonucu iyi olmasına rağmen RP spesmeninin sonucu kötü çıkabilir, tersi durum çok nadirdir" şeklindeki görüşlerini hatırlamakta fayda vardır.

Tanımlamayı bir kenara bırakırsak, bu hasta grubunda RP ile elde edilen sonuçlar oldukça tatminkar olup Avrupa Üroloji Kılavuzu'nda da 10 yıllık yaşam beklentisi olan lokal invaziv hastalarda RP'i mutlaka genişletilmiş LN diseksiyonu ile birlikte, kanıt düzeyi 2b şeklinde önerilmektedir.

Çok yüksek risk grubundaki hastalarda da RP'nin gerçek evrelemeyi, lokal kontrolü ve gerekse sitoreduksiyonu sağlamak adına multimodal tedavilerin bir parçası olarak önerilebileceği ifade edilebilir.

Oligometastatik hastalıkta RP ile ilgili veriler henüz yeterli olmayıp deneysel aşamada bir kavram olduğu ve bu konuda geniş serili prospektif karşılaştırmalı verilere ihtiyaç duyulduğu da bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shao YH1, Demissie K, Shih W et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. J Natl Cancer Inst. 2009; 16;101(18):1280-3.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969-74.
3. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. Eur Urol. 2007 Jan;51(1):121-8.
4. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int. 2005;95(6):751-6.
5. Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC et al. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. BJU Int. 2012;110(11):1709-13.
6. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. Urology. 2007;69(6):1170-5.
7. Spahn M, Briganti A, Capitanio U et al. Outcome predictors of radical prostatectomy followed by adjuvant androgen deprivation in patients with clinical high risk prostate cancer and pT3 surgical margin positive disease. J Urol. 2012;188(1):84-90.
8. Zwergel U, Suttman H, Schroeder T et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > 20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol. 2007;52(4):1058-65.
9. Gontero P, Spahn M, Tombal B et al. Is there a prostate-specific antigen upper limit for radical prostatectomy? BJU Int. 2011;108(7):1093-100.
10. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. J Urol. 2003;169(1):157-63.
11. Bastian PJ1, Gonzalgo ML, Aronson WJ et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer. 2006 15;107(6):1265-72.
12. Walz J1, Joniau S, Chun FK et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. BJU Int. 2011;107(5):765-70.
13. Johnstone P, Ward K, Goodman M, Assikis V, Petros J. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. Cancer 2006;106(12): 2603-2609.
14. Joniau S, Hsu CY, Gontero P, et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. Scand J Urol Nephrol 2012; 46:164-171.
15. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol 2010; 57:754- 761.
16. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study. The J Urology 2015, 193(3):832-838.

Radikal Prostatektomi Sonrası Lokal Nükste Görüntülemenin Yeri

Zülfü Sertkaya¹, Orhan Koca²

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserlerinden sonra gelmektedir. Özellikle prostat spesifik antijenin (PSA) klinik kullanıma girmesinin ardından lokalize hastalık oranları artmıştır. Lokalize hastalığın tespiti ile hastalara radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) gibi definitif tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. Ancak hastalarda bu tedaviler sonrasında, prostat kanseri nüksü 10 yıllık takiplerinde % 20-50 oranında görülmektedir (1,2).

Hastaların ameliyat sonrasında rutin takiplerinde, birinci basamak araçları olarak PSA ve parmakla rektal muayene (PRM) kullanılabilir. PSA'da ardışık iki değerin 0.2 ng/mL'nin üzerinde olması anlamlıdır. Ayrıca PRM'de tespit edilen nodüler lezyonlar lokal nüks açısından klinisyeni şüphelendirmelidir. Özellikle undifferansiye prostat kanserlerinde olmak üzere, PSA nüksü olmaksızın lokal nüks gelişebilir (3). Bu nedenle sadece PSA ile yapılan takiplerde lokal nüksler atlanabilir.

Postoperatif yüksek kalan PSA oranları cerrahi sonrası kalmış rezidüel tümör veya benign dokuyu düşündürmektedir. Lokal nükse, tümöre bağlı sağ kalıma etkisi olmasa da PSA yüksekliği ile kafa karışıklığına neden olabilecek rezidüel benign prostat dokuları yaklaşık % 25 oranlarında görülebilmektedir (4). PSA yüksekliği görülen hastalarda, klinik kullanımı halen tartışmalı olmakla beraber, ultrasensitiv PSA ile benign prostat dokusu ile rezidüel kanser doku ayrımı yapılabilmektedir (5). Cerrahi sonrası ölçülemeyen düzeylere düştükten sonra yükselen PSA, lokal nüks veya metastatik hastalığın bir göstergesi olabilir. RP sonrasında hastalarda erken dönemde ortaya çıkan PSA nüksü uzak metastaza ait progresyon göstergesi iken; yavaş yükselen, 6-12 ay sonra ortaya çıkan 0.2 ng/mL ve üzerinde ardışık iki PSA değeri, lokal nüks açısından anlamlı görülmektedir (6, 7). Bir başka görüşe göre ise cut-off değeri 0.4 ng/mL olarak görülmektedir (8). Tüm lokal nüksleri göstermese de postoperatif ölçülen ultrasensitiv PSA değeri yüksek olan hastalarda biyokimyasal relaps (BCR) ve lokal nüks ihtimali erken

tespit edilerek, adjuvan tedaviler için yönlendirici olabilir (9).

RP sonrasında BCR gelişen hastaların tamamında klinik hastalık görülmediği tespit edilmiştir. RP ile tedavi edilmiş prostat kanserli hastaların % 15-30'unda BCR geliştiği; % 2-6'sının da prostat kanserinden öldüğü tespit edilmiştir (10, 11). Hastalarda BCR gelişimi açısından yüksek riskli grupta, PSA ikilenme zamanı < 3 ay, seminal vezikül invazyonu olan, spesmen GS 8-10 olan ve PSA rekürrensi 3 yıldan önce gelişen hastalar yer alır. Bu risk faktörlerini taşıyan hastalar ayrıca prostat kanserine bağlı ölüm ve metastaz açısından da yüksek risk grubunda yer alırlar (12, 13).

RP sonrası lokal nüks gelişmesinde en önemli faktör %10-68 arasında değişen cerrahi sınır pozitifliğidir. Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda, olmayanlarla kıyaslandığında BCR oranı % 12-18 oranında artış göstermektedir (14). Ayrıca BCR için tümör volümü, tümör volüm oranı, Gleason skoru, postoperatif yüksek PSA, tümör evresi, biyopside pozitif kor sayısının prediktif faktörler olduğu tespit edilmiştir (15, 16, 17).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre, transrektal ultrason (TRUS), kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ¹¹C-Kolin pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) gibi görüntüleme yöntemlerinin, RP sonrasında hastaların lokal nükslerin takiplerinde yeri yoktur. Sadece lokal nüks düşünülen hastalarda tanının kesinleştirilmesi için kullanılabilir (18).

Lokal Nüks için görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinin, nüks hastalığı tespitinde henüz yeterli seviyede olmadığı ifade edilebilir. Ancak lokal nüks nedeniyle tedavi planlamada ve tanının kesinleştirilmesi için, ameliyat sonrasında BCR gelişen hastalarda prostat loju, anastomoz hattı ve lokal lenf nodlarının incelenmesinde görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu yöntemlerin seçiminde standardize edilmiş bir algoritma bu-

lunmamakla birlikte hasta bazlı değerlendirmeler yapılabilir.

Transrektal Ultrason (TRUS)

PSA relapsında tüm vücut kemik sintigrafisi ile birlikte en sık başvuru görülen görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak RP sonrasında gelişen prostat lojundaki rekürrens tespitinde düşük sensitiviteye sahiptir. Prostatik lojunda tespit edilen nüksten veya random olarak TRUS eşliğinde biyopsi alınması tartışmalıdır. Çünkü, pozitif biyopsi sonucu anlamlı kabul edilebilirken negatif sonuç hastalığı dışlamak için yeterli değildir (19). Kanıtlanabilir bir lezyon yokken, TRUS eşliğinde biyopsi pozitifliği oldukça nadirdir ve biyopsi pozitifliği PSA ve patolojik evre ile orantılıdır (20).

¹¹C-Kolin Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (Ch-PET/CT)

Ch-PET/CT serum PSA değeri 1.4 ng/mL üzerinde olan hastalarda önerilmektedir çünkü RP sonrasında lenf nodu, uzak rekürrens ve lokal rekürrensin tespit edilmesinde, sadece yüksek PSA değerlerinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (21). Ch-PET/CT'nin lokal rekürrensi tespit edebilmesi lezyon boyutu ile ilişkilidir, genelde 1 cm'den büyük lezyonlarda görüntüleme şansı (sensitivite 0.73 ve spesifite 0.88) yüksektir (22).

RP sonrasında PSA değerindeki hafif yükselme durumunda (0.2<PSA<1.4 ng/mL) Ch-PET/CT, radyasyon onkologları açısından lokal relaps varlığını dışlamak için kıymetlidir. Ancak PSA konsantrasyonu ile Ch-PET/CT sensitivitesi arasında doğru orantılı bir ilişki olup, ölçülebilir düzeyde olmayan PSA değerlerinde yanlış negatiflikler artmaktadır (23). Ayrıca radyoterapi planlarken doz ayarlamada, taraf belirlenerek hedefe yönelik yüksek doz ışın verilmesinde yol gösterici olabilir (24).

Multi-parametrik Magnetik Rezonans Görüntüleme (mp-MRG)

Multi-parametrik magnetik rezonans görüntüleme (mp-MRG) prostat kanseri görüntülenmesinde stan-

Tablo 1. T2WI ve MR sekanslarının özellikleri ve prensipleri (38)

Sekans	Prensip	Prostat kanser bulguları	Avantajı	Dezavantajı
T2WI	Dokunun su içeriği	Düşük kontrast yoğunluğu	Yüksek çözünürlük; prostat kapsülünün keskin olarak belirlenmesi	Santral veya transizyon zon tümörleri
DWI	Proton difüzyon özelliği	DWI'de yüksek ADC'de düşük sinyal yoğunluğu	Santral veya transizyon zon tümörleri; tümör agresifliğinin değerlendirilmesi	Düşük çözünürlük ve görüntü distorsiyonu
DCEI	T1WI ile kontrast ortalama	Hızlıca artan ve dokudan temizlenme	Definitif tedavi sonrası lokal rekürrensin tespiti	Uzun süre
MRSI	Metabolit konsantrasyonu	Artmış kolin ve kreatinin/sitrat oranı	Tümör agresifliğinin değerlendirilmesi	Uzun süre, uzmanlık gerektirmesi
T1WI: T1 ağırlıklı görüntüleme; T2WI: T2 ağırlıklı görüntüleme; DWI: diffüzyon ağırlıklı görüntüleme; ADC: görünür difüzyon katsayısı; DCEI: dinamik kontrast-arttırılmış görüntüleme; MRSI: magnetik rezonans spektroskopik görüntüleme				

dart MR yöntemi olarak önerilmektedir, çünkü tek MR sekansı ile prostat kanserinin tam olarak tespiti ve karakterize edilmesi mümkün değildir. mp-MRG yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntü, dinamik kontrastlı görüntüleme (DCEI), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve opsiyonel olarak MR spektroskopisi (MRSI) kombinasyonu ile elde edilmektedir (25). T1 ağırlıklı görüntüleme prostat morfolojisi ve kanser tanısı için sınırlı bilgi vermektedir. T1 ağırlıklı görüntüleme daha çok biyopsi sonrası kanama tespitinde kullanılmaktadır (Tablo 1).

mp-MRG, son birkaç yıldır prostat kanserinin tanısı, lokalizasyonu ve evrelemesi için kullanılmaktadır. Prostat kanserinde oldukça geniş bir alanda MR kullanımı mümkündür. Biyopsiyi reddeden hastaların aktif izleminde, MR-kılavuzluğunda veya MR-USG füzyon biyopside, tedavi sonrası takiplerde ve pirimer tedavi sonrası rekürrenslerin görüntülenmesinde kullanılmaktadır (26) (Tablo 1).

Alfarone ve ark.'nın yaptığı metaanalizde, düşük PSA ve küçük boyutlu rekürrenslerin tespitinde mp-MRG'nin yeterli doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir (27). Son zamanlarda bu konuda metaanalizleri doğrulayan ve destekleyen birçok çalışma yayınlanmaktadır. Bu çalışmalardan Kitajima ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, PSA değerine göre 0.4 ng/mL ve altı, 0.4-1.0 ng/mL arası ve 1.0 ng/mL üstü olarak gruplandırılmış; T2 ağırlıklı görüntü ve DCEI- DWI kombinasyonu ile sırasıyla % 82.4, %73.3 ve %88 oranında lokal rekürrenslerin görüntülenmesi yapılabildiği (28).

Fonksiyonel MR sekansları arasında, prostatektomi sonrasında lokal rekürrenslerin görüntülenmesinde DCEI'nin en güvenilir yöntem olduğu tespit edilmiştir (29, 30). Ancak özellikle androjen deprivasyon tedavisi alan hastalarda, vaskülarite ve kontrastlanmanın azalması nedeniyle güvenilirliği azalmaktadır. DCEI'nin prostatektomi sonrası lokal rekürrens tespit etme sensitivitesi % 88-100, spesifitesi ise % 45-97 olarak değişmektedir (29, 31, 32). DCEI'ye T2 ağırlıklı görüntünün eklenmesi ile rekürrens tespiti ciddi anlamda artmaktadır (33).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, DWI'nin de lokal rekürrenslerin tespitinde başat bir sekans olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, DWI ve DCEI'nin kombinasyonu sonucu sadece DCEI'ye göre spesifitenin % 82 ve % 87 olarak değiştiği tespit edilmiştir (31, 32). Roy ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, T2 ağırlıklı ile DCEI kombinasyonu en yüksek sensitiviteye (%97) sahiptir (34). Bir başka çalışmada ise, mp-MRG'nin yalnızca T2 ağırlıklı görüntülemeye göre daha büyük doğruluğa sahip iken, DCEI'nin T2 ağırlıklı ve DWI'ye eklenmesinin herhangi bir katkısının olmadığı bildirilmiştir (35).

Pozitron Emisyon Tomografi- Magnetik Rezonans Görüntüleme (PET/MRG)

Hibrid PET/MRG, mp-MRG ile PET görüntülerinin eş zamanlı alınmasını sağlayan son gelişmeler ile, görüntülemelerde lezyon hakkında yapısal, fonksiyonel ve metabolik bilgileri klinisyene sağlamaktadır (36).

Ch-PET/MRG, prostat kanseri içeren lenf nodu ve lokal rekürrens tespiti ile hedefe yönelik radyoterapi planlamasında yardımcı olabilir (37).

Sonuç

Prostat kanserinin radikal prostatektomi gibi primer tedavisi sonrasında gelişen rekürrenslerin tedavisi için her ne kadar görüntüleme ve histopatolojik tanı zorunlu olmasa da; hastaların planlanan tedavi seçiminde, androjen deprivasyon tedavisinin gerekip gerekmediğinin tespiti ve radyoterapinin değerlendirilmesi için görüntüleme ve gereğinde biyopsi ile histopatolojik tanı konulması yol gösterici olmaktadır.

Mp-MRG prostat kanserinin primer tanısında olduğu gibi, primer tedaviler sonrasında lokal rekürrenslerin tespitinde de umut verici bir yöntem olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. Freedland SJ, Presti JC Jr, Amling CL, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, et al;SEARCH Database Study Group. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology*. 2003; 61(4): 736-41
2. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169(2): 517-23.
3. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*. 1995; 154(6): 2128-31
4. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005; 173(6): 1938-42.
5. Odisho AY, Washington SL 3rd, Meng MV, Cowan JE, Simko JP, Carroll PR. Benign prostate glandular tissue at radical prostatectomy surgical margins. *Urology*. 2013; 82(1): 154-9.
6. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*. 1994; 43(5): 649-59.
7. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(4): 382-90.
8. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006; 24(24): 3973-8.
9. Eisenberg ML, Davies BJ, Cooperberg MR, Cowan JE, Carroll PR. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010; 57(4): 622-9.
10. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281(17): 1591-7.
11. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*. 2011; 59(6): 893-9.
12. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*. 2004; 172(5 Pt 2): S42-6; discussion S46-7.
13. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2015; 67(6): 1160-7.
14. Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage. *J Urol*. 2010; 184(4): 1341-6.
15. Meng Y, Li H, Xu P, Wang J. Do tumor volume, percent tumor volume predict biochemical recurrence after radical prostatectomy? A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(12): 22319-27.
16. Shahabi A, Satkunasivam R, Gill IS, Lieskovsky G, Daneshmand S, Pinski JK, et al. Predictors of time to biochemical recurrence in a radical prostatectomy cohort within the PSA-era. *Can Urol Assoc J*. 2016; 10(1-2): E17-22.
17. Kang M, Jeong CW, Choi WS, Park YH, Cho SY, Lee S, et al. Pre- and post-operative nomograms to predict recurrence-free probability in Korean men with clinically localized prostate cancer. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100053.
18. EAU kılavuzu,2016
19. Schiavina R, Brunocilla E, Borghesi M, Vagnoni V, Castellucci P, Nanni C, et al. Diagnostic imaging work-up for disease relapse after radical treatment for prostate cancer: how to differentiate local from systemic disease? The urologist point of view. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013; 32(5): 310-3
20. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, Consonni P, Trombetta C, Palazzo S, et al. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol*. 2011; 29(5): 595-605
21. Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, Marzola MC, Fanti S. Choline PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *Eur J Radiol*. 2011; 80(2): e50-6.
22. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(1): 9-17.
23. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA. Choline PET/CT for imaging prostate cancer: an update. *Ann Nucl Med*. 2013; 27(7): 581-91.
24. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*. 2013; 190(2): 441-9.
25. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012; 22(4): 746-57.

26. Kirkham AP, Haslam P, Keanie JY, McCafferty I, Padhani AR, Punwani S, et al. Prostate MRI: who, when, and how? Report from a UK consensus meeting. *Clin Radiol*. 2013; 68(10): 1016-23.
27. Alfaroni A, Panebianco V, Schillaci O, Salciccia S, Cattarino S, Mariotti G, et al. Comparative analysis of multiparametric magnetic resonance and PET-CT in the management of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 84(1): 109-21
28. Kitajima K, Hartman RP, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A. Detection of Local Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy Using Endorectal Coil MRI at 3 T: Addition of DWI and Dynamic Contrast Enhancement to T2-Weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205(4): 807-16.
29. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Musio D, Forte V, Gentile V, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2013; 23(6): 1745-52.
30. Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, Tollefson MK, Karnes J, Davis BJ, et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol*. 2014; 21(3): 7283-9.
31. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*. 2014; 55(2): 223-32.
32. Cha D, Kim CK, Park SY, Park JJ, Park BK. Evaluation of suspected soft tissue lesion in the prostate bed after radical prostatectomy using 3T multiparametric magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2015; 33(4): 407-12.
33. Wassberg C, Akin O, Vargas HA, Shukla-Dave A, Zhang J, Hricak H. The incremental value of contrast-enhanced MRI in the detection of biopsy-proven local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: effect of reader experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199(2): 360-6.
34. Roy C, Foudi F, Charton J, Jung M, Lang H, Saussine C, et al. Comparative sensitivities of functional MRI sequences in detection of local recurrence of prostate carcinoma after radical prostatectomy or external-beam radiotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200(4): W361-8
35. Donati OF, Jung SI, Vargas HA, Gultekin DH, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology*. 2013; 268(2): 440-50.
36. Panebianco V, Giove F, Barchetti F, et al. High-field PET/MRI and MRS: potential clinical and research applications. *ClinTransl Imaging* 2013;1:17-29
37. Thorwarth D, Leibfarth S, Monnich D. Potential role of PET/MRI in radiotherapy treatment planning. *Clin Transl Imaging* 2013;1:45-51.
38. Loffroy R, Chevallier O, Moulin M, Favelier S, Genson PY, Pottecher P, et al. Current role of multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer. *Quant Imaging Med Surg*. 2015; 5(5): 754-64.

Kastrasyon Dirençli Metastatik Prostat Kanserinde Güncel Tedavi Algoritması

Meftun Çulpan, Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri (mKDPK) tedavisinde 2010 yılına kadar elimizde sadece dozetaksel kemoterapisi bulunmakta iken son 5 sene içerisinde kabazitaksel, abirateron asetat, enzalutamid, sipuleucel-T ve radyum-223 gibi tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır. Tedavi seçeneklerinin çoğalmasi beraberinde hangi tedavinin hangi sıra ile verileceği sorusunu beraberinde getirmiştir. Ancak güncel literatürde ardışık tedaviyi açıklığa kavuşturacak kanıt henüz mevcut değildir. İkinci sorun ise hangi hastanın hangi tedaviden daha iyi fayda göreceği konusudur. Bu konuda da elimizde androjen reseptör varyant-7 dışında öngörü faktörü bulunmamaktadır. Yakın gelecekte sonuçlanması beklenen klinik çalışmalar ile her iki sorunun aydınığa kavuşacağını ümit ediyoruz.

Anahtar kelimeler: Abirateron, enzalutamid, kemoterapi, prostat kanseri

Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 180.890 yeni vaka ile kutanöz kanserler dışında en sık görülen kanser olmakla birlikte, yılda 26.120 ölüm ile en sık ikinci kansere bağlı ölüm nedenidir (1). Bu ölümlere sebep olan ilerlemiş prostat kanserinde tedavinin dayanak noktasını, Huggins ve Hodges prostat kanserinde hormonal manipülasyonların etkinliğini gösterdiğinden beri androjen baskılayıcı tedaviler oluşturmaktadır (2). Androjen baskılayıcı tedavi (ABT), küratif tedavi sonrası biyokimyasal nükste, lokal ileri evre veya metastatik hastalıkta, etkinliği kanıtlanmış standart tedavi yöntemidir. Ancak hastalık ABT sonrası 2-3 yıl içerisinde kastrasyon dirençli hale gelmektedir (3).

Avrupa Üroloji Derneği'nin prostat kanseri ile ilgili kılavuzunda kastrasyon dirençli prostat kanseri, kastre serum testosteron düzeylerine rağmen biyokimyasal ya da radyolojik progresyon olarak tanımlanmıştır (4). Bu tanımlamada kastre serum

testosteron düzeyi; serum testosteronun < 50 ng/dl ya da $< 1,7$ nmol/l olması, biyokimyasal progresyon; en az 1 hafta ara ile bakılan ardışık 3 prostat spesifik antijen (PSA) ölçümünde nadir'e göre %50'den fazla artış olup PSA'nın 2 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır. Radyolojik progresyon ise tüm vücut kemik sintigrafisinde 2 ya da daha fazla yeni kemik lezyonu olması ya da Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterlerine göre yeni gelişen yumuşak doku lezyonu görülmesidir (5).

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (mKDPK) 2010 yılına kadar sağkalıma yararı gösterilmiş tek tedavi dosetaksel kemoterapisi iken, kastrasyon direnç mekanizmalarının biyolojisinin anlaşılmasındaki gelişmelerle birlikte sağkalım avantajı gösteren yeni tedaviler ortaya çıkmıştır (6). Bu mekanizmalar, tümör mikro-çevresinde androjen biyosentezinin artması (parakrin/otokrin androjen sentezi), androjen reseptörünün mutasyonları, amplifikasyonları, varyantlarının gelişimi, post-translasyonel değişiklikleri, ko-aktivatör, ko-reseptörlerinde artış ve steroidogeneziste (testis dışında oluşan androjen sentezinde) oluşan değişimlerdir (7,8). Bu mekanizmaların anlaşılmasıyla androjen sentezini (abirateron asetat), androjen reseptörünü (enzalutamid), mikrotübülleri (kabazitaksel), immün sistemi (sipuleucel-T) ve kemik metastaz bölgesindeki aktif osteoblastları hedef alan (radium-223) tedaviler geliştirilmiştir (Tablo 1-2).

Bu tedavilerin sağkalıma olan faydaları gösterilmiş olsa da birbirleriyle olan etkileşimleri, çapraz dirençleri, ardışık kullanımları ile ilgili yeterli kanıt henüz mevcut değildir. Bu çalışmada, bu tedavilerin etkinliği, ardışık kullanımları, hangi hastada, hangi şartlarda kullanılabilecekleri ile ilgili bilgiler güncel literatür verileri ile anlatılmıştır.

Dosetaksel

mKDPK'nde sağkalım avantajı 2004 yılında 2 büyük çalışma ile gösterilen ilk ajandır. Metastatik KDPK tanılı 1006 hastanın dahil edildiği TAX-327 çalışmasında hastalar 3 haftada bir 12 mg/m² mitoksantron, 3 haftada bir 75 mg/m² dosetaksel ve haftada

bir 30 mg/m² dosetaksel kollarına randomize edilmiş (6). Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım bu gruplarda sırasıyla 16,5 ay, 18,9 ay ve 17,4 ay olarak saptanmış ve mitoksantron ile 3 haftada bir dosetaksel alan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,009$). Üç yıl sonrası, güncellenmiş uzun süreli takipten elde edilen sonuçlar ise sağkalım avantajının 2,9 ay olduğunu göstermiştir (9). Yine sekonder sonlanım noktaları olan >50 PSA düşüşü, ağrıda azalma ve yaşam kalite skorlarında iyileşme oranlarında da 3 haftada bir dosetaksel, mitoksantron kullanımına göre üstün bulunmuştur. SWOG 99-16 çalışmasına 674 hasta dahil edilmiş ve dosetaksel + estramustin ile mitoksantron + prednison tedavileri karşılaştırılmıştır (10). Primer sonlanım noktası olan genel sağkalımda dosetaksel tedavisinin 1,9 aylık avantajı gösterilmiştir. Sekonder sonlanım noktalarına bakıldığında ise progresyonsuz sağkalım sırasıyla 6,3 ay, 3,2 ay ($p<0,001$), objektif tümör boyutu yanıt oranları %17, %11 ($p=0,30$), >50 PSA düşüşü ise %50, %27 ($p<0,001$) saptanmıştır. TAX-327 çalışmasının aksine SWOG 99-16'da dosetaksel ve mitoksantron arasında ağrıyı azaltmada anlamlı fark görülmemiştir.

TAX-327 hasta grubu incelenerek yapılan diğer bir çalışmada, dosetaksel sonrası progresyonda sağkalım ile ilişkili tedavi öncesi faktörler; ağrı, performans durumu, metastaz sayısı, karaciğer metastazının varlığı, hemoglobin, alkalen fosfataz (ALP), PSA düzeyi ve tanıdan itibaren geçen süre olarak tespit edilmiştir (11). Progresyon ölçütü olarak kabul edilen ağrı, PSA ya da tümör boyutunda progresyon parametrelerinden kaçının bulunduğu, kemoterapi süresi ve progresyonun kemoterapi alınan dönemde olup olmadığı da bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri saptayabilmek adına yapılan başka bir çalışmada ise Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, metastazların yeri, opioid analjezik kullanım durumu, albümin, hemoglobin, PSA, laktat dehidrojenaz (LDH) ve ALP parametreleri kullanılarak bir nomogram oluşturulmuş ve hastalar düşük ve yüksek riskli olarak grup-

Tablo 1. Metastatik KDPK'nde dosetaksel öncesi tedavi seçenekleri ile ilgili faz 3 çalışmaları

Çalışma	Girişim Grubu	Kontrol Grubu	Ana Dahil Edilme Kriterleri	Primer Sonlanım Noktası	Sekonder Sonlanım Noktaları
TAX-327 (6,9)	Dosetaksel 75mg/m ² üç haftada bir (D75) Dosetaksel 30mg/m ² haftada bir (D30)	Mitoksantron 12mg/m ² üç haftada bir (M12)	mKDPK KPS > %60 Normal kardiyak fonksiyon	Genel sağ-kalım (GS): D75: 19.2 ay D30: 17.8 ay M12: 16.3 ay	PSA cevabı: D75: %45 D30: %48 M12: %32 Ağrıda azalma: D75: %35 D30: %31 M12: %22 Yaşam kalitesinde düzelme: D75: %22 D30: %23 M12: %13
SWOG 99-16 (10)	Dosetaksel 60 mg/m ² (1. gün) + estramustin 260 mg (1. Ve 5. gün) 3 haftada 1	Mitoksantron 12 mg/m ² 3 haftada 1	mKDPK SWOG PS 0-2 (3 eğer kemik ağrısına bağlı ise kabul edilmiş)	GS (p=0.02): D+E: 17.5 ay M: 15.6 ay	Progresyonsuz sağ-kalım (p<0.001): D+E: 6.3 ay M: 3.2 ay Objektif tümör yanıt oranları (p=0.30): D+E: %17 M: %11 PSA yanıtı (p<0.001): D+E: %50 M: %27 Ağrı cevap oranları benzer
COU-AA-302 (18)	Abirateron 1g/gün + prednison 5mg	Plasebo + prednison 5 mg	ECOG PS 0-1 Asemptomatik ya da hafif semptomatik Viseral metastazi olmayan	GS (p=0.0033): A: 34.7 ay P: 30.3 ay Radyolojik progresyonsuz sağkalım (rPS) (p<0.001) A: 16.5 ay P: 8.3 ay	Opioide başlama süresi KT başlanma süresi ECOG PS'nde düşüş PSA progresyonu PSA cevap oranları Yaşam kalitesi skorları Radyolojik cevap oranları (tamamı istatistiksel olarak abirateron lehine anlamlı)
PREVAİL (20)	Enzalutamid 160mg/gün	Plasebo	ECOG 0-1 Asemptomatik – hafif semptomatik (viseral metastazi olanlar da dahil edilmiş)	GS (p<0.0001): E: 32,4 P: 30,2 12. ayda rPS (p<0.001): E: %65 P: %14	KT'ye kadar geçen süre İskelet sistemine bağlı ilk olaya kadar geçen süre Yumuşak doku lezyon cevabı PSA progresyonuna kadar geçen süre PSA cevabı Yaşam kalite skorları (tamamı istatistiksel olarak enzalutamid lehine anlamlı)
IMPACT (25)	Sipuleucel-T	Plasebo	ECOG PS 0-1 Asemptomatik ya da hafif semptomatik Viseral metastazi olmayan %18 hasta daha önce KT almış %75 hasta < gleason 8	GS (p=0,03): S: 25,8 ay P: 21,7 ay	Progresyonsuz sağ-kalım (p=0,63) S: 3,7 ay P: 3,6 ay

Tablo 2. Metastatik KDPK'nde dosetaksel sonrası tedavi seçenekleri ile ilgili faz 3 çalışmalar

Çalışma	Girişim grubu	Kontrol grubu	Ana dahil edilme kriterleri	Primer sonlanım noktası	Sekonder sonlanım noktaları
TROPIC (27)	Kabazitaksel + prednison	Mitoksantron + prednison	Dosetaksel alanlar ECOG 0-2	Genel Sağ-kalım (p=0,0001): K: 15,1 ay M: 12,7 ay	Progresyonsuz sağ-kalım (p=0,0001): K: 2,8 ay M: 1,4 ay Tümör cevap oranları (p=0,0005): K: %14,4 M: %4,4 PSA cevap oranları (p=0,0002): K: %39,2 M: %17,8 Ağrı cevap oranları (p=0,63) K: %9,2 M: %7,7 Tümör progresyonuna kadar geçen süre (p<0,0001): K: 8,8 ay M: 5,4 ay PSA progresyonuna kadar geçen süre (p=0,001): K: 6,4 ay M: 3,1 ay Ağrı progresyonuna kadar geçen süre (p=0,52)
COU-AA-301 (30)	Abirateron + prednison	Plasebo + prednison	Dosetaksel sonrası progresyon ECOG 0-2	Genel Sağ-kalım (p<0,0001): A: 15,8 ay P: 11,2 ay	PSA progresyonuna kadar geçen süre (p<0,0001): A: 8,5 ay P: 6,6 ay Radyolojik progresyonsuz sağ-kalım (p<0,0001): A: 5,6 ay P: 3,6 ay PSA cevap oranları (p<0,0001): A: %29,5 P: %5,5
AFFIRM (31)	Enzalutamid	Plasebo	Dosetaksel sonrası progresyon ECOG 0-2	Genel Sağ-kalım (p<0,001): E: 18,4 ay P: 13,6 ay	Radyolojik progresyonsuz sağ-kalım (p<0,001): E: 8,3 ay P: 2,9 ay ≥ %50 PSA cevap oranları (p<0,001): E: %54 P: %2 Yumuşak doku cevap oranları (p<0,001): E: %29 P: %4 Yaşam kalite skorlarında iyileşme oranları (p<0,001): E: %43 P: %18 PSA progresyonuna kadar geçen süre (p<0,001): E: 8,3 ay P: 3,0 ay İlk iskelet sisteminde olaya kadar geçen süre (p<0,001): E: 16,7 ay P: 13,3 ay

Tablo 2. Metastatik KDPK'nde dosetaksel sonrası tedavi seçenekleri ile ilgili faz 3 çalışmalar—devamı

Çalışma	Girişim grubu	Kontrol grubu	Ana dahil edileme kriterleri	Primer sonlanım noktası	Sekonder sonlanım noktaları
ALSYMPCA (35)	Radyum-223	Plasebo	Viseral metastazı olmayan, >1 kemik metastazı olan semptomatik, ECOG 0-2	Genel sağ-kalım ($p<0,001$): R: 14,9 ay P: 11,3 ay	İskelet sisteminde yaşanan ilk olaya kadar geçen süre ($p<0,001$): R: 15,6 ay P: 9,8 ay ALP düzeylerinde artışa kadar geçen süre ($p<0,001$): R: 7,4 ay P: 3,8 ay, PSA düzeylerinde artışa kadar geçen süre ($p<0,001$): R: 3,6 ay P: 3,4 ay, ALP düzeylerinin normalleştiği hasta oranları ($p<0,001$): R: %34 P: %1

landırıldığında genel sağkalım sırasıyla 30 ve 17 ay olarak bildirilmiştir (12).

İleri yaş tek başına dosetaksel tedavisi için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır ancak ileri yaş hastalarda dosetaksel kullanılırken daha yakın takip yapılmalı ve mevcut komorbiditelere dikkat edilmelidir. Horgan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada grade 3-4 toksisitenin az görülmekle birlikte yaşla arttığı ve doz azaltım ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiş ancak yaşam kalitesi skorlamalarında anlamlı farklılık görülmemiştir (13).

Standart tedavi olan üç haftada bir, 75 mg/m² dosetaksel tedavisini tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda iki haftada bir 50 mg/m² dosetaksel tedavisi de bir seçenek olarak düşünülebilir. Üç haftada bir 75 mg/m² ve 2 haftada bir 50 mg/m² dosetaksel tedavisinin karşılaştırıldığı randomize faz 3 çalışmada tedavi başarısızlığına kadar geçen süre primer sonlanım noktası olarak alınmış ve bu sürenin 50 mg/m² iki haftada bir dosetaksel tedavisinde daha uzun olduğu tespit edilmiştir (5,6 aya karşın 4,9 ay, $p=0,014$) (14). Tedaviye bağlı nötropeni, lökopeni ve febril nötropeni gibi grade 3-4 yan etkilerin 75 mg/m² üç haftada bir tedavi grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiş ve sonuç olarak bu tedaviyi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda 50 mg/m² iki haftada bir tedavinin daha

iyi tolere edilebileceği yorumu yapılmıştır. Ancak bu çalışmada genel sağkalım oranları hakkında bir veri olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

mKDPK'nde standart tedavi kabul edilen dosetaksel kemoterapisi öncesi kullanılabilecek tedavi alternatifleri

Abirateron Asetat:

Abirateron, pregnenolonun, dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve androstenediona dönüşümünde kilit rol oynayan 17 α -hidroksilaz ve 17,20-liyaz reaksiyonlarının katalizörü CYP17A1 enziminin geri dönüşümsüz inhibitörüdür ve 1gr/gün kullanımının mKDPK'nde 5mg prednison ile kullanıldığında genel sağkalıma yararı gösterilmiştir (15, 16).

Kemoterapi almamış mKDPK hastalarında abirateronun etkinliğinin araştırıldığı COU-AA-302 çalışmasına ECOG performans durumu 0-1, asemptomatik ya da hafif semptomatik, viseral metastazı olmayan hastalar dahil edilmiştir (16,17,18). Hastalar abirateron 1g/gün ve plasebo gruplarına randomize edilmiş ve tüm hastalar prednison 5mg 2x1 tedavi almıştır. Primer sonlanım noktaları olan radyolojik progresyonsuz sağkalım, abirateron grubunda 16,5 ay olarak saptanırken, plasebo grubunda 8,2

ay olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Genel sağkalım ise final analizinde sırasıyla 34,7 aya karşılık 30,3 ay olarak saptanmıştır ($p=0,0033$). Sekonder sonlanım noktaları olarak analiz edilen, kansere bağlı opioid kullanımına kadar, kemoterapi başlanana kadar ve PSA progresyonuna kadar geçen süre, ECOG performans durumunda düşüş oranları, PSA cevap oranları ve yaşam kalite skorları gibi parametrelerin tamamında abirateron lehine istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Abirateron alan hastalarda genel sağkalım üzerine prognostik faktörler ise bazal PSA, LDH, ALP, hemoglobin, kemik metastazının varlığı ve yaş olarak tespit edilmiştir (18). Yan etkiler beklenildiği gibi abirateron kolunda daha fazla görülmekle birlikte, bunların birçoğu grade 1-2 yan etkilerdir. Çoğunluğu mineralokortikoid etkiye bağlı olan sıvı retansiyonuna bağlı ödem, hipokalemi, hipertansiyon ve karaciğer fonksiyon bozuklukları görülen yan etkiler arasındadır.

Enzalutamid:

Enzalutamid, androjen reseptörünün yeni jenerasyon bir inhibitörüdür. Bunu 3 yolla yapmaktadır; dihidrotestosteronun androjen reseptörüne bağlanmasının inhibisyonu, androjen reseptörünün hücre nükleusuna translokasyonunun inhibisyonu ve DNA'ya bağlanmanın inhibisyonu (19).

Enzalutamidin sitotoksik kemoterapi öncesi etkinlik ve güvenilirliğini araştıran PREVAIL çalışmasına, COU-AA-302 çalışmasına benzer şekilde ECOG performans durumu 0-1, asemptomatik ya da hafif semptomatik hastalara ek olarak diğer çalışmada dışlanan visceral metastazı olan hastalar da dahil edilmiş ve enzalutamid ile plasebo karşılaştırılmıştır (20). Çalışmanın primer sonlanım noktaları genel sağkalım ve radyolojik progresyonsuz sağkalım olarak belirlenmiştir. Genel sağkalım enzalutamid grubunda 32.4 ay, plasebo grubunda ise 30.2 ay olarak saptanmış ($p<0,0001$) ve enzalutamid kullanımının plaseboya göre %29 oranda ölümleri azalttığı görülmüştür. Diğer primer sonlanım noktası olan radyolojik progresyonsuz sağkalım oranları ise 12. ayda

enzalutamid grubunda %65, plasebo grubunda %14 bulunmuştur ($p<0,001$). Kemoterapi başlanıcına kadar geçen süre, ilk iskelet sistemine bağlı olaya kadar geçen süre, yumuşak doku lezyonlarında cevap oranları, PSA progresyonuna kadar geçen süre, PSA cevap oranları ve yaşam kalite skorları gibi sekonder sonlanım noktalarında da enzalutamid istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün bulunmuştur. Klinikte görülebilecek en sık yan etkiler ise halsizlik ve hipertansiyondur.

PREVAIL ile aynı hasta popülasyonun kullanıldığı ve son aylarda yayınlanan bir çalışmada ise enzalutamidin visceral hastalığı olan - olmayan, düşük sayıda - çok sayıda kemik metastazı olan ya da sadece lenf nodu metastazı olan hastaların tümünde genel sağkalım ve radyolojik progresyonsuz sağkalım avantajının olduğu gösterilmiştir (21).

Sipuleucel-T:

Sipuleucel-T, ex-vivo şartlarda rekombinant füzyon proteini (PA2024) ile aktive edilmiş antijen sunan hücreleri içeren otolog periferik mononükleer hücrelerden oluşan aktif hücreli immünoterapi, bir çeşit kanser aşısıdır. PA2024 ise bir immün hücre aktivatörü olan, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ile füzyon yapılmış prostatik asit fosfatazdan oluşmaktadır (22).

Bu güne kadar sipuleucel-T tedavisinin etkinliğini araştıran 3 adet randomize, kontrollü, faz 3 çalışma yayınlanmıştır (23,24,25). Bunlardan ilk ikisi primer sonlanım noktası olarak progresyonsuz sağkalımı araştırırken, son ve en büyük çalışma olan IMPACT, primer sonlanım noktası olarak genel sağkalımı araştırmıştır. Tüm çalışmalarda sipuleucel-T infüzyonu 0, 2 ve 4. haftalarda toplam 3 kez yapılmıştır.

Sipuleucel-T etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili yapılan en geniş kapsamlı çalışma olan IMPACT çalışmasında, mKDPK olan 512 hasta randomize edilmiştir. Belirleyici dahil edilme kriterlerine bakıldığında yine asemptomatik ya da hafif semptomatik, ECOG performans durumu 0-1 ve visceral metastazı olmayan hastaların dahil edildiği görülmektedir. Ancak

bu çalışmada yaklaşık %18 oranında daha önceden kemoterapi almış hastaların olduğu ve yaklaşık %75 hastanın primer patolojisinin gleason skor 7 ve altında olduğu da akılda tutulmalıdır.

Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım sonuçlarına bakıldığında sipuleucel-T kullanan hastaların ortalama 34,1 aylık takipte yaklaşık 4,1 aylık genel sağkalım avantajının olduğu görülmektedir (25,8 aya karşın 21,1 ay $p=0,03$). Objektif progresyonsuz sağkalım oranlarında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (3,7 aya karşın 3,6 ay $p=0,63$). Yine bu çalışmada sipuleucel-T tedavisinin PSA düşüşüne yol açmadığı görülmüştür.

Sipuleucel-T tedavisinin en sık görülen yan etkileri; üşüme (%51,2), ateş (%22,5), halsizlik (%16), bulantı (%14), baş ağrısıdır (%10,7) ve bunların büyük çoğunluğu da grade 1-2 yan etkiler olup enjeksiyon sonrası 1. günde görülmekte ve 1-2 gün içerisinde çözülmektedir (25).

mKDPK'nde standart tedavi kabul edilen dosetaksel kemoterapisi sonrası kullanılabilecek tedavi alternatifleri

Kabazitaksel:

Kabazitaksel hücre kültürlerinde dosetaksel kadar potent bir tübülün bağlayıcı taksandır (26). Dosetaksel tedavisi esnasında ya da sonrasında progresyon görülen, ECOG performans durumu 0-2, 755 mKDPK hastasının dahil edildiği faz 3 çalışmada hastalar 3 haftada bir kabazitaksel 25 mg/m² ve mitoksantron 12 mg/m² tedavi kollarına randomize edilmiştir ve tüm hastalara günde 10 mg prednison verilmiştir (27). Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım kabazitaksel grubunda 15,1 ay iken mitoksantron grubunda 12,7 ay olarak saptanmış ($p<0,0001$). Bu sonuçlara göre kabazitakselin mitoksantrona oranla ölüm riskini %30 azalttığı görülmüş. Genel sağkalımın yanında sekonder sonlanım noktalarından progresyonsuz sağkalım (2,8 aya karşın 1,4 ay $p<0,0001$), tümör cevap oranları (%14,4 aya karşın %4,4 ay $p=0,0005$), PSA cevap oranları (%39,2'ye karşın %17,8 $p=0,0002$) ve PSA progresyonuna ka-

dar geçen sürede (6,4 aya karşın 3,1 ay $p=0,001$) de kabazitaksel lehine anlamlı farklar görülmüştür. Ağrı cevap oranları ve ağrı progresyonuna kadar geçen süre ise iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Kabazitakselin sağkalım avantajı hemen hemen tüm hasta gruplarında görülmekle beraber ECOG performans durumu 0-1 olan (2 olanlara göre) ve dosetaksel tedavisinden sonraki 3. aydan önce progresyon görülen hastalarda daha belirgindir. En sık yan etkileri ise hematolojik sistem ile ilgilidir ve grade 3 ve üzeri ciddi yan etkiler en sık lökopeni (%68), nötropeni (%82) ve anemidir (%11). Bunun dışında non-hematolojik yan etkilere bakıldığında en yaygın görüleni ise diareidir (>grade 2, %6). Bu yan etkiler 65 yaş üstünde artmakta ve bu yaş grubunda kabazitakselin sıklıkla granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ile birlikte verilmesi önerilmektedir (28).

Abirateron Asetat:

Abirateronun tedavisinin mKDPK'de genel sağkalıma olan katkısı dosetaksel öncesi dönemde olduğu gibi sonrasında da gösterilmiştir (29, 30). 2011 yılında yayınlanan ve abirateron ile plaseboyu karşılaştıran 12,8 aylık erken dönem pozitif sonuçlar sonrasında 2012 yılında 20,2 aylık final analizleri içeren faz 3 çalışmalar yayınlanmıştır. Bu abirateronun erken ve geç dönem sağkalım analizlerinin yapıldığı 2 çalışmada 1195 dosetaksel sonrası progresyon izlenen mKDPK hastası 2:1 oranında randomize edilmiştir. Ortalama 20,2 aylık takip sonrası primer sonlanım noktası olan genel sağkalım abirateron grubunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (15,8 aya karşın 11,2 ay $p<0,0001$). PSA progresyonuna kadar geçen süre (8,5 aya karşın 6,6 ay $p<0,0001$), radyolojik progresyonsuz sağkalım (5,6 aya karşın 3,6 ay $p<0,0001$) ve PSA cevap oranları (%29,5'e karşın %5,5 $p<0,0001$) gibi sekonder sonlanım noktalarının tümünde de abirateronun plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir.

Abirateron yan etkileri sıklıkla grade 1-2 olarak görülmekle beraber büyük çoğunluğu mineralokortikoid fazlalığına bağlıdır.

Enzalutamid:

Enzalutamidin dosetaksel sonrası dönemde sağkalıma olan etkinliği 1199 hastanın enzalutamid ve plasebo kollarına 2:1 oranında randomize edildiği AFFIRM çalışmasında gösterilmiştir (31). Çalışma planlanan 520 ölüm sonrası ara analizde sonlandırılmış ve ortalama 14,4 aylık takipte primer sonlanım noktası olan genel sağkalım enzalutamid grubunda 18,4 ay, plasebo grubunda ise 13,6 ay ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Radyolojik progresyonsuz sağkalım (8,3 aya karşın 2,9 ay $p<0,001$), ≥ 50 PSA cevap oranları (%54'e karşın %2 $p<0,001$), yumuşak doku cevap oranları (%29'a karşın %4 $p<0,001$), yaşam kalite skorlarında iyileşme oranları (%43'e karşın %18 $p<0,001$), PSA progresyonuna kadar geçen süre (8,3 ay – 3,0 ay $p<0,001$) ve ilk iskelet sisteminde olaya kadar geçen süre (16,7 aya karşın 13,3 ay $p<0,001$) gibi sekonder sonlanım noktalarının tümünde yine enzalutamid plaseboya oranlar üstün bulunmuştur.

Enzalutamide bağlı görülen en sık yan etkiler halsizlik, diare, sıcak basmaları, kas ve iskelet sistemi ağrıları ve baş ağrısı olmakla birlikte grade 3-4 yan etkiler plasebo grubuna oranla enzalutamid kullananlarda daha az görülmüştür. Bunların yanında bu çalışmada enzalutamid alan 5/800 hastada (%0,6) nöbet görülürken, plasebo grubunda nöbet geçiren hiç hasta olmamıştır.

Radyum-223 Diklorid:

Metastatik KDPK hastalarının büyük çoğunluğunda kemik metastazları saptanırken, bu durum, yaşam kalite skorlarında düşüşe, hareket kısıtlılığına, artmış tedavi masraflarına ve en önemlisi de ölümlere sebep olmaktadır (32). Prostat kanserine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu kemik metastazları ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle oluşurken kemiğe yönelik bifosfonat, denosumab gibi tedavilerin sağkalıma faydası gösterilememiştir (33).

Radyum-223 kemik metastazlarındaki artmış kemik döngüsü alanlarına selektif olarak bağlanan ve alfa-partikül ışıınımı yapan hedefe yönelik bir tedavidir ve sağkalıma etkinliği 2013 yılında yayınlanan

faz 3 çalışma (ALSYMCA) ile gösterilen tek kemiğe özgü tedavidir (34,35). Bu çalışmada visseral metastazı olmayan, 2 ve üzerinde kemik metastazı olan, kastrasyon dirençli prostat kanserli ve ECOG performans skoru 0-2, 921 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 50kBq/kg ayda 1 toplam 6 enjeksiyon ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Tüm hastaların standart tedavilerine devam etmeleri sağlanmış. Primer sonlanım noktası olan genel sağkalım radyum-223 tedavi grubunda 14,9 ay saptanırken, plasebo grubunda 11,3 ay olarak saptanmış ($p<0,001$). İskelet sisteminde yaşanan ilk olaya kadar geçen süre (15,6 aya karşın 9,8 ay $p<0,001$), ALP düzeylerinde artışa kadar geçen süre (7,4 aya karşın 3,8 ay $p<0,001$), PSA düzeylerinde artışa kadar geçen süre (3,6 aya karşın 3,4 ay $p<0,001$), ve ALP düzeylerinin normalleştiği hasta oranları (%34'e karşın %1) gibi sekonder sonlanım noktalarının tümü yine radyum-223 lehine anlamlı şekilde farklı bulunmuştur.

Radyum-223 tedavisinin güvenlik profiline bakıldığında, ALSYMCA çalışmasında tedavi grubunda plasebo grubuna oranla daha az yan etki (%93'e karşın %96), daha az grade 3-4 yan etki (%56'ya karşın %62) ve daha az tedaviyi bırakma oranları (%16'ya karşın %21) olduğu görülmüş ve yaşam kalite skorlarında iyileşmenin radyum-223 grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Yapılan alt-grup analizinde radyum-223 tedavisinin hem önceden dosetaksel tedavisi kullanan, hem de kullanmayan grupta genel sağkalımı olumlu etkilediği ve güvenli olduğu tespit edilmiştir (36).

Metastatik KDPK'de kullanılan ajanların ardışık kullanımı

Metastatik KDPK tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ilgili bu güne kadar yapılmış olan prospektif, randomize, yüksek kalitedeki çalışmaların tamamı daha önce bu tedavilerden birini almamış ya da yalnızca dosetaksel tedavisi almış hastalardan oluşmaktadır. Bu ajanların ardışık kullanımları ya da birbirleri ile karşılaştırdıkları prospektif randomize çalışma bulunmamakta ve bu durum tedavi algoritması konusunda belirsizliğe yol açmaktadır.

Yapılan birkaç küçük retrospektif çalışmada özellikle endokrin ajanlardan olan enzalutamid ve abirateron arasında, yine bu ajanlarla dosetaksel arasında çapraz direnç olabileceği ve ardışık kullanımda etkinliğin azalabileceği iddia edilmiştir. Yapılan pre-klinik bir çalışmada enzalutamid ve abirateron asetata rezistan hücre kültürlerinde dosetakselin bozulmuş etkisi gösterilmiş ve bunun dosetakselin androjen reseptörlerinin nükleusa translokasyonunu engelleme etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (37). Abirateron asetat sonrası dosetaksel kullanımının etkinliğini araştırarak retrospektif bir çalışmada abirateron sonrası dosetaksel alan grubun abirateron kullanmadan dosetaksel alan gruba göre daha erken progresyon gösterdiği ve daha düşük PSA cevap oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (38). Abirateron sonrası dosetakselin etkinliği ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise abirateron refrakter hastaların hiçbirinin dosetaksele yanıt vermediği gözlenmiştir (39). Abirateron ya da enzalutamid sonrası kabazitakselin etkinliğine bakıldığında ise, kabazitakselin androjen reseptör yolağının inhibitörleri ile çapraz direnç göstermediği ve bu tedaviler sonrası etkinliğini koruduğu gösterilmiştir (40).

Enzalutamid ve abirateron asetatin birbirleriyle ardışık kullanımlarına ilişkin de birkaç retrospektif yayın mevcuttur. Enzalutamid tedavisi altında progresyon gösteren hastalarda abirateronun etkinliğini araştırarak birkaç çalışmada PSA cevabının %8-10 oranında ve medyan progresyonsuz sağkalımın 2,7 – 3,4 ay civarında olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar abirateron asetatin dosetaksel sonrası kullanımını araştıran (enzalutamid kullanmamış hastalar) COU-AA-301 çalışmasının sonuçlarından daha kötü olduğu görülmektedir (30,41,42). Buna karşın, abirateron asetat tedavisi altında progresyon gösteren hastalarda enzalutamidin etkinliğini araştıran çalışmalara bakıldığında ise %50 PSA düşüşünün %12,8 - %29 hastada görüldüğü ve ortanca progresyonsuz sağkalımın 2,8 – 5,3 ay aralığında olduğu görülmektedir (43-47). Bu sonuçların da yine enzalutamidin dosetaksel sonrası kullanımının etkinliğini araştıran AFFIRM çalışmasından düşük olduğu görülmektedir (31).

Abirateron asetat ve enzalutamid tedavilerini direkt olarak kafa kafaya karşılaştıran prospektif çalışma bulunmamaktadır ve bu ilaçların etkinliğini araştıran faz 3 çalışmaların hasta popülasyonu, ilaç etkinlikleri ve tolerabiliteleri de çok benzerdir. Bu nedenle daha önce bu tedavilerden birini almamış olan hastalarda öncelikle hangisinin başlanacağı sorusu halen daha netlik kazanmamıştır. Bu konuda seçim hasta bazında, klinik faktörleri (nöbet geçirmeye yatkınlık, kortikosteroid kullanamama gibi), hastanın tercihin, maliyeti, tedavinin ulaşılabilirliği göz önüne alınarak yapılabilir.

Sipuleucel-T tedavisi için optimum zamanlama konusunda kanıta dayalı zeminde net bir cevap olmasa da yapılan etkinliğin gösterildiği çalışmaların mKDPK'nın erken evrelerinde, metastaz yükünün daha az olduğu dönemde yapılmış olması bu konuda bir fikir vermektedir. Yine çalışmalara dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun gleason 7 ve altı skorlara sahip olduğu düşünülürse sipuleucel-T'nin mKDPK'nın daha erken evrelerinde tümör yükünü düşük olan hastalarda kullanılmasının uygun olabileceği düşünülebilir. Yine Radyum-223'ün kullanım zamanına bakıldığında ise etki mekanizması nedeniyle diğer ajanlarla çapraz-direnç olasılığının ve yan etki profilinin oldukça düşük olması nedeniyle performans skoru ileri ve diğer tedaviler sonrasında progresyon görülen hastalarda kullanımının uygun olabileceği düşünülebilir.

Androjen reseptörlerini hedef alan iki ajan olan enzalutamid ve abirateron asetatin ardışık kullanımlarına ya da çapraz dirençlerine ilişkin en önemli noktalardan biri de bu mekanizmada en önemli role sahip olan androjen reseptör slice varyantlarıdır (AR-Vs). Bunların içinde ise en önemlisi prostat kanseri örneklerinden elde edilen AR-V7'dir. Bu varyantın abirateron asetat ve enzalutamid tedavilerine direnç ile ilişkili olduğu 2014 yılında yayınlanan 62 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada net bir şekilde gösterilmiştir (48). Bu çalışmada enzalutamid ve abirateron asetat tedavisi alan 31'er hasta incelenmiş ve bu hastaların sırasıyla %39 ve %19'unda dolaşan tümör hücrelerinde AR-V7 tespit edilmiştir. Enzalutamid kullanan gruba bakıldığın-

da AR-V7 pozitif olanların negatif olanlara oranla daha düşük PSA cevap oranlarına (%0'a karşın %53; p:0,004), daha kısa PSA progresyonsuz sağkalıma (ortanca, 1,4 aya karşın 6 ay; p<0,001), daha kısa klinik ya da radyolojik progresyonsuz sağkalıma (ortanca, 2,1 aya karşın 6,1 ay; p<0,001) ve daha kısa genel sağkalıma (p:0,002) sahip olduğu saptanmıştır. Yine benzer şekilde abirateron asetat kullanan grupta da AR-V7 pozitif hastalar daha düşük PSA cevap oranlarına (%0'a karşın %68; p:0,004), daha kısa PSA progresyonsuz sağkalıma (p<0,001), daha kısa klinik ya da radyolojik progresyonsuz sağkalıma (p<0,001) ve daha kısa genel sağkalıma (p:0,006) sahip olduğu görülmüştür.

Bu bilgiler ışığında metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde tedavi seçenekleri olarak dosetaksel, kabazitaksel, enzalutamid, abirateron asetat, sipuleucel-T ve radyum-223 bulunmaktadır. Sipuleucel-T asemptomatik ya da hafif semptomatik ve viseral metastazı olmayan hastalarda uygulanmaktadır. Fakat hem maliyeti hem de uygulanabilir altyapı sorunları nedeniyle yaygınlaşmamıştır. Radyum-223 viseral metastazı olmayan, kemik metastatik, semptomatik hastalarda uygulanmaktadır. AR-V7 pozitif olan ya da kastrasyon direnç öncesi androjen baskılayıcı tedavi yanıtı kısa süreli olan hastalarda sitotoksik kemoterapi ilk basamak tedavi olarak tercih edilebilir. Şu anki kanıtlarla hangi tedavinin hangi sıra ile verileceği hususunda bir karar birliği mevcut değildir. Önümüzdeki yıllardaki moleküler çalışmaların bizlere bu konuda yol göstereceği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 7-30
2. Huggins C. Endocrine control of prostate cancer. *Science.* 1943; 97: 541-44.
3. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6:76-85.
4. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2016 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45: 228-47.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1502-1512.
7. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol.* 2015; 67(3): 470-479.
8. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* 2015;4(3): 365-380.
9. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(2): 242-245.
10. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1513-1520.
11. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(1): 203-211.
12. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(7): 671-677.
13. Horgan AM, Seruga B, Pond GR, Alibhai SM, Amir E, De Wit R. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol.* 2014; 5(2): 119-126.
14. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(2): 117-124.
15. Jarman M, Barrie SE, Llera JM. The 16, 17-double bond is needed for irreversible inhibition of human cytochrome P45017a by abiraterone (17-(3-Pyridyl) androsta-5, 16-dien-3β-ol) and related steroidal inhibitors. *J Med Chem.* 1998; 41(27): 5375-5381.
16. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368(2): 138-148.
17. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, De Souza P et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014; 66(5): 815-825.
18. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 152-160.
19. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009; 324(5928): 787-790.
20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 371(5): 424-433.

21. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 31;371(5):424-33
22. Goldman B, DeFrancesco L. The cancer vaccine roller coaster. *Nat Biotechnol*. 2009; 27(2): 129-139.
23. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(19): 3089-3094.
24. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009; 115(16): 3670-3679.
25. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411-422.
26. Attard G, Greystoke A, Kaye S, De Bono J. Update on tubulin-binding agents. *Pathol Biol (Paris)*. 2006; 54(2): 72-84.
27. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1147-1154.
28. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Husain M, Penson. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013; 190(2): 429-438.
29. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(21): 1995-2005.
30. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 983-992.
31. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13): 1187-1197.
32. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004; 350(16): 1655-1664.
33. Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol*. 2010; 37:Suppl 2: S15-S29.
34. Bruland S, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(20): 6250-6257.
35. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 213-223.
36. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 1397-1406.
37. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*. 2011; 71(18): 6019-6029.
38. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Bassi S, Carducci MA, Eisenberger MA et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014; 66(4): 646-652.
39. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance. *Ann Oncol*. 2012; 23: 2943-2947.
40. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, Wang C, Beuzeboc P, Gross-Goupil M et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol*. 2015; 68(2): 228-235.
41. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol*. 2013; 24: 1807-1812.
42. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1802-1807.
43. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol*. 2014; 65(1): 30-36.
44. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1): 78-84.
45. Thomsen FB, Røder MA, Rathenborg P, Brasso K, Borre M, Iversen P. Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scand J Urol*. 2014; 48(3): 268-275.
46. Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, van den Berg HP, Los M, Hamberg P. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*. 2014; 120(7): 968-975.
47. Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*. 2015; 67(1): 23-29.
48. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 1028-1038.

Prostat Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi

Cüneyt Türkmen

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Ülkemizde de 2000'li yılların başlangıcında kullanıma giren Flor-18 (18F) ile işaretli glikoz bileşik-leri (Florodeoksiglikoz-FDG) ile yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) günümüzde onkolojik görüntüleme de bir standart haline gelmiştir. Bir çok kanser tipinin tanı, evreleme, prognoz belirleme, tedaviye yanıt değerlendirme, nüks tesbiti ve yeniden evrelemesinde yaygın olarak kullanılan 18F-FDG PET-BT görüntülemenin prostat kanserlerindeki rolü ise prostat kanserlerinin genel olarak düşük glikoz metabolizması nedeniyle agresif seyir gösteren hasta grubunda sınırlı kalmış ve tartışmalı bir konudur. Ancak son yıllarda moleküler görüntüleme de kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler ile işaretli sodyum florür (NaF), kolin, prostat spesifik membran antijeni (PSMA) gibi PET radyofarmasötiklerinin çeşitliliklerinin ve erişilebilirliklerinin artması PET görüntülemeyi prostat kanserlerinde de ilgi odağı haline getirmiştir. Bu derlemede PET'nin prostat kanserlerinde kullanımı güncel bilgiler ışığında özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Pozitron Emisyon Tomografi

Giriş

Prostat kanseri biyolojik olarak indolen hastalık ile agresif klinik seyir arasında oldukça heterojen davranış gösteren bir kanser türüdür. Prostat kanseri tanısı prostat spesifik antijen (PSA) tarama ve histopatolojik doğrulama ile nisbeten standardize bir yaklaşımı içermekle birlikte hastalığın evrelemesi, risk sınıflaması, nüks ve metastazlarının lokalize edilmesi süregelen bir klinik problem oluşturmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Nükleer Tıp alanında kullanılan diğer moleküler görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak hastalıklara biyolojik bir bakış açısı ortaya koymaktadır. Bu bakış açısı ile insan vücudunda glikoz metabolizması, yağ asidi metabolizması, aminoasit metabolizması, hücre proliferasyonu, hücre zarı metabolizması, dokuların oksijen ve reseptör içerikleri gibi birçok hücresel bilgi moleküler düzeyde görünür hale gelir (1). Po-

zitron Emisyon Tomografisi'nin temeli, görüntülenmesi hedeflenen dokuya moleküler taşıyıcılar (FDG, NaF, timidin, kolin, PSMA gibi) aracılığı ile yönlendirilen pozitron yayma özelliğindeki radyoaktif maddelerin (18F, 11C, 68Ga gibi) hedefe yerleştikten sonra anihilasyon reaksiyonu adı verilen çarpışma sonrası yaydığı gama ışınlarının PET görüntüleme sistemleri tarafından saptanması esasına dayanır (2,3). Günümüzde PET sistemlerine entegre edilmiş BT ve MR görüntüleme sistemleri sayesinde PET-BT ve PET-MR hibrid görüntüleme sistemleri ile dokudaki moleküler, fonksiyonel bilgiler anatomik bilgiler ile eş zamanlı olarak elde edilebilmektedir (4).

Prostat kanserinin PET ile görüntülenmesinde kullanılan radyoaktif moleküler belirteçlerden 18F-FDG bir glikoz bileşiği olup vucuda verildikten sonra endojen glikoz gibi hücre içerisine girer ve heksokinaz enzimi ile fosforile edilir. Glikoz metabolizmasında daha ileri metabolik süreçlere dahil olmadığından hücre içinde birikir. Genel olarak prostat kanserleri düşük glikoz metabolizmasına sahip olmalarına karşın agresif malign prostat hücreleri daha fazla glikoz kullandıklarından 18-F FDG tutulumu daha belirgindir (5). Hücre zarı fosfolipid sentezi, yağ metabolizması ve transportu için gerekli bir bileşik olan kolin ise C-11 veya F-18 ile bağlanarak vucuda verildikten sonra malign prostat hücreleri tarafından tutulur ve hücre içinde kolin kinaz enzimi ile fosforillenerek birikir (6). Ayrıca kemik sintigrafisinde kullanılan difosfonat bileşiklerine benzer şekilde kemik dokusunda hidroksiapatit kristallerine bağlanan NaF bileşiği osteoblastik kemik metastazlarının görüntülenmesinde, hücre proliferasyonunun göstergelerinden biri olan timidin de prostat kanserlerinin görüntülenmesinde kullanılan PET radyofarmasötikleri arasında yer alır. Son olarak prostat kanserlerinde yoğun olarak eksprese edilen bir transmembran protein olan PSMA'nın F-18 ve Ga-68 ile bağlanmış radyofarmasötik formları prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönem başlatmıştır. Bu derlemede prostat kanserlerinin görüntülenmesinde PET'in rolü ve farklı radyofarmasötiklerin kullanım alanları mevcut bilgiler ışığında tartışılacaktır.

Prostat kanseri tanısı ve evrelemede PET

Güncel tanı rehberlerinin önerileri doğrultusunda prostat kanseri tanısında ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi en yaygın kullanılan yöntemdir (1,2). Bilgisayarlı tomografi ve PET-BT'nin prostat kanseri tanısında önemli bir katkısı yoktur. Prostat kanserleri genel olarak düşük glikoz metabolizmasına sahip olduğundan 18F-FDG'nin duyarlılığı düşüktür. Kolin bileşikleri de tanı için yeterli duyarlılığa sahip olmadığından önerilmemektedir (1). Son yıllarda multi-parametrik MR (mpMR) görüntüleme prostat kanseri tanı ve evrelemede tercih edilen ve giderek kullanımı yaygınlaşan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (1). PSA yüksekliği olan ve negatif biyopsi sonuçları olan olgularda biyopsi rehberliğinde, prostat kanserinin lokalize edilmesi ve ekstraprostatik yayılımının belirlenerek cerrahi kararının verilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Prostat kanserinin moleküler görüntülenmesinde yeni bir seçenek olan Ga-68 PSMA bileşikleri de benzer şekilde prostat kanseri kuşku su olan olgularda biyopsi rehberliğinde ve tanının doğrulanmasında önemli bir potansiyel oluşturmaktadır. Ga-68 PSMA bileşiklerinin benign prostat hiperplazisinde de tutulum göstermesi yanlış pozitiflik nedeni olsa da seçilmiş vakalarda tanıya katkı sağlayabilir (1). Özellikle mpMR ile kombine edilebildiği PET-MR görüntüleme tekniğinin yaygınlaşması Ga-68 PET-MR ile prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir dönemin başlayacağına işaret etmektedir.

Düşük risk grubundaki hastalarda metastaz oranı çok düşük olduğundan güncel tedavi rehberleri sadece orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda görüntülemeyi önermektedir (1,2). Bu rehberlerde BT ve MR lenf nodu ve organ metastazlarının saptanmasında, kemik sintigrafisi de kemik metastazlarının ekarte edilmesinde önerilen yöntemlerdir. 18F ile işaretli NaF PET konvansiyonel kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında PET sistemlerinin rezolüsyonundan ve eş zamanlı BT görüntülemekten kaynaklanan yüksek duyarlılığına ve özgüllüğüne rağmen

günümüzde SPECT-BT tekniği ile yapılan kemik sintigrafisine belirgin bir üstünlüğü yoktur.

Prostat kanserinin prognozu tümör boyutu ve lenf nodu metastazının varlığı ve sayısı ile yakından ilişkilidir (1). Prostat kanseri tanısı almış hastalarda tümörün evre ve grade'ine bağlı olarak %25'e varan oranlarda lenf nodu metastazı bildirilmektedir (1). Metastatik olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %85 civarında iken pN1 lenf nodu metastazı saptanan grupta bu oran %50'ye düşmektedir (1). Bu nedenle orta ve yüksek riskli hasta grubunda lenfatik yayılımın belirlenmesi tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Pelvik lenfadenektomi prostat kanserinde lenfatik invazyonun değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte komplikasyon riski %5'lere varan invaziv bir işlem olması ve değerlendirmenin eksternal iliak ve obturator lenf nodları ile sınırlı kalması nedeniyle nadir olmayan skip metastazların saptanamaması dezavantajlarını oluşturmaktadır (2). BT ve MR gibi patolojik kriter olarak boyutun dikkate alındığı anatomik görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu evrenlenmesinde duyarlılığı da sınırlıdır. Klinik risk sınıflamasında serum PSA düzeyinin ≥ 20 ng/ml, ve Gleason skoru ≥ 7 olan hastalar ekstraprostatik yayılım ve lenf nodu metastazı için yüksek riskli kabul edilmekle birlikte PSA'nın özgüllüğü düşük bir test olması, biyopsi ile yapılan grade'lemenin örnekleme problemleri nedeniyle prostatektomi sonrası patolojik değerlendirme ile uyumsuzluk gösterebilmesi de bu hastalarda risk stratifikasyonunun doğru bir şekilde yapılmasına engel teşkil etmektedir. Organ sınırlı olduğu düşünülen prostat kanseri tanısı ile prostatektomi uygulanan olguların 1/3'ünden fazlasında nüks gelişmesi de bu durumun önemli bir klinik sorun olduğunu ortaya koymaktadır (3). Görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu evrelemesindeki düşük duyarlılığının temel nedeni metastatik lenf nodlarının boyutlarının %45'e varan oranlarda <4 mm olmasından kaynaklanmaktadır (4).

Prostat kanserinin cerrahi tedavi öncesi evrenlenmesinde PET'in rolünü araştırarak çalışmalarda 18F veya 11C ile işaretli kolin en yoğun araştırılan

PET ajanı olmasına rağmen genel olarak araştırmalar sınırlı sayıda ve non-homojen hasta gruplarının sonuçlarını yansıtmaktadır. Kolin PET'in prostat kanserinde lenf nodu evrelemedeki tanısal değerini araştıran 2000-2012 yılları arasında yapılmış 10 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde özgüllüğünün %95 olduğu ancak düşük duyarlılığı (%49) nedeniyle lenf nodu evrelemedeki rolünün sınırlı olduğu saptanmıştır. Son yıllarda ülkemizde de kullanıma giren Ga-68 PSMA PET ile yapılan çalışmalar ise bu prostat kanserine spesifik görüntüleme yönteminin lenf nodu metastazının belirlenmesindeki duyarlılığının çok daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Herlemann ve ark cerrahi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET-BT'nin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki rolünü araştırdıkları 20'si primer, 14'ü ise sekonder lenfatik disseksiyon yapılan hasta grubunda histopatoloji ile yapılan değerlendirmede Ga-68 PSMA PET-BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerlerini sırasıyla %84, %82, %84 ve %82 olarak bulmuşlardır (5). Maurer ve ark. larının orta ve yüksek risk grubundaki 130 hastada Ga-68 PSMA PET-BT veya PET-MR sonuçlarını cerrahi sonrası histopatoloji ile karşılaştırdıkları çalışmada ise Ga-68 PSMA PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla hasta bazında %65,9, %98,9 ve %88,5 lenf nodu bazında ise %68,3, %99,1 ve %92,5 bulunmuştur. Primer tümörü PSMA tutulumu göstermeyen hastalar hariç tutulduğunda ise hasta ve lenf nodu bazında duyarlılık artış gösterirken (sırasıyla %75 ve %76) özgüllük aynı kalmaktadır (sırasıyla %99 ve %99). Yapılan ROC analizinde Ga-68 PSMA PET'in lenf nodu metastazlarını saptamadaki duyarlılığı hem hasta hem de lenf nodu bazında morfolojik görüntüleme yöntemlerinden oldukça anlamlı olarak üstün bulunmuştur ($p=0,002$ ve $p<0,001$) (6). Araştırmacıların da vurguladığı gibi yakın zamanda ki bu ve benzeri çalışmalar Ga-68 PSMA PET'in orta ve yüksek risk grubunda cerrahi planlanan prostat kanserli hastalarda yeni görüntüleme modeli olma potansiyelinde olduğunu ortaya koymaktadır. BT ve MR gibi boyuta dayalı değerlendirmenin yapıldığı görüntüleme yöntemlerinde 8-10 mm lenf nodlarında patolojik sınır kabul edilirken, metas-

tatik lenf nodlarının %80'inin boyutunun 8mm'nin altında olması anatomik değerlendirmeyi başarısız kılmaktadır (7,8). MR görüntülemeye difüzyon kısıtlaması gibi fonksiyonel bilgiler eklenmesi normal-patolojik lenf nodu ayırımına katkı sağlasa da düşük özgüllüğü nedeniyle yeterli tanısal başarıyı sağlayamamaktadır (9). Yirmi dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BT ve MR'ın prostat kanserinde metastatik lenf nodu saptamadaki duyarlılığı sırasıyla % 42 ve %39 özgüllüğü ise her iki yöntem için % 82 olarak bulunmuş olup, her iki yöntemin duyarlılığının tedavi yaklaşımının belirlenmesinde yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (14). Prostat kanserlerinin %90'ından fazlasında PSMA ekspresyonu ve orta-yüksek düzeyde Ga-68 PSMA tutulumunun izlenmesi, normal lenf nodlarının ise Ga-68 PSMA tutulumu göstermemesi yüksek lezyon kontrastına yol açmakta ve milimetrik boyuttaki lenf nodlarının bile saptanması mümkün olmaktadır (Resim 1). Hiç kuşkusuz mikroskobik metastazların tespit edilmesi mevcut görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi PET teknolojisinin rezolüsyonu ile olanaksızdır.

Prostat kanserinde nüks tespiti ve yeniden evrelemede PET

Radikal tedavi sonrası PSA yüksekliği saptanan hastalarda biyokimyasal nüksün lokalize edilmesi ve yaygınlığının belirlenmesi özellikle düşük PSA değeri olan hastalarda tedavi yaklaşımı açısından son derece önemlidir. Örneğin radikal prostatektomi sonrası nüks olgularında kurtarma radyoterapisinin en etkin olduğu hasta grubu PSA değeri < 0,5 ng/ml olan hastalardır (10,11). Konvansiyonel kemik sintigrafisi ve BT'nin düşük PSA seviyelerinde biyokimyasal nüks saptanan olgularda hastalığın lokalize edilmesindeki rolü ise oldukça sınırlıdır (3). Bu nedenle görüntüleme yöntemleri semptomatik veya serum PSA değeri >10ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda önerilmektedir (1-2). Kolin PET görüntüleme bu hasta grubunda nüks tespiti ve yaygınlığının belirlenmesinde rutin önerilmemekle birlikte katkı sağlayan bir yöntemdir. Ancak özellikle PSA değeri 2ng/ml'nin altında olan hastalarda duyarlılığı düşük-

tür (13). Ülkemizde de belirli merkezlerde majistral radyofarmasötik olarak üretimine izin verilen Ga-68 PSMA bileşikler bu alanda önemli bir klinik ihtiyacı karşılama potansiyeli taşımaktadır (Resim 2). Ga-68 PSMA bileşiklerinin prostat kanserinde erken nüks tanısındaki rolüne ilişkin 2015 yılında geniş hasta serilerinde yayınlanan iki çalışma bugüne kadar görüntüleme yöntemleri ile elde edilen en iyi sonuçları ortaya koymaktadır (14,15). Afshar-Oromieh ve ark. median PSA değeri 4,6 ng/ml olan 319 nüks prostat kanserli (226 hastada radikal prostatektomi mevcut) hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların yaklaşık %83'ünde Ga-68 PSMA PET ile nüks lezyonu lokalize etmişlerdir. Hastalarda Ga-68 PSMA PET ile lezyon saptanma oranı PSA değeri <0,5 ng/ml olan grupta %50, serum PSA değeri 0,5–1 ng/ml arasında olan grupta ise %58 bulunmuştur. Hastanın PSA değeri ve androjen yoksunluğu tedavisi ile nüks saptanma oranı pozitif korelasyon gösterirken tümörün Gleason skoru ve PSA ikileme zamanı ile nüks saptanma oranı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Biyokimyasal nüks saptanan olgularda Ga-68 PSMA PET'in negatif ve pozitif öngörü değerleri sırasıyla %91 ve %100 bulunmuştur (14). Eiber M ve ark. radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks saptanan ve median PSA değeri 1,99 ng/ml olan 248 hastayı kapsayan çalışmalarında da Ga-68 PSMA PET ile nüks lezyon saptanma oranı %89,5 bulunmuştur. Serum PSA değerleri 0,2–<0,5 ng/ml, 0,5– <1 ng/ml, 1–<2 ng/ml ve ≥2 ng/ml, olan hasta gruplarında lezyon saptanma oranları sırasıyla %57,9 %72,7 %93,0 ve %96 bulunmuştur (15). Her iki çalışmada da bulunan lezyon saptanma oranları (%83–%89,5) kolin PET ile yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksektir. Kolin PET çalışmalarında PSA değeri <1,5 ng/ml olan hasta grubunda bildirilen lezyon saptanma oranları %19-36 değerleri arasındadır (16-18). Ga-68 PSMA ve kolin PET bulgularını direkt karşılaştıran çalışmaların sonuçları da Ga-68 PSMA ile lezyon saptanma oranlarının daha yüksek olduğu bulgusunu desteklemektedir (19-21). Ancak sınırlı sayıdaki bu çalışmaların ortak bir sınırlaması hastaların tümünde histopatolojik doğrulamanın olmamasıdır.

Prostat kanserinde “teranostik” yaklaşımda PET

Son yıllarda prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında en üst sıralardaki yerini korumaktadır. Prostat kanserinde medikal veya cerrahi kastrasyon ile uygulanan hormonal tedavinin kanıtlanmış etkinliğine rağmen hastaların önemli bir çoğunluğu metastatik safhaya progrese olmakta ve hormonal tedavilere direnç göstermektedir. Bu safha kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDMPK) olarak tanımlanmaktadır. Prostat spesifik membran antijenini hedef alan tanı ve tedavi amaçlı radyonüklid bileşiklerin kullanıma girmesi bu hastaların tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak karşımıza çıkmaktadır. Ga-68 PSMA PET bu hasta grubunda metastatik yayılımın saptanması ve tedavi endikasyonunun belirlenmesinde rol oynamaktadır (Resim 3). Sınırlı sayıda da olsa mevcut klinik çalışmalar Lutesyum 177 ile işaretli-PSMA (Lu-177 PSMA) bileşiklerinin, KDMPK tedavisinde “teranostik” konseptine uygun hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavide önemli bir potansiyel oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Ahmadzadehfar H ve ark.’larının Almanya’da iki merkezde ¹⁷⁷Lu-PSMA ile tedavi edilen KDMPK tanısı olan 10 hastayı kapsayan çalışmalarında tedaviden 8 hafta sonra hastaların %70’inde PSA değerlerinde düşme (5 hastada >%50) gözlenirken 3 hastanın PSA değerlerinde artış saptanmıştır. Hastalara ¹⁷⁷Lu-PSMA enjeksiyonundan sonra akut dönemde belirgin bir yan etki gözlenmezken, belirgin hematolojik toksisite (grade 3-4) tedaviden 7 hafta sonra sadece bir hastada gözlenmiştir. Grade 3-4 nefrotoksisite ise hastaların hiçbirisinde saptanmamıştır (22). Baum ve ark. KDMPK hasta grubunda ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırdıkları 56 hastayı kapsayan çalışmalarında tedavi sonrası medyan genel sağkalıma ulaşamayan 28 aylık takipte, ortalama progresyonsuz sağ kalım süresini 13,7 ay bulmuşlardır. En az 6 ay süre ile takip edilen 25 hastada 2 kür ve üzerinde ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile yapılan moleküler yanıt değerlendirilmedi, 14 hastada tedaviye parsiyel yanıt, 2 hastada stabil has-

talık saptanırken 9 hastada progresyon saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre tüm hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği ve akut yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Semptomatik iyileşme açısından 2/6 hastada (%33) ağrı şiddetinde belirgin azalma gözlenmiş, hastaların %80’ inde PSA değerlerinde düşme saptanmıştır (23). Henüz klinik deneyimin son derece sınırlı olduğu ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin KDMPK tedavisindeki rolünün belirlenmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Prostat kanserinin görüntülenmesinde amaç kanserin lokalize edilmesi ve yaygınlığının belirlenerek en doğru tedavi yaklaşımının belirlenmesidir. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin sadece kanıta dayalı olarak kullanılması temel zorunluluktur. Pozitron Emisyon Tomografisi prostat kanseri tanı ve takibinde rutin önerilen bir görüntüleme yöntemi olmamakla birlikte seçilmiş vakalarda hasta yönetimine katkı sağlar. Prostat kanserinde PET radyofarmasötiklerinin rolüne ilişkin çalışmalar oldukça sınırlı ve kanıt ortaya koyacak nitelikte olmasa da primer tedavi sonrası biyokimyasal nüks saptanan olgularda metastatik hastalığın lokalize edilmesinde ¹¹C-Kolin PET’in katkı sağlayabileceği genel kabul gören bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Ayrıca prostat kanserinde normal prostat dokusuna oranla yoğun olarak eksprese edilen ve aynı zamanda dolaşımda serbest olarak bulunmayan PSMA prostat kanserinin görüntülenmesi ve tedavisinde önemli bir moleküler hedef oluşturmaktadır. Ga-68 PSMA PET görüntüleme erişimi sınırlı ve yeni bir moleküler görüntüleme yöntemi olarak ülkemizde de kullanıma sunulmuş olup oldukça sınırlı sayıdaki çalışma özellikle düşük PSA seviyelerinde biyokimyasal nüks saptanan olgularda yüksek oranda metastatik yayılımı lokalize etme kapasitesi nedeniyle ilgi odağı olmuştur. Prostat kanserinin hedefe yönelik görüntülenmesinde ve tedavisinde paradigma değişikliğine yol açma potansiyeli taşıyan Ga-68 PSMA PET’in prostat kanserlerindeki rolünün tanımlanması için klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Danella JF, deKernion JB, Smith RB, Steckel J. The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: implication of laparoscopic lymph node dissection. *J Urol* 1993;149:1488–91.
2. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedemonte MR. Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology* 1995;46:352–5.
3. Han M, Partin A, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517–23.
4. Davis GL. Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995;76:661–8.
5. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;19. pii: S0302-2838(16)00009-9. doi: 10.1016/j.euro.2015.12.051. [Epub ahead of print]
6. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al. Diagnostic Efficacy of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2015 Dec 9. pii: S0022-5347(15)05397-5. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025. [Epub ahead of print]
7. Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ et al: MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 850.
8. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM et al: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63:387.
9. Eiber, M. et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Invest. Radiol*.2010;45, 15–23.
10. Pfister, D. et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur. Urol*.2014; 65, 1034–1043.
11. King, C. R. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84:104–111.
12. Rouviere, O., Vitry, T. & Lyonnet, D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur. Radiol* 2010;20:1254–1266.
13. Krause, B. J. Souvatzoglou M, Tuncel M et al. The detection rate of [11C]choline- PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; 35:18–23.
14. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015;42:197–209.
15. Eiber, M, Maurer T, Souvatzoglou M et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 2015;56:668–674.
16. Schumacher, M. C., Radecka, E., Hellstrom, M., Jacobsson, H. & Sundin, A. [11C]acetate positron emission tomography-computed tomography imaging of prostate cancer lymph-node metastases correlated with histopathological findings after extended lymphadenectomy. *Scand. J. Urol*.2015; 49:35–42.
17. Castellucci, P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for 11C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011; 38:55–63.
18. Graute, V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2012;39:271–282.
19. Afshar-Oromieh, A, Zechmann CM, Malcher A et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2014;41:11–20.
20. Pfister D, Porres D, Heidenreich A et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar 19. DOI 10.1007/s00259-016-3366-9 [Epub ahead of print]
21. Morigi JJ, Stricker PD van Leeuwen PJ et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185-90
22. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, Bogemann M, Claesener M, Eppard E, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res*. 2015;5: 114. doi:10.1186/s13550-015-0114-2.
23. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C et al. Lutetium-177 PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016 Jan 21. pii: jnumed.115.168443. [Epub ahead of print]

Radikal Prostatektomi Sonrası Tekrarlayan Mesane Boyun Darlığı ve Sonrasında Sistoskopide Saptanan Hem-O-Lok Klips

Furkan Şendoğan, Ramazan Gökhan Atış, Asif Yıldırım,
Bilal Günaydın, İsmail Ulus, Turhan Çaşkurlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Yüksek risk prostat kanseri tanısı ile açık retropubik radikal prostatektomi yapılan erkek hastada tekrarlayan mesane boynu darlığı nedeninin migre hem-o-lok klip olduğunu gösteren olgu literatür eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Darlık, mesane boynu, prostat kanseri

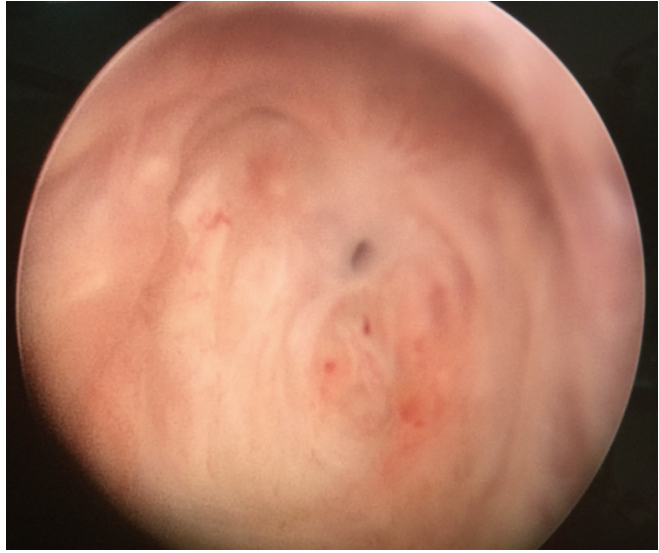
Giriş

Günümüzde lokalize prostat kanserinin cerrahi tedavisinde açık, laparoskopik veya robotik radikal prostatektomi operasyonları başarıyla uygulanmaktadır (1). Mesane boyun darlığı veya vezikö-retral anastomoz darlığı radikal prostatektomi (RP) sonrası vakaların %0 ile %17,5' inde görülmektedir

(2). Radikal prostatektomi sonrası ilk defa 1987'de mesane boynu ile üretra anastomozunda fibrozis olduğu ve bunun mesane boynu darlığına sebep olduğu bildirilmiştir (3). Radikal prostatektomi operasyonu sonrası başarılı fonksiyonel sonuçlar elde edebilmek amacıyla özellikle lateral pediküllerde kanama kontrolü yapılırken nörovasküler demetin termal hasardan mümkün olduğunca korunması gerekmektedir (4). Bu amaca yönelik olarak üretilen ve etkinliği kanıtlanan Hem-o-Lok klip (Weck Surgical Instruments, Teleflex Medical, Durham, NC) günümüzde açık, laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) ve robotik radikal prostatektomi (RRP) operasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Bu yazıda açık radikal prostatektomi operasyonu sonrasında migre hem-o-lok klipse bağlı tekrarlayan mesane boyun darlığı olgusu sunulacaktır

Olgu

65 yaşında, erkek hasta, özgeçmişinde Koroner Arter Hastalığı ve Diabetes Mellitus hastalıkları mevcuttu. Soygeçmişinde ise kız kardeşinde serviks kanseri öyküsü mevcuttu. Rutin kontrolünde PSA değerinin 18 ng/ml olması üzerine Mayıs 2014 tarihinde transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi uygulanmıştı. Patoloji sonucu Gleason: 4+4, prostat adenokarsinomu olarak raporlanan hastanın tüm Vücut Kemik Sintigrafi görüntülemesinde kemik metastazının olmadığı belirlenmişti. Bu bulgularla Eylül 2014 tarihinde Açık Radikal Prostatektomi ve bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu operasyonu uygulandı. Peroperatif kanama miktarı 1000 ml olarak saptanmıştı. Radikal prostatektomi patoloji raporunda prostat adenokarsinom, Gleason skoru 4+5, seminal vezikül invazyonu ve ekstra prostatik yayılımın pozitif olduğu, lenf nodu invazyonunun olmadığı saptanmıştır (pT3b). Postoperatif dönemde alt üriner sistem semptomları gelişmesi üzerine hastaya Şubat 2015 ve Nisan 2015 tarihlerinde 2 defa sistoüretroskopi uygulanmış olup her iki operasyonda da intraoperatif değerlendirmede mesane boynunun ileri derecede dar olduğu görülmüş ve TUR- Mesane Boynu operasyonu gerçekleştirilmiştir. Her iki operasyon sonrası patoloji sonucu benign olarak sonuçlanmıştır. Postoperatif dönemde düzenli dilatasyon uygulaması da yapılan hastanın 3 aylık takiplerinde alt üriner sistem semptomlarının devam etmesi (IPSS:22) ve bulgulara taşma inkontinansının da eşlik etmesi üzerine hastaya tekrar sistoüretroskopi operasyonu yapılmıştır. İntraoperatif değerlendirmede yeniden mesane boynunun ileri derecede dar olarak görülmesi üzerine internal üretretom ile insizyon sonrası rezektoskop ile TUR-Mesane Boynu operasyonu yapılmış (Resim 1). TUR sırasında mesane boynu saat 6 hizasında kapalı serbest bir hem-o-lok klipsin olduğu görülmüş ve yabancı cisim forsepsi ile klips dışarı alınmıştır (Resim 2) Operasyon sonrası Patoloji raporu 'Kronik İnflamasyon, Yabancı Cisim Reaksiyonu' olarak sonuçlanmıştır. Hastanın hem-o-lok klips ekstraksiyonu sonrası yapılan takiplerinde ise



Resim 1. Mesane boyun darlığının endoskopik görünümü.

alt üriner sistem semptomlarının düzeldiği, 8 aylık takibinde ise mesane boynu darlığının nüks etmediği gözlemlenmiştir.

Tartışma

Günümüzde lokalize prostat kanserinin cerrahi tedavisinde açık, laparoskopik veya robotik radikal prostatektomi operasyonları başarıyla uygulanmaktadır (1). Radikal prostatektomi operasyonu her ne kadar cerrahi ve onkolojik olarak başarılı olsa da, fonksiyonel sonuçları da mutlak önem arz etmektedir. Radikal prostatektomi sonrası gelişen uzun dönem komplikasyonlarından birisi mesane boyun darlığıdır. Hastaların hayat kalitesini bozarak ek maliyet ile birlikte işgücü kaybına neden olur.

Laparoskopik veya Robotik Radikal Prostatektomi esnasında nörovasküler demetin elektrokoterizasyondan hasar görmemesi amacıyla vas deferens, seminal vezikül arterleri ve prostat pedikülleri hem-o-lok klips ile kontrol altına alınır (6). Hem-o-lok klips ile ilgili en fazla bildirilen komplikasyon migrasyon ve mesane boynu kontraktürüdür (5). Cerrahi klip materyalleri ile ilgili; mesane boynu ve vezikoüretal anastomoz bölgesinde oluşan inflamasyon ve sonrasında mesane duvarında erozyon gelişmesi sonucunda migrasyon olduğu hipotezi en fazla kabul gören patofizyolojik mekanizma ol-



Resim 2. TUR-Mesane Boynu sonrası saat 6 yönünde saptanan Hem-o-lok klipsin çıkarılması

makla birlikte altta yatan mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır (7).

Blumenthal ve ark. 500 vakalık RRP serilerinde, iki vakada vezikoüretal anastomoz bölgesine Hem-o-lok klips materyali migrasyonu olduğunu bildirmişlerdir (5). Bu çalışma Hem-o-lok klips materyali migrasyonunu ve buna bağlı mesane boynu kontraktürü gelişimini tarifleyen literatürdeki ilk çalışmadır (6). Palou ve ark. retropubik radikal prostatektomi (RRP) sonrası perineal ağrı ile başvuran hastada metal klips migrasyonunu ve Long ve ark. ise RRP yapılan bir vakada metal klips migrasyonu sonucunda gelişen mesane boyun darlığını bildirmişlerdir (8, 9). Her iki vaka sunumunda da metalik klips migrasyonu sonrası perineal ağrı ve mesane boyun darlığı gelişmiş olup bizim vakamızda polimer hem-o-lok klips migrasyonu sonrası mesane

boyun darlığı gelişmiştir. Parihar ve ark'ın lokalize prostat kanseri nedeni ile robotik radikal prostatektomi yapılan 930 hastanın 24 aylık takip sonuçlarında ise 15 hastada Mesane Boyun darlığı geliştiği görülmüştür (10). Ortalama tahmini kanama miktarı 361 ± 193 ml olarak bulunmuş olup mesane boyun darlığı gelişen hastalarda kanama miktarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu ilişki mevcut hemoraji nedeniyle veziko-üretal anastomozun sağlıklı bir şekilde yapılamamasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca aynı çalışmada 3 hastada mesane boynunda yabancı cisim bulunmuş olup bu hastaların birinde hem-o-lock klips saptanmıştır. Yi ve ark'ın 2010 yılında yayınladıkları vaka serisinde de radikal prostatektomi (açık, laparoskopik ve robot yardımlı) uygulanmış 641 hastanın 4'ünde cerrahi klipslere bağlı mesane boyun darlığının ge-

liştiği görülmüştür (11). Cerrahi teknikten bağımsız olarak operasyon sırasında kullanılan yabancı materyaller inflamatuvar reaksiyonu arttırarak doku iyileşmesini bozabilir ve komplikasyon oranını arttırabilir.

Sonuç

Radikal prostatektomide kullanılan hem-o-lok klipslerin migrasyonu sonrası gelişen kompliasyonlardan biri mesane boyun darlığıdır. Bu hastalarda operasyon sırasında cerrahi klipsler kullanılacaksa anastomoz hattına yakın kullanılmamalıdır. Yine Radikal Prostatektomi yapılan hastalarda alt üriner sistem semptomları görüldüğünde sistoskopik değerlendirmeleri yapılmalı ve mesane boyun darlığının bir nedeninin de migre cerrahi klipsler olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Oksay T, Ergün O, Hoşcan MB, Koşar A. Prostat ağırlığının radikal prostatektomi sonuçları üzerine etkisi. J Clin Anal Med 2012;3(1):56-8.
2. Breyer BN, Davis CB, Cowan JE, et al. Incidence of bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic and open radical prostatectomy. BJU Int. 2010; 106:1734.
3. Popken G, Sommerkamp H, Schultze-Seeman W, Wetterauer U, Katzenwadel A. Anastomotic stricture after radical prostatectomy. Eur Urol 1998; 33: 382-6.
4. Moser RL, Narepalem N. Erosion of Hem-o-Lok clips at the bladder neck after robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol 2009; 23: 949-51.
5. Shin YS, Doo AR, Cha JS, Kim MK, Jeong YB, Kim HJ. Floating Hem-o-Lok Clips in the Bladder without Stone Formation after Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. Korean J Urol 2012; 53: 60-2.
6. Blumenthal KB, Sutherland DE, Wagner KR, Frazier HA, Engel JD. Bladder neck contractures related to the use of Hem-o-Lok clips in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Urology 2008; 72: 158-61.
7. Kadekawa K, Hossain RZ, Nishijima S, Miyazato M, Hokama S, Oshiro Y, et al. Migration of a metal clip into the urinary bladder. Urol Res 2009; 37: 117-9.
8. Palou J, Alberola JM, Villavicencio H, Vicente J: It's like a pain in the perineum: a surgical clip protruding into the urethra through the urethrovesical anastomosis after radical prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 1997, 31: 493-5.
9. Long B, Bou S, Bruyere F, Lanson Y: Vesico-urethral anastomotic stricture after radical prostatectomy secondary to migration of a metal clip. Prog Urol 2006, 16: 384-5.
10. Jaspreet Singh Parihar, Yun-Sok Ha, Isaac Yi Kim: Bladder neck contracture-incidence and management following contemporary robot assisted radical prostatectomy technique. Prostate Int 2014; 2: 12-8.
11. Yi JS, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Surgical clip-related complications after radical prostatectomy. Korean J Urol. 2010; 51: 683-7.

Düşük Volümlü İskelet Metastazı Olan Prostat Kanserli Hastalarda Sitoredüktif Radikal Prostatektomi: Bir Fizibilite ve Vaka-Kontrol Çalışması Sonuçları

Çeviri: Fatih Uruç

İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study.

Heidenreich A, Pfister D, Porres D. J Urol. 2015 Mar;193(3):832-8.

Androjen deprivasyonu tedavisi (ADT) kemik metastazları olan prostat kanserli hastalar için kılavuzlarda önerilmektedir (1). Ancak primer hastalığın lokal tedavi edilmediği tüm hastaların 1/3'ünde, prostat kanserinin (PK) lokal progresyonuna bağlı olarak üriner traktın anlamlı komplikasyonları ile karşılaşacaktır (2-4). Sitoredüktif radikal kanser cerrahisi kansere özgü sağkalımı ve takip eden sistemik medikal tedaviye yanıtın iyileştirilmesini hedefler. Renal kanserde olduğu gibi redüksiyon cerrahisi

sonrasında sağkalımda iyileşme gösterilmiştir (5-9). Organın rezeksiyonu ile üretilen immunsüpresif sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin ortadan kaldırılması sitoredüktif cerrahinin yararlı etkileri arasında gösterilebilir (10-11).

Radikal prostatektomi yarar sağlamayacağı genel kanısından dolayı, metastatik prostat kanserinin (mPK) klinik seyrinde genellikle göz ardı edilir. Ancak son dönemde mPK'da sitoredüktif radikal prostatektomi (SRP) karşın sadece ADT'nin potansiyel yararlı etkileri tartışılmaktadır (12). Ek olarak, Tzelepi ve ark. biyobelirteç ekspresyon analizlerine dayanarak potansiyel ölümcül kanser klonlarının, lenf nodu pozitif PK hastalarında ADT ile geniş neoadjuvan tedavi ve kemoterapi sonrasında bile devam ettiğini göstermişlerdir (13).

Bu çalışmada adjuvan ADT ve neoadjuvan ADT'yi takiben SRP ile tedavi edilmiş, düşük volümlü iskelet

metastazları olan ve iyi seçilmiş PK'li hasta kohortunda, multimodaliter terapötik yaklaşımın uygulanabilirliğini araştırılmıştır.

Hastalar ve yöntem

Biyopsi ile PK tanısı doğrulanmış ve düşük hacimli metastatik hastalığı olan 23 hastaya SRP operasyonu yapıldı (Grup 1). Hastalara tedavi öncesi rutin olarak görüntüleme ile evreleme yapıldı. Aşağıda 6 dâhil edilme kriterini dolduran hastalara SRP uygulandı:

1. Parmakla rektal muayene, transrektal usg ve transrektal histoscanning usg ile doğrulanmış komplet olarak rezeke edilebilir PK varlığı.
2. Minimal kemik metastazlar (3 veya daha az)
3. Büyük retroperitoneal lenf nodu metastazının olmaması
4. 3cm den büyük pelvik LNM olmaması
5. Viseral metastaz olmaması
6. Aydınlatılmış onam

Hastalara 6 aylık LHRH analogları ile ADT'yi takiben günde 50 mg bicalutamid ile flare-up profilaksi uygulandı. PSA ve serum testosteron konsantrasyonları 4. hafta, 3. ve 6. ayda ölçüldü. 6. ayda görüntülemeler ADT'te terapötik cevabı değerlendirmek üzere tekrarlandı. PSA'nın 1,0 ng/ml'nin altında düştüğü hastalar, kemik metastazların remisyonu veya stabil olduğu hastalar, yeni lenf nodu veya viseral metastazların gelişmediği hastalar SRP için uygun aday olarak değerlendirildi. Açık retropubik RP ve genişletilmiş pelvik lenfadenektomi literatürde daha önce anlatıldığı gibi usulüne uygun yapıldı (14). Hastalara PSA progresyonunun olmadığı durumda tedaviyi kesmeden 2 yıl boyunca ADT'ye devam etmeleri önerildi.

Kontrol grup (Grup 2)

Kontrol grubu başlangıçta sadece ADT ile tedavi edilen 38 erkek hastadan oluşturuldu ve progresyon, kastrasyona dirençli PK veya ölüm görülene dek takip edildi. Grup 2 hastaları, biyolojik, klinik ve onkolojik datalar (Tablo 1) bakımından grup 1 ile

uyumlu olarak seçildi. Gruplar arasında PSA relapsına kadar geçen süre, klinik progresyon süresi, kastrasyon direnci süresi, genel ve kansere özgü sağkalım gibi çeşitli parametreler karşılaştırıldı.

Takip

Hastalar ilk 2 yıl boyunca 3 ay aralıklarında, postoperatif 3. ve 4. yıllarda 6 ay aralıklar ile ve sonrasında yıllık olarak takip edildi. Takip muayeneleri; serum PSA, testosteron, kan biyokimyası ve parmakla rektal muayenelerini içerdi. Kontinans durumu klasik ped testi ve ICS-SF anketleri ile değerlendirildi. LHRH analogları ile ADT'ye bağlı olarak tüm hastalarda impotans vardı, o yüzden "International Index of Erectile Function" anketi uygulanmadı. Serum PSA 5 ng/ml'in altında olan hastalarda rutin görüntüleme yapılmadı.

Progresyonun tanımı

Hastalar biyokimyasal progresyon, klinik progresyon, kastrasyon dirençli prostat kanseri süresi, PFS (progresyonsuz sağkalım), CSS (Cancer spesifik survival), genel sağkalım açısından takip edildi.

BULGULAR

Hasta Karakteristik Özellikleri ve Cerrahi

Grup 1 ve 2 hastalarında karakteristik özellikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 1). Ortalama cerrahi süresi 127 dk ve ortalama kan kaybı 335 ml olarak hesaplandı. Ortalama preoperatif ve postoperatif hemoglobin seviyeleri grup 1 ve 2 de sırasıyla 13,1 mg/dl ve 11,8 mg/dl olarak hesaplandı. Sistografi postoperatif 5.günde yapıldı ve 23 hastanın 21'inde patent anastomoz görüldü. Ortalama kateterizasyon süresi 5,6 gün idi. Ortalama yatış süresi 7,8 gün idi.

Histopatoloji

Tablo 1 'de tüm hastaların histopatolojileri verilmiştir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

		CRP (grup 1)		Control (grup 2)	p
Ortalama yaş (range)	61	(42-69)	63.9	(47-83)	
No. age (%):					Not significant
<60	7	(30.4)	9	(23.7)	
61-70	10	(43.5)	18	(47.4)	
>70	6	(26.1)	11	(28.9)	
Ortalama Eastern Cooperative Oncology Group performance status (range)	0.6	(0-2)	0.71	(0-2)	Not significant
Ortalama Charlson comorbidity score (range)	6.6	(6-9)	7.1	(6-11)	Not significant
Ortalama ng/ml PSA (range)	135.2	(3.5-150.4)	105.9	(45-195)	0.049
Ortanca ng/ml 6-mo PSA (range)	0.42	(< 0.01-2.2)	1.25	(< 0.01-9.8)	0.052
Ortalama U/l baseline lactate dehydrogenase (range)	194	(165-294)	201	(153-286)	Not significant
Mean U/l baseline alkaline phosphatase (range)	105	(67e145)	108	(71e155)	Not significant
Mean mg/l baseline CRP (range)	3.6	(0.5e7.8)	3.8	(0.5e8.1)	Not significant
No. clinical stage (%):					Not significant
cT2c	7	(30.4)	10	(26.3)	
cT3a/b	16	(69.6)	24	(63.1)	
cT4	0		4	(10.5)	
Ortalama biopsi Gleason skoru	7.6		7.9		Not significant
No. biopsy Gleason score (%):					
6	0		4	(10.5)	
7 (3p4, 4p3)	5	(21.7)	11	(28.9)	
8	7	(30.4)	11	(28.9)	
9	7	(30.4)	8	(21.1)	
10	4	(17.4)	4	(10.5)	
No. Kemik metastazı (%)	23	(100)	38	(100)	Not significant
Ortalama kemik metastazı (range)	2.1	(1e3)	2.5	(1e5)	Not significant
No. Pelvik lenf nodu (%):	4	(17.4)*	8	(21.1)*	Not significant
< 2 cm	3	(13.1)	6	(15.8)	
2-3 cm	1	(4.3)	2	(5.3)	
No. Şüpheli retroperitoneal lenf nodu (%)	3	(13.1)	4	(10.5)	Not significant

* Clinical lymph node staging.

Onkolojik Sonuçlar

Grup 1

Ortanca takip 34,5 ay idi ve takipte 2 hasta haricinde tüm hastalar sağ kaldı (Tablo 2). 5 hastada biyokimyasal relaps görüldü. Sistemik kemik metastazı 2 hastada postoperatif dönemde 18. ve 25. aylarda

görüldü. Progresyon zamanında tüm hastaların serum testosteron seviyeleri 50 ng/dl'nin altında görüldü. Progresyon ve sağkalım dataları Tablo 2'de görülmektedir. Relaps vakalarının takip eden tedavileri ile ilgili olarak; 9 hastada ikincil tedavi uygulanmadı. Beş hastada LHRH tedavisi yeniden uygulandı ve 5 hastaya abiraterone acetate ve 2 hastaya docetaxel kemoterapisi başlandı.

Tablo 2. Onkolojik sonuçlar

	Grup 1	Grup 2 (all)	Grup 2 (adapted)*	p
No. hastalar	23	38	26	
Ortanca takip süresi (range)	40.6 (3-71)	44.0 (24-96)	42.3 (27-89)	Not significant
Median mos to castration resistant PCA (range)	40 (9e65)	29 (16e54)	35.4 (22e47)	0.014
Ortanca CSS, ay (range)	47 (9-71)	40.5 (19-75)	44.3 (21-75)	Not significant
Median mos clinical PFS (range)	38.6 (42e52)	26.5 (12e48)	32.4 (19e48)	0.032
Cerrahisiz sağkalım (%)	100	71.1		<0.01
Genel sağkalım (%)	91.3	78.9		0.048
CSS oran (%)	95.6	84.2		0.043

* Only patients with PSA less than 1.0 ng/ml after 6 months of ADT.

Grup 2

Kontrol grubunun ortanca takip süresi 37 ay idi. Otuz-sekiz hastanın 11'i PK'nin lokal progresyonu sebebiyle cerrahi veya perkütan girişimler gerektirdi. Dokuz hastaya subvezikal obstrüksiyon sebebiyle mesane pıhtısı ile beraber veya olmaksızın prostatın palyatif transüretral rezeksiyonu uygulandı. İki hastaya semptomatik unilateral hidronefroz yönetimi açısından perkütan nefrostomi uygulandı. Otuz-sekiz hastanın 4'ünde transfüzyonu ihtiyacı duyuldu. ADT başlangıcından lokal semptomatik progresyona kadar geçen süre 23 aydı. Tüm terapötik girişimlere başlangıç teşhisinde Gleason skoru 8-10 olan erkek hastalarda ihtiyaç duyuldu (23 hastanın 11'i). Bu hastaların biyopsilerinde Gleason skoru 7 veya altında olanlarda semptomatik lokal progresyon görülmedi. Takip eden tedavilerde ikincil tedaviler relaps durumunda toplam 14 hastaya uygulandı. Ek olarak 8 hastaya docetaxel kemoterapisi ve 10 hastaya abirateron asetat ve 6 hastaya enzalutamid kemoterapileri uygulandı.

SRP'nin komplikasyonları ve fonksiyonel sonuçları;

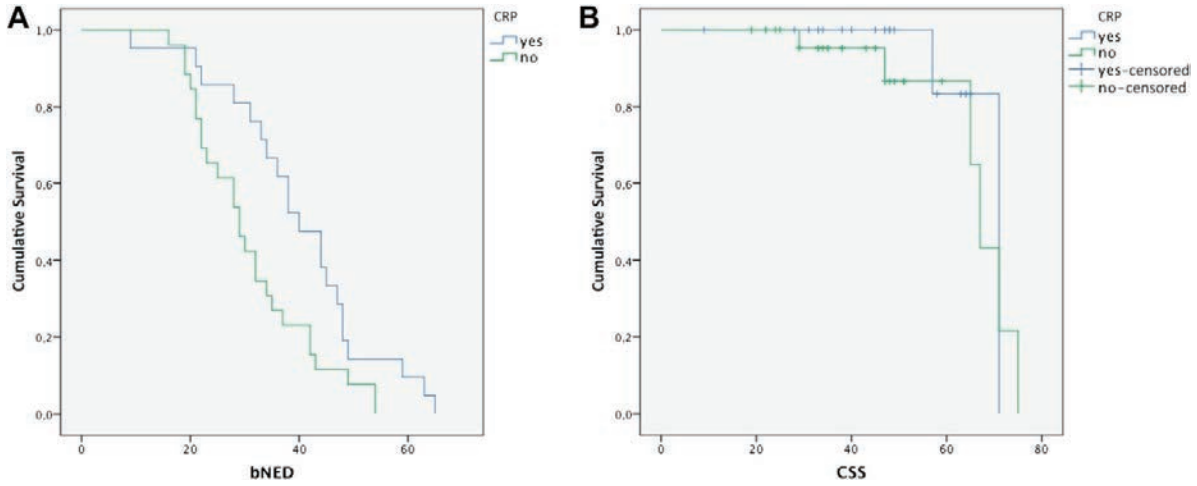
Komplikasyonlar claviyen grade I ile III arasında idi. Grade IV ve V komplikasyon görülmedi. Yirmi-üç hastanın 21'i kontinan idi.

Tartışma

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, PK, kemik metastazları ve kabul edilebilir sağkalım beklentisi olan iyi seçilmiş erkek olgularında yapılan ve SRP'nin uygulanabilirliğini amaçlayan ilk vaka-kontrol çalışmasıdır. Retrospektif dizaynına rağmen bu çalışma CSS, semptomatik PFS ve kastrasyon dirençli prostat kanserine kadar geçen süreyi değerlendiren multimodal tasarlanarak SRP'nin potansiyel yararlarını göstermektedir. Düşük hacimli metastatik PK için RP yaklaşımı, palyatif bir seçenek olmaktan çok multimodal yaklaşımda ilk basamak olması gerektiği şeklinde kavramsal bir değişikliğe ihtiyaç vardır. Ancak uzun dönem sonuçları bilinmemektedir, bu yüzden bizim yaklaşımımız sadece bireysel bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

LHRH analogları/antagonistleri ile ADT, M1 hasta grubu sağkalım zamanı 11-75 ay arasında değişen heterojen bir grubu ihtiva etse de, iskelet metastazları olan PK olgularında bir tedavi seçeneği olarak karşımızdadır (15). Prospektif randomize SWOG 9346 çalışmasında, aralıklı ve sürekli ADT'nin onkolojik etkinliği 1078 M1 PK'li hastalarda karşılaştırılmıştır. Prognostik faktörlerin kontrolü sonrası, hastalar PSA'daki azalış seviyelerine dayanarak istatistiksel olarak anlamlı ortanca sağkalım zamanlarına göre sırasıyla 13, 44, 75 ay ve PSA >4ng/ml, >0,2 ng/ml ve <0,2ng/ml olarak ayrıştırılmıştır (16-18).

SWOG 8894 çalışmasının retrospektif analizinde mPK'li 1286 erkek hasta orşiektomi+plasebo ile



Figür 1. A, Castrasyon direncine kadar geçen süre. B, ortanca CSS. bNED, biyokimyasal nüks olmaması

orşiektomi+flutamid randomize edilmiştir. Sonucunda ADT öncesi RP'nin CSS üzerine %51'lik risk düşüşü şeklinde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür (19).

Bu retrospektif çalışma; ortanca takip süresi anlamlı derecede uzun olması ve neoadjuvan ADT'ye PSA cevabına bağlı olarak erkek hastaların SRP'ye seçilmesi bakımından farklılık taşımaktadır. Çalışma grubunda yüksek sağkalım oranı muhtemelen seçilen multimodaliter yaklaşımdan dolayıdır. Bizim çalışmamız ve Culp ve ark.'larının sonuçları; SRP'nin iyi seçilmiş mPK'li hastalarda anlamlı derecede sağkalım avantajı sağladığı mesajını vermektedir (12).

SRP'nin fonksiyonel sonuçları ve cerrahi ile ilişkili komplikasyonları literatürdeki yüksek riskli PK gruplarında RP sonuçlarıyla farklılık taşımadığından SRP rutin RP ile aynı yüksek kalite ve güvenilirlikte uygulanabilir (20-21).

SRP aynı zamanda alt ve üst üriner traktın komplikasyon oranlarında anlamlı derecede düşüş ile beraberdir. SRP ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde lokal progresyona dair komplikasyon görülmemiştir, grup2 hastalarının 1/3'ünde alt üriner trakt obstrüksiyonu, gros hematüri, mesane pıhtısı ve anemi ile karşılaşmıştır (3,4,22).

SRP'nin bu anlamlı koruyucu etkisi son dönemde yapılan birçok çalışma ile de gösterilmiştir (3,23-27). Won ve ark. kastrasyon dirençli prostat kanserli ve ADT öncesi RP, EBRT uygulanan veya lokal tedavi uy-

gulanmayan 263 hastada incelenmiştir (3). RP'nin lokal cerrahi tedavi uygulanmayan hastalara ve EBRT uygulanan hastalara kıyasla lokal komplikasyonların insidansını anlamlı derecede düşürdüğü gözlenmiştir. Benzer sonuçlar Steinberg ve ark.'nın RP, EBRT uygulanan veya lokal tedavi uygulanmayan kastrasyon dirençli prostat kanserli erkek hastaların sırasıyla 3%, 43% ve 46%'sında cerrahi müdahale gerektiren lokal progresyon riskini göstermiştir (24).

Bu çalışmanın kısıtlı yönleri arasında az sayıda hasta örnekleme, PSA cevabına göre ayarlama yapılmasına karşın grupların heterojenitesi ve göreceli olarak kısa takip süresi sayılabilir.

Sonuç

mPK için SRP uygulanabilir bir yaklaşımdır ve cerrahi ile ilişkili komplikasyonları arttırmamaktadır. SRP neoadjuvan ADT'ye bireysel PSA cevabına dayanarak iyi seçilmiş hasta kohortunda genel ve kansere özgü sağkalımı arttırabilir. SRP alt ve üst üriner trakt komplikasyonlarını etkili bir şekilde önlemektedir.

Yorum: Bu çalışma bir kez daha prostat kanserinin tedavisinde eski alışkanlıklarımıza ve tabularımıza bağlı kalmayabileceğimizi ve radikal prostatektominin metastatik hastalıkta dahi olsa seçilmiş hastalarda başarıyla uygulanabileceği fikrini vermektedir.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124.
2. Alemanyeh B, Buysman E, Parry D, Becker L, Nathan F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *J Med Econ* 2010; 13: 351.
3. Won AC, Gurney H, Marx G, De Souza P, Patel MI. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112:E250.
4. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 466.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248.
6. Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995; 75: 2727.
7. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, Saltz L, Schrag D. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3475.
8. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC 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.
9. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966.
10. Comen E, Norton L, Massague J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 369.
11. Predina JD, Kapoor V, Judy BF, Cheng G, Fridlender ZG, Albelda SM et al. Cyto-reduction surgery reduces myeloid suppressor cell populations and restores intratumoral immunotherapy effectiveness. *J Hemtol Oncol* 2012; 5: 34.
12. Culp SH, Schellhammer PF and Williams MB: Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058.
13. Tzelepi V, Efstathiou E, Wen S, Troncso P, Karlou M, Pettaway CA et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2574.
14. Heidenreich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. *J Urol* 2001; 167: 1681.
15. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 467.
16. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036.
17. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003; 169: 164.
18. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford ED et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3984.
19. Thompson IM, Tangen C, Basler J, Crawford ED. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002; 168: 1008.
20. Steuber T, Budäus L, Walz J, Zorn KC, Schlomm T, Chun F et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011; 107: 1755.
21. Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010; 58: 1.
22. Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 668.
23. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868.
24. Steinberg GD, Epstein JI, Piantadosi S, Walsh PC. Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J Urol* 1990; 144: 1425.
25. Gjertson CK, Asher KP, Sclar JD, Goluboff ET, Olsson CA, Benson MC et al. Local control and long-term disease-free survival for stage D1 (T2-T4N1-N2M0) prostate cancer after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology* 2007; 70: 723.
26. Grimm MO, Kamphausen S, Huguenschmidt H, Stephan-Odenthal M, Ackermann R, Vögeli TA. Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation. *Eur Urol* 2012; 41: 628.
27. Qin XJ, Ma CG, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B et al. Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation: preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Urol Oncol* 2012; 30: 145.

İndeks Tümör Tespitinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve MRI-Transrektal Ultrason Füzyon Biyopsisi: Radikal Prostatektomi Spesmeni ile Korelasyonu

Çeviri: Yaşar Bozkurt

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI– Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy for Index Tumor Detection: Correlation with Radical Prostatectomy Specimen

Jan P. Radtke, Constantin Schwab, Maya B. Wolf, Martin T. Freitag, Celine D. Alt, Claudia Kesch, Ioan V. Popeneciu, Clemens Huettenbrink, Claudia Gasch, Tilman Klein, David Bonekamp, Stefan Duen-sing, Wilfried Roth, Svenja Schueler, Christian Stock, Heinz-Peter Schlemmer, Matthias Roethke, Markus Hohenfellner, Boris A. Hadaschik

EUROPEAN UROLOGY (2016)

doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.052. [Epub ahead of print]

Anahtar Kelimeler:

Prostat kanseri, manyetik rezonans görüntüleme, ultrason, füzyon görüntüleme, biyopsi, radikal prostatektomi, tümör indeksi, kanser volüme, prediktif değer

Giriş: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI) ve hedefe yönelik füzyon biyopsi (HFB) MRI; tek başına yapılan konvansiyonel biyopsilerden daha fazla önemli prostat kanserini (öPCA) tespit eder.

Amaç: Radikal prostatektomi (RP) spesmeninde, mpMRI ve HFB'nin doğruluğunu değerlendirmek.

Dizayn ve katılımcılar: 2012-2014 yıllarında genel anestezi altında transperineal MRI ve transrektal ultrason füzyon biyopsisi yapılan 755 hastadan, ardışık

RP yapılan 120 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda HFB' sinin prostat görüntüleme raporları ve Prostat Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) skoru ≥ 2 ' e ek olarak saturasyon biyopsisi (SB) yapıldı.

Sonuç ölçümleri ve istatistiksel analiz: İndeks lezyonları; ekstra prostatik uzanım, yüksek Gleason skoru (GS), veya GS aynı ise en büyük tümör hacmi (TH) öncelik sırası olmak üzere tanımlandı. GS 3+3 ve TH $\geq 1,3$ ml veya GS $\geq 3+4$ ve TH $\geq 0,55$ ml olması öPCa olarak tanımlandı. Bu yazıda mpMRI ile değişik biyopsi yaklaşımlarının tespit doğruluğunu değerlendirdik ve mpMRI ile RP spesmeni arasındaki lezyon uyumunu analiz ettik.

Bulgular ve limitasyon: Toplamda 120 indeks ve 71 non-indeks lezyon tespit edildi. Tüm sonuçlar incelendiğinde 107 (% 89) indeks ve 51 (% 72) non-indeks lezyon öPCa' ni barındırıyordu. İndeks lezyonlarını tespit oranları; mpMRI için % 92, tek başına HFB (lezyon başına 2 kor) için % 80 ve tek başına SB için % 92 idi. SB ve HFB kombinasyonu indeks odaklarının 115/120 (% 96) sini tespit etmişti. HFB; mpMRI (p=0,02) ve indeks lezyon kombinasyonu (p = 0.002) ile karşılaştırıldığında doğruluk tespiti önemli ölçüde daha az idi. HFB ve SB kombinasyonu tüm öPCa' lerinin %97 sini tespit ederek, tek başına mpMRI (%85), HFB (% 79) ve SB' dan (% 88) daha üstün bulundu (her biri için p< 0,001). RP ve mpMRI arasındaki indeks lezyon uyumu için Spearman's korelasyon katsayısı 0.87 idi (p < 0.001). Çalışmanın eksikleri; retrospektif dizayn, çoklu operatör ve hastayı bilen radyologların olmasıdır.

Giriş

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI) ve prostatin hedefe yönelik füzyon biyopsileri (HFB); klinik olarak önemli prostat kanseri (öPCa) tespitinde mükemmel sonuçlar göstermişler fakat önemsiz PCa de daha az tanısal öneme sahiptirler (1). MpMRI' in giderek artan önemi standartlaştırılmış raporlama sistemi ve Prostat Görüntüle-

me Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) tarafından desteklenmektedir (2).

HFB tek başına kullanılmalı mı sorusu tartışmalıdır (1, 3, 4). Siddiqui ve ark. (1) ile Rastinehad ve ark. (3); MRI ve trans rektal ultrason (TRUS) kullanılarak yapılan HFB, öPCa nin sadece % 5'ini kaçırdığını belirtmişlerdir. Oysa Le ve ark. (5) öPCa'nin % 17 sinin füzyon biyopsi ile atlandığını rapor etmiş ve en iyi neticeyi elde etmek için HFB ile 12 kor biyopsinin kombine edilmesini önermişlerdir. Tüm öPCa' lerini tespit edebilmek için transperineal prostat biyopsi tekniği tanıtılmıştır (6). Bir grup yazar; transperineal SB' si referans test alındığında, HFB'nin Gleason skoru $\geq 3+4$ olan PCa' nin % 15' ni kaçırdığını tespit etmişler (7). Bu yüzden en iyi doğru biyopsi elde etmek için, HFB ile SB' nin kombine edilmesinin daha uygun olacağını söylemişlerdir. Değişik çalışma metodolojileri nedeni ile, mpMRI ve değişik biyopsi yaklaşımları ile tespit edilemeyen öPCa odaklarını, sadece mpMRI, HFT ve RP örneği ile yapılacak korelasyon analizi değerlendirebilir (8).

Bu çalışmamızın birincil amacı, RP örneğinde, öPCa ve indeks lezyonu tespitinde mpMRI ve değişik biyopsi yaklaşımlarının performansını değerlendirmek. İkincil amaç, kaçırılan tümör odaklarını tanımlamak. Çünkü yeni basılan yayınlarda tümör hacminin, öPCa' lerini tanımlamada önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda mpMRI ile RP arasındaki tümör hacmi değişikliğini değerlendirdik (9, 10).

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Ekim 2012- Eylül 2014 yılları arasında Heidelberg Üniversite Hastanesinde ardışık prostat biyopsisi yapılan hastalarda prospektif olarak yapıldı. Dahil edilme kriterleri; mpMRI ile birlikte PI-RADS skoru, MRI/TRUS füzyon biyopsi ve RP' nin kendi kliniğimizde yapılmış olması.

Görüntüleme

Tüm mpMRI görüntüleme 3T ile endorektal coil kullanılmadan yapıldı (Magnetom; Siemens, Erlangen, Germany). Tüm MRI görüntüleri prospektif olarak iki

uzman üroradyolog tarafından ESUR 2012 kılavuzuna göre yapıldı. MRI'da PI-RADS ≥ 2 lezyon olması biyopsi hedef olarak tanımlandı. Lezyon volümü, Tıbbi Görüntüleme Toolkit yazılım kullanılarak yapıldı (German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany). Radyologlar hastaların kliniğini biliyorlardı.

Biyopsi Protokolü

MRI'da şüpheli lezyonlar nedeniyle, ilkin tüm hastalara transperineal HFB yapıldı (lezyonun boyutuna göre 2-5 kor, ortalama lezyon başına 2 kor) ve sonra transperineal SB (ortalama 24 kor) yapıldı. Prostat hacmine göre her hastada ortalama 28 biyopsi örneği alındı (11). Enfeksiyon riskini minimize indiren ve genel anestezi altında yapılan transperineal SB si merkezimizde standart tekniktir. Hastalara, rijid yazılım BiopSee (MEDCOM, Darmstadt, Germany) kullanılarak HFB yapıldı (12). Biyopsi yapanlar, radyologların işaretlediği tüm mp-MRG verilerine erişim sağlayabiliyordu. Tüm hedefler canlı TRUS görüntüleme altında örneklenmişti.

Histopatolojik analiz

Biyopsi ve RP spesmeni histopatolojisi, MRI sonuçları hakkında bilgisi olmayan ve 10 yıldır uluslararası ürolojik patoloji derneği standartlarına göre çalışan bir uropatolog tarafından yapıldı (13). RP spesminde indeks lezyon daha önce tanımlandığı gibi şöyle yapıldı; lezyon ekstra prostatik uzanım gösteriyorsa, yüksek Gleason skoru varsa veya Gleason skoru aynı ise en büyük tümör volümü, lezyon hacmi, tespit sırasında doku büzülmesini düzeltmek için önceden tespit edilmiş bir düzeltme faktörü (1.5) kullanılarak saptandı (14).

Hastaların demografik verileri ile mp-MRI, SB, HFB ve indeks ve nonindeks lezyonlar için HFB ile SB kombinasyonunun doğruluk tespiti analiz edildi.

Bulgular

Toplam 755 hastaya, 2012-2014 yılları arasında mpMRI ve akabinde MRI/TRUS füzyon biyopsi yapıldı.

PCa pozitif olan 489 hastadan 120' sine RP yapıldı ve bunlar analiz edildi. Hasta demografik verileri, mpMRI ile standart MRI-hedef biyopsi çalışmalarına (STARS) göre biyopsi istatistikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (15). RP sonuçları Tablo 3 te verilmiştir.

MRI, HFB, SB ve HFB'si ile SB kombinasyonunun, indeks ve non-indeks lezyonlara ilişkin tanımlayıcı sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Genel olarak, öPCA indeks lezyonların 107/120'sinde (%89) görüldü. MpMRI indeks lezyonlarının 110/120'sini (%92) doğru olarak saptarken, HFB ise tek başına 96/120'sini (%80) saptamıştı. SB'si lezyonların %92'sini saptarken, her iki biyopsi metodunun kombinasyonu ile lezyonların % 96'si saptandı. Kaçırılan indeks lezyonlarının sonuçları ve tüm tetkik lezyon sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Diagnostik modaliteler arasındaki lezyon tespiti farklılığını test için marjinal lojistik regresyon modeli kullanıldı. Her üç belirleyici için de (indeks lezyonu, evet / hayır; öPCA lezyonu, evet / hayır; yöntemler) lezyon saptamada istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu (her biri için, $p < 0.001$). Ayrıca, indeks lezyonu ($p = 0.008$) ve önemli PCa lezyonlarına ($p < 0.001$) bağlı olarak her modalite için lezyon tespiti değişiyordu. Modele bağlı indeks lezyon tespitinde (Tablo 3); tek başına HFB'si, mpMRI ve SB ile HFB kombinasyonundan daha düşük değere sahipti. Tüm önemli PCa' leri ($n=158$) hesaba katıldığında; tek başına mpMRI ve her iki biyopsi tekniği, SB + HFB kombinasyonundan daha az tanısal öneme sahipti.

MRI'deki tümör volümü ile RP'deki tümör volümü arasında pozitif bir ilişki saptandı ($r = 0.42$; $p < 0.001$). Ayrıca, tümör volümü ile lezyon tespitinde kullanılan mpMRI ($p = 0.002$) ve HFB ($p < 0.001$) arasında önemli ilişki tespit edilirken, tümör volümü ile SB ($p = 0.3$) ve kombine SB + HFB ($p = 1$) arasında bir ilişki saptanmadı.

Tartışma

Önemli PCa'lerini saptamak için MRI/TRUS füzyon biyopsisini potansiyel olarak birkaç şey etkiler. Birincisi, mpMRI tarafından saptanan doğru indeks lezyonları

Tablo 1. START tablosu hasta karakteristiklerini (n = 120), MRI bulgularını, biyopsi korlarını ve indeks lezyon sonuçlarını göstermektedir.

START kriterlerine göre çalışma popülasyonu ve sonuçları	
Çalışmaya alınan hasta sayısı, n	120
Yas, yıl, medyan (IQR)	66 (60–71)
Biyopsi öncesi PSA düzeyi, ng/ml, medyan (IQR)	8.4 (5.6–15)
Şüpheli DRE bulgusu ($\geq T2$), n (%)	28 (23)
Prostat volümü, ml. medyan (IQR)	42 (30–57)
PSA dansitesi, medyan (IQR)	0.19 (0.12–0.36)
Daha önce prostat biyopsisi olan hastalar, n (%)	59 (49)
Daha önce prostat biyopsisi olmayan hastalar, n (%)	61 (51)
Daha önceki biyopside kor sayısı, medyan (IQR)	12 (10–15)
Daha önceki 59 hastada negatif TRUS-guide biyopsi oturumları, no.	63
Aktif survey yapılan hasta sayısı, n (%)	10 (8.3)
mpMRI ile biyopsi arası geçen zaman (gün), medyan (IQR)	2 (2–3)
mpMRI ile RP arası geçen zaman (gün), medyan (IQR)	17 (12–22)
mpMRI da PI-RADS ≥ 2 lezyon olan hasta sayısı, n (5)	110 (92)
PI-RADS ≥ 2 lezyon sayısı	190
PI-RADS ≥ 2 lezyon sayısı bir olan hasta sayısı	52
PI-RADS ≥ 2 lezyon sayısı iki olan hasta sayısı	66
PI-RADS ≥ 2 lezyon sayısı üç olan hasta sayısı	2
Primer biyopside ≥ 2 lezyon sayısı	98
Tekrar biyopside ≥ 2 lezyon sayısı	92
Tüm PI-RADS skoru 2 olan lezyonlar, n (PI-RADS ≥ 2 % si)	15 (7.9)
Tüm PI-RADS skoru 3 olan lezyonlar, n (PI-RADS ≥ 2 % si)	48 (25)
Tüm PI-RADS skoru 4 olan lezyonlar, n (PI-RADS ≥ 2 % si)	75 (40)
Tüm PI-RADS skoru 5 olan lezyonlar, n (PI-RADS ≥ 2 % si)	52 (27)
Hasta başına biyopsi, medyan (IQR)	28 (24–30)
Hasta başına sistemik biyopsi, medyan (IQR)	24 (23–25)
Hasta başına ve lezyon başına hedef biyopsi, medyan (IQR)	4 (2–5), 2 (1–3)
RP spesmeninde overall lezyon, n	191
İndeks tümör lezyon, n	120
Ek lezyonlar, n	71
Ek lezyonu olan hastalar, n (%)	68 (57)
DRE = dijital rektal muayene; IQR = interquartile range; MRI = manyetik rezonans görüntüleme; PI-RADS = Prostat Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi; PSA = prostat spesifik antijen; START = standart MRI-hedef biyopsi çalışmaları; TRUS = trans rektal ultrason	

hastaların % 92 sinde görülür (5, 9). Multifokal PCa'leri dikkate alındığında, tüm öPCa' lerinin saptanma oranları % 85 civarındadır. Le ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, mpMRI önemsiz ve non-indeks lezyonlarının % 86'sini kaçırdığı görülmüştür (16).

İkinci konu, HFB' nin hassasiyetidir; bizim çalışmamızda tek başına HFB' sinin saptamadığı lez-

yonlar, mpMRI tarafından doğru bir şekilde tespit edildi. Yine de, indeks tümör tespiti oranı % 80 civarında olup ki Le ve arkadaşlarınkine benzer idi (16). Hedefe yönelik MRI-tespit odakları başarısızlığı multifaktoriyeldir (örneğin; öğrenme eğrisi, prostat hareketliliği ve görüntü temelli katı kayıtlar). Bizim çalışmamızda, başarısızlık oranı Delongchamps ve

Tablo 2. İndeks ve non-İndeks lezyonların tespitinde mpMRI, HFB, SB ve kombine HFB ile SB kombinasyonunun radikal prostatektomi materyali ile karşılaştırılması.

İndeks lezyon						Non-İndeks lezyon eklendiğinde					
Gleason skoru, n	mpMRI Tespiti	MRI/TRUS HFB Tespiti	SB Tespiti	SB ve HFB Kombin.	RP'de Sum	Gleason skoru, n	mpMRI Tespiti	MRI/TRUS HFB Tespiti	SB Tespiti	SB ve HFB Kombin.	RP'de Sum
3+3	3	1	2	4	5	3+3	0	0	11	12	16
3+4	62	56	63	64	68	3+4	22	19	35	41	43
4+3	27	22	28	29	29	4+3	5	5	5	6	6
4+4	4	3	3	4	4	4+4	0	0	0	0	0
4+5 veya 5+4	13	13	13	13	13	4+5 veya 5+4	6	6	5	6	6
5+5	1	1	1	1	1	5+5	0	0	0	0	0
Sum, n (%)	110 (92)	98 (80)	110 (92)	115 (96)	120 (100)	Sum, n (%)	33 (47)	30 (42)	56 (79)	65 (92)	71 (100)
Önemsiz	9	2	11	11	13	Önemsiz	0	0	16	16	20
Önemli*	101	94	99	104	107	Önemli	33	30	40	49	51

HFB = Hedefe yönelik füzyon biyopsi; mpMRI = multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme; RP = radikal prostatektomi; SB = saturasyon biyopsi.
* Wolters ve ark. göre (10).

Tablo 3. Farklı modalitelerin lezyon tespitlerinin marjinal lojistik regresyon modeline dayalı karşılaştırılması

Karşılaştırma	Tespit Oranı, %	Fark (%95 CI) ^a	P değeri
İndeks lezyon tespiti			
mpMRI'e karşı yalnız SB	92'e karşı 92	0.0 (-7.0 ila 7.0)	0.2
mpMRI'e karşı yalnız HFB	92'e karşı 80	12 (4,9 ila 20)	0.02
Yalnız HFB'e karşı yalnız SB	80'e karşı 92	-12 (-20 ila -4.0)	0.3
Yalnız HFB'e karşılık HFB ile SB kombinasyonu	80'e karşı 96	-26 (-23 ila -10.4)	0.002
Yalnız SB'sine karşılık HFB ile SB kombinasyonu	92'e karşı 96	-4.2 (-9.4 ila -0.9)	0.006
mpMRI'a karşı HFB ile SB kombinasyonu	92'e karşı 96	-4.2 (-10,5 ila 1.5)	0.6
Önemli kanser lezyon tespiti ^b			
mpMRI'e karşılık yalnız SB	85'e karşı 88	-3.2 (-10.7 ila 4.3)	0.1
mpMRI'e karşı yalnız HFB	85'e karşı 79	6.3 (1.6 ila 12)	0.02
Yalnız HFB'e karşı yalnız SB	79'a karşı 88	-9.5 (-18 ila -1.6)	0.04
Yalnız HFB'e karşı HFB ve SB kombinasyonu	79'a karşı 97	-18 (-25 ila -13)	<0.001
Yalnız SB'sine karşılık HFB ve SB kombinasyonu	88'e karşı 97	-8.9 (-14 ila 5.4)	<0.001
mpMRI'e karşı HFB ve SB kombinasyonu	85'e karşı 97	-12 (-18 ila -6.8)	<0.001

CI = güven aralığı; HFB = hedefe yönelik füzyon biyopsi; mpMRI = multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme; SB = saturasyon biyopsisi. ^aTango 'ya göre eşleştirilmiş CI (19). ^b Önemli Wolters ve ark. göre belirlenmiş (10).

ark (17) ile Baco ve arkadaşlarının (9) çalışması ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. Bizim oran esnek yazılım kayıtları nedeniyle de azalmış olabilir (18). Baco ve ark. ile benzer şekilde (9), bizim çalışmamızda da, HFB + SB kombinasyonu tüm önemli kanserlerin % 97'sini tespit edebildi.

Üçüncü konu ise mpMRI ile TH'nin doğru tahmin edilmesidir. Bizim çalışmada, MRI ve RP'deki TH pozitif ilişkili idi. Ortalama TH'nin yetersiz değerlendirilmesi MRI'da 0,4 ml (%36) olup, büzülme faktörsüz Baco ve ark. ile karşılaştırıldığında (%5,7) yüksek bulundu. Çalışmamızda eğer büzülme faktörü 1.15

Tablo 4. Monte Carlo simülasyon ve Bayes teoremi içeren önemli prostat kanserleri için belirlenmiş değişik PI-RADS Likert skorları öngörü değerleri

	Değer %	% 95 CrI
PI-RADS $\geq$ 2 190 lezyon	Düzeltilmiş tahmini değer	
	PPV 49	43-54
	NPV 78	69-85
PI-RADS $\geq$ 3 175 lezyon	Düzeltilmiş tahmini değer	
	PPV 53	47-53
	NPV 79	72-85
PI-RADS $\geq$ 4 127 lezyon	Düzeltilmiş tahmini değer	
	PPV 66	57-75
	NPV 76	71-81
PI-RADS 5 52 lezyon	Düzeltilmiş tahmini değer	
	PPV 72	57-88
	NPV 65	61-69

CrI = güvenilir aralık; NPV = negatif prediktif değer; PPV = pozitif prediktif değer. PI-RADS = Prostat Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi

kullanılsaydı, yanılma payı 0.3 (% 20)'ye kadar düşebilirdi.

HFB ve SB'si kombinasyonu Gleason skoru tahmininde % 86'lık bir uyuma sahiptir. Dolayısıyla HFB ve SB kombinasyonu en uygun öPCa tespitinde ve PCa agresifliği hakkında tespitite kullanılabilir. Alternatif olarak hedefe yönelik bir saturasyon yaklaşımı, HFB' sinin yetersizliğini en aza indirebilir.

Çalışmamızın bazı eksikleri vardır. Enstitümüzde klinik pratikler birçok asistan biyopsi almaktadır. Aynı zamanda radyologlar hasta kliniği hakkında gerekli klinik bilgiye sahiptirler. Bizim çalışmamızdaki hastalar diğer rutin biyopsi hastaları ile karşılaştırıldığında yüksek grade hastalık açısından zenginleştirilmişti. Ayrıca çalışma geriye dönük dizayn edilmişti. Ayrıca hfb ve anestezi altında trasperineal SB kombinasyonu, ek maliyet gerektirir ve bu konuda bir maliyet-denge hesabı sağlanmadır. Bizim çalışmamızın genel popülasyona uygulanması uygun olmayabilir. Diğer bir önemli konu ise önemsiz PCa' lerinin, SB'sindeki önemsiz lezyonlar nedeniyle fazladan tespit edilmesidir.

Sonuç

MpMRI indeks lezyonlarının % 92' sini doğru bir şekilde tespit edebilmiş, bununla beraber tümör hacmi konusunda tahmini düşük ve tüm önemli PCa' lerini tespit etme başarısı multifokalite nedeniyle %85'e kadar düşük idi. Bu çalışma sonucunda varılan kanı, HFB' si önemli indeks lezyonlarının çok azını kaçırabiliyor. HFB, SB' si ve mpMRI kombinasyonu herhangi tekli bir modaliteden daha fazla önemli kanser saptayabilir; fakat SB' sinin eklenmesi daha fazla önemsiz kanser tespiti yapıp gereksiz maliyeti arttırabilir.

Çevirmenin yorumu

Yazarlar bu çalışmada; mpMRI, HFB ve SB' sinin doğru tespit oranlarını değerlendirmiş ve bu sonuçları RP spesmeni ile karşılaştırmışlardır. HFB ve SB kombinasyonu tüm öPCa' lerinin % 97' sini tespit ederek, tek başına yapılan mpMRI, HFB ve SB' den daha üstün bulunmuştur. Bu çalışma işlemi tek bir kurumda değişik asistanlar tarafından gerçekleşen heterojen bir hasta grubunu içermektedir. Her yapılan ek görüntüleme ve biyopsi sayıları ile daha fazla kanser tespit edileceği sürpriz bir durum değildir. Üroloji uzmanına başvuran ve prostat kanseri şüphesi olan hastalarda, anestezi altında yapılan ve ekstra maaliyet gerektiren böyle kombine işlemlere gerek yoktur kanaatindeyim. Ayrıca, son yılların tartışılan bir konu da, HFB' sinde teknolojik gelişmeleri de kullanarak total biyopsi kor sayısını arttırma değil azaltma yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama*. 2015;313(4):390-7.
2. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology*. 2016;69(1):16-40.
3. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2014;191(6):1749-54.

4. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *European urology*. 2016;69(1):149-56.
5. Le JD, Stephenson S, Brugger M, Lu DY, Lieu P, Sonn GA, et al. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *The Journal of urology*. 2014;192(5):1367-73.
6. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4321-6.
7. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettnerbrink C, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *The Journal of urology*. 2015;193(1):87-94.
8. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *European urology*. 2013;63(1):125-40.
9. Baco E, Ukimura O, Rud E, Vlatkovic L, Svindland A, Aron M, et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *European urology*. 2015;67(4):787-94.
10. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *The Journal of urology*. 2011;185(1):121-5.
11. Kuru TH, Wadhwa K, Chang RT, Echeverria LM, Roethke M, Polson A, et al. Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg Study Group for Enhanced Prostate Diagnostics. *BJU international*. 2013;112(5):568-77.
12. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendorfer T, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *The Journal of urology*. 2011;186(6):2214-20.
13. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(1):16-25.
14. Schmid HP, McNeal JE. An abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer. *The American journal of surgical pathology*. 1992;16(2):184-91.
15. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *European urology*. 2013;64(4):544-52.
16. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *European urology*. 2015;67(3):569-76.
17. Delongchamps NB, Lefevre A, Bouazza N, Beuvon F, Legman P, Cornud F. Detection of significant prostate cancer with magnetic resonance targeted biopsies--should transrectal ultrasound-magnetic resonance imaging fusion guided biopsies alone be a standard of care? *The Journal of urology*. 2015;193(4):1198-204.
18. Ukimura O, Desai MM, Palmer S, Valencerina S, Gross M, Abreu AL, et al. 3-Dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *The Journal of urology*. 2012;187(3):1080-6.
19. Tango T. Equivalence test and confidence interval for the difference in proportions for the paired-sample design. *Statistics in medicine*. 1998;17(8):891-908.

⁶⁸Ga-PSMA Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi Prostat Kanserli Hastalarda Lenf Nodu Diseksiyonundan Önce Lenf nodu Bölgelerinin Doğru Evrelemesini Sağlar

Çeviri: Lütfi Canat

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

⁶⁸Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer

Annika Herlemann, Vera Wenter, Alexander Kretschmer, Kolja M. Thierfelder, Peter Bartenstein, Claudius Faber, Franz-Josef Gildehaus, Christian G. Stief, Christian Gratzke, Wolfgang P. Fendler

Eur Urol. 2016 Jan 19. pii: S0302-2838(16)00009-9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.051. [Epub ahead of print]

Biyokimyasal devamlılığın veya nüksün olduğu ve yüksek riskli prostat kanserlerinde (PSA > 20 ng/ml, Gleason skoru ≥ 8 veya klinik evre ≥ T3a) preoperatif evreleme önerilmektedir. Evrelemede nodal tutulumun en doğru göstergesi pelvik lenf nodu diseksiyonu olarak kabul görmektedir. Ancak lenf nodu (LN) metastazının preoperatif değerlendirmesinde, özellikle düşük PSA düzeyli hastalarda kolin bazlı kombine pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi gelişmiş görüntüleme tekniklerinin bile sensitivite ve spesifitesinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Radyo-etiketli prostat spesifik membran antijen ligandı (⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA) ile yapılan PET/BT bu sınırlamanın üstesinden gelebilecek bir potansiyele sahiptir, ancak preoperatif evreleme açısından az sayıda kanıt vardır. Bu çalışmada prostat kanserli hastalarda primer lenf nodu diseksiyonu (pLND) ve sekonder lenf nodu diseksiyonu

(sLND) öncesi bölgesel bazlı nodal evreleme amaçlı, ⁶⁸Ga- PSMA PET/BT'nin performansı değerlendirilmiştir. Aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak 34 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir:

1. Histopatolojik olarak prostat kanserinin kanıtlanmış olması.
2. pLND'da, LN metastazı için risk olması (Gleason skoru ≥ 7 , %50'nin üzerinde pozitif biyopsi kor oranı, PSA ≥ 10 ng/ml).
3. pLND'dan (n=20) veya sLND'dan (n=14) önceki 50 gün içinde ⁶⁸Ga- PSMA PET/BT çekilmiş olması.

Bu çalışmadaki prostat kanserli hastalardan pLND yapılan 4 (%20) hasta orta risk grubunda, 16 (%80) hasta yüksek risk grubundadır. Öncesinde lokal LN tedavisi alan hastalar çalışmadan dışlanmış ve hastalara Ocak 2014 - Ağustos 2015 arasında cerrahi müdahale yapılmıştır. PET/BT taraması eş zamanlı intravenöz 20 mg furosemid ve ⁶⁸Ga-PSMA'nın intravenöz enjeksiyonundan 60 dakika sonra uygulanan iyotlu kontrast maddenin enjeksiyonu ile elde edilmiştir.

Tüm hastalara eş zamanlı bilateral pLND ile birlikte açık retropubik veya robot yardımlı radikal prostatektomi yapılmıştır. Eğer preoperatif evrelemede herhangi bir pelvis dışı şüpheli LN gösterilmişse pLND bu bölgeye kadar genişletilmiştir. sLND yapılan hastalar için orta hat insizyonu yoluyla açık

yaklaşım uygulanmıştır. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi ile saptanan tüm şüpheli lenf nodları diseksiyon edilmiş ve anatomik bölgeyi belirlemek için sınıflandırılmıştır: Ana iliak, eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarını kapsayan pelvik nodlar (sol; n = 30, sağ; n = 31), pre-sakral (n = 3) ve para-aortik (n = 7).

PET pozitif nodlar ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu ile tanımlanırken BT pozitif nodlar; ya kısa aksın ≥ 15 mm olması ile ya da kısa aksın ≥ 8 mm olması ile birlikte yağlı hilum kaybı, fokal nekroz, kapsül penetrasyonu veya artmış kontrast tutulumu ile tanımlanmıştır. PET/BT bulgularının sistematik histopatolojik validasyonu; PET/BT verilerinden haberi olmayan, 5 yıldan fazla deneyimi olan üropatologlar tarafından yapılmıştır. Histopatolojik pozitif bölgelerin tespiti için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk hesaplanmıştır. BT ile PET'in kabul edilme derecesini saptamak için k katsayısı hesaplanmıştır.

Yetmiş bir bölgeden toplam 484 lenf nodu çıkartılmıştır. Otuz-yedi bölgedeki 132 lenf nodunda histopatolojik olarak kanıtlanmış metastaz saptanmıştır. Mann-Whitney testine göre farklı bölgelerdeki LN tutulumu anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,297$). Her bir hastalıklı LN bölgesindeki ortalama LN metastazı sayısı $3,6 \pm 4,6$ (1-22)'dir. Ortalama maksimum standardize edilmiş PET pozitif LN tutulum değeri $8,5 \pm 6,9$ (2,0-40,0)'dir. PET ve BT'nin has-

Tablo 1. Nodal evreleme için ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile BT'nin performanslarının karşılaştırılması

	LND (n = 71)		pLND (n = 40)		sLND (n = 31)	
	PET	CT	PET	CT	PET	CT
TP	31	24	12	9	19	15
TN	28	26	23	21	5	5
FP	6	8	3	5	3	3
FN	6	13	2	5	4	8
SE	84	65	88	64	83	65
SP	82	76	88	81	63	63
PPV	84	75	80	64	86	83
NPV	82	67	92	81	56	38
ACC	83	70	88	75	77	65

TP: doğru pozitif, TN: doğru negatif, FP: yanlış pozitif, FN: yanlış negatif, SE: sensitivite, SP: spesifite, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, ACC: doğruluk

Tablo 2. Hasta bazlı nodal evrelemede ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin doğruluğu ve histopatolojik verifikasyonu

n = 34	HP positive (n = 22)	HP negative (n = 12)	
PET positive (n = 24)	20	4	PPV 83%
PET negative (n = 10)	2	8	NPV 80%
	SE 91%	SP 67%	ACC 82%

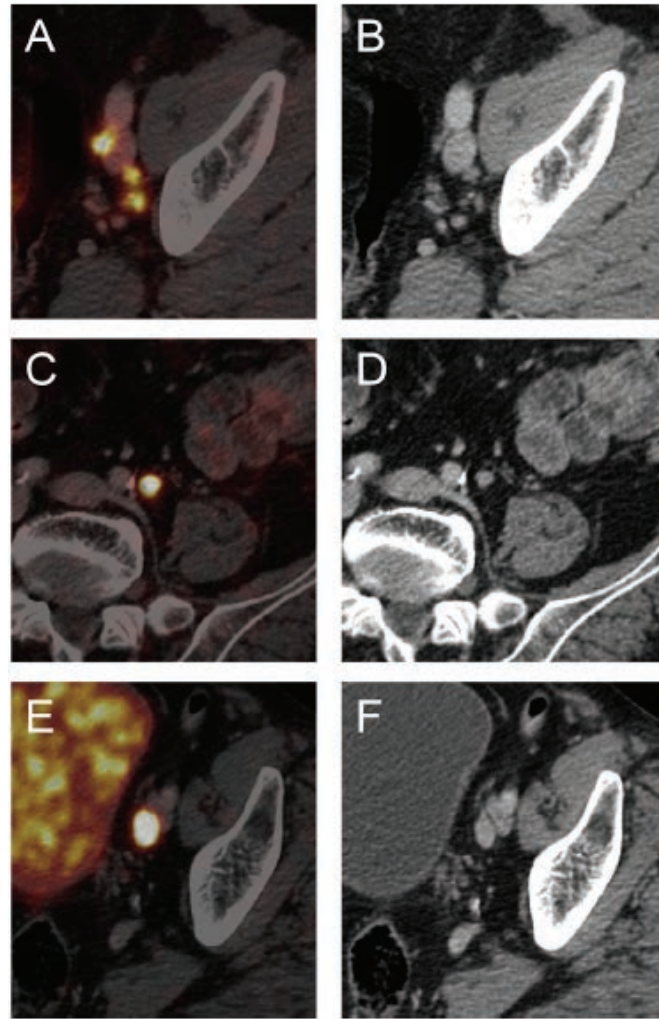
HP: histopatoloji, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, ACC: doğruluk, SE: sensitivite, SP: spesifite.

talıklı LN bölgelerini saptama performansları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarından biri de pLND ve sLND tanısal performanslarının farklılık göstermesidir. pLND'de 26 bölgenin 23'ü doğru tanımlanmışken (SP %88) sLND'de 8 bölgenin 5'ine PET ile doğru tanı konmuştur (SP %63). Negatif prediktif değer de benzer şekilde sLND'de pLND'ye göre daha düşük bulunmuştur (%56 - %92). Para-aortik bölgede 7 hastada PET pozitif sLND bulunmuş, bu 7 hastanın 6'sında (%86) histopatolojik olarak kanıtlanmış LN tutulumu gösterilmiştir. PET sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri hem pLND'de (%86 ve %80) hem de sLND'de (%83 ve %86) yüksek bulunmuştur. PET pozitif lenf nodunun ortalama BT kısa eksen uzunluğu $0,8 \pm 0,4$ cm (0,0-2,6 cm)'dir. PET gerçek pozitif LN'nun önemli bir kısmında LN'nun BT kısa eksen uzunluğu (10/108, %9) veya her iki eksen uzunluğu (43/108, %40, Şekil 1) $\leq 0,5$ cm'dir. BT pozitif LN'nun ortalama kısa eksen uzunluğu $1,2 \pm 0,5$ cm (0,8-2,6 cm)'dir. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerin tamamı PET ile karşılaştırıldığı zaman BT'de daha düşüktür. Benzer şekilde pLND'de doğruluk oranları %75'e %88; sLND'de %70'e %83 bulunmuştur. Tüm gruplar için PET ve BT arasında ılımlı bir uyuma mevcuttur ($k=0,58$). Yanlış PET veya BT bulguları Şekil 1'de verilmiştir. Hasta bazında nod evrelemesinin saptanması için PET ve BT'nin performansları Tablo 2'de verilmiştir.

Otuz dört hastadaki 71 LN bölgesinin analizi ile LN metastazının varlığını tanımlamada BT ile karşılaştırıldığı zaman PET'in üstün performansı olduğu gösterilmiştir (SE %84 - %65; SP %82 - %76). Mevcut bulgularla pLND ve sLND yapılan hastalarda ⁶⁸Ga-

PSMA PET/BT'nin doğruluğu histopatolojik olarak ispatlanmıştır. İnflamasyona sekonder gelişen büyümüş LN vakalarında veya küçük mikrometastazlarda hatalı BT bulguları ortaya çıkmaktadır. Cerrahi öncesi evrelemede küçük LN metastazları (<5 mm)



Şekil 1. PET/BT'deki çeşitli boyutlarda lenf nodu metastazları. Histopatolojik olarak kanıtlanmış hastalıklı sol iliak bölgenin ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT (A,C,E) ve BT (B,D,F) görüntüleri. A ve B'de kısa eksen <5mm, C ve D'de kısa eksen 5 mm, E ve F'de kısa eksen >10mm.

sıklıkla saptanamamaktadır, fakat prostat kanserli hastaların %27'sinde bu metastazlar mevcuttur. Yanlış negatif PET bulgularının olası sebepleri; PSMA-negatif LN metastazlarının yeteri kadar tutulum göstermemesi veya mikrometastazlarda düşük tutulum olmasıdır.

Çevirmenin Yorumu

Prostat spesifik membran antijen (PSMA) hemen hemen tüm prostat kanseri hücrelerinden yüksek miktarda sentezlenen ve prostat kanseri için spesifik bir transmembran proteindir. Bu protein prostat kanseri relapslarını ve metastazlarını saptamada ideal bir radyo-izleyici olabilir (1,2). PET/BT için bir hedef olan PSMA'nın kullanımı, özellikle düşük PSA değerlerinde hastalığın saptanmasına yüksek oranda olanak sağlamakta ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin kullanımı nodal mikrometastazların saptanmasında doğruluğu artırabilmektedir (3, 4). Bu çalışmada nodal evreleme için prostat kanserli hastalarda lenf nodu diseksiyonu öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin doğruluğu araştırılmıştır. Bu çalışmayı diğer benzer çalışmalardan farklı kılan 2 önemli husustan birincisi; PET/BT'nin tek merkezde benzer radyo-işaretleli ligand uygulaması sonrası standart görüntüleme protokolünün kullanılarak yapılması, ikincisi deneyimli multidisipliner bir ekip tarafından (nükleer tıp,

patoloji, radyoloji, üroloji) histopatolojik korelasyonun yapılmış olmasıdır. Çalışmanın sonucunda lenf nodu metastazı varlığını değerlendirmede PET'in BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hem pLND'da, hem de sLND'da ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin histopatolojik olarak doğruluğu kanıtlanmıştır. Sonuç olarak; prostat kanseri nedeniyle cerrahi müdahale yapılacak hastalara öncesinde ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki ile lenf nodlarındaki tümör yayılımları yüksek doğruluk oranları ile saptanabilir ve doğru evrelemeye katkı sağlanabilir. Bu konuda prospektif, uzun dönem takipli ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Bouchelouche K, Choyke PL, Capala J. Prostate specific membrane antigen a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov Med* 2010;9:55–61.
2. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wangler C, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012;23:688–697.
3. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2015;42:197–209.
4. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, et al. Pelvic Lymph Node Dissection for Nodal Oligometastatic Prostate Cancer Detected by ⁶⁸Ga-PSMA-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography. *Prostate* 2015;75:1934–1940.

Androjen Baskılama Tedavi Süresince Statin Kullanımı ve Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Hastalardaki Progresyon Zamanına Etkisi

Çeviri: Özgür Arıkan

Niğde Bor Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Statin Use at the Time of Initiation of Androgen Deprivation Therapy and Time to Progression in Patients With Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Harshman LC, Wang X, Nakabayashi M, Xie W, Valencia L, Werner L, Yu Y, Kantoff AM, Sweeney CJ, Mucci LA, Pomerantz M, Lee GS, Kantoff PW.

JAMA Oncol. 2015 Jul; 1(4):495-504.

Bir organik anyonik taşıyıcı olan SLCO2B1, birçok antikanser içeriğin ve hormonların hücre içine girişini sağlar. Daha potent androjenlerin prekürsörü olan adrenal kaynaklı androjen dihidroepiandrosteron (DHEAS), SLCO2B1'in substratıdır. Prostat kanser-

inde hormon duyarlı aşamadan kastrasyon dirençli aşamaya progresyonda SLCO2B1 ekspresyonunun arttığı gözlenmiş ve bu sebeple SLCO2B1'in androjen baskılama tedavisine (ABT) yanıt devamlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Statinler ilginç olarak DHEAS'a benzer şekilde SLCO2B1'in substratıdır. Daha önceki çalışmalar tarafından statin kullanımı ve prostat kanseri insidansı ile klinik sonuçları arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir, ancak statin kullanımının ABT yanıt devamlılığına etkisi konusunda bilgiler yetersizdir.

Bu çalışmada öncelikle prostat kanseri hücre kültürlerindeki SLCO2B1 üzerindeki statinler ve DHEAS ilişkisinin etkisini saptamak, ayrıca enstitü klinik veritabanını kullanarak ABT uygulanan prostat kanserli hastalarda statin kullanımı ile progresyon zamanı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Hormon duyarlı prostat kanseri hücre kültürleri LNCaP ve 22RV1 in vitro çalışmalar için kullanılmış ve

Lentiviral vektörler kullanılarak uyarılabilir SLCO2B1 RNA, üretilen hormon duyarlı prostat kanseri hücre kültürlerine transfekte edilmiştir. Hücre kültürleri çeşitli konsantrasyonda DHEAS maruz bırakılarak hücre içi protein konsantrasyonu protein assay, intraselüler DHEAS ise ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür.

Klinik kohort çalışmaya veritabanı kullanılarak, Ocak 1996 – Kasım 2013 tarihleri arasında ABT uygulanan hormon duyarlı prostat kanserli 926 hasta analiz edilmiştir.

Dört farklı statinin - atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, ve simvastatin – androjen bağımlı LNCaP ve kısmi androjen bağımlı 22RV1PC hücre kültürlerindeki DHEAS emilimi üzerine etkisini değerlendirildiğinde atorvastatinin DHEAS emilimini her iki hücre kültüründe anlamlı olarak yaklaşık %50 oranında azalttığı görülmüştür. Statinler arasında pravastatin en güçlü inhibitör etkiye sahip molekül olarak tespit edilmiştir. DHEAS'a maruz kalan hücre kültürlerinde LNCaP grubunda yaklaşık 6 kat proliferasyon görülürken, 22RV1 grubunda 3 kat proliferasyon görülmüştür, ortama yarışmacı olarak atorvastatin eklenince DHEAS ilişkili proliferasyonun inhibe olduğu gözlenmiştir.

Özetle çalışmada statinler ile prostat kanseri hücre kültürlerinde SLCO2B1 aracılı DHEAS emilimi ve DHEAS ilişkili hücre proliferasyonunun etkili bir şekilde bloke edildiği görülmüştür.

Çalışmanın klinik kısmında 283 hastanın (%31) ABT süresince statin kullandığı ve hastaların çoğunluğunun (%93) statin kullanımına, progresyona kadar veya takip süresince devam ettiği belirtilmektedir. Klinik kohortun median takip süresi 5,8 yıldır (0,1-15,9) ve hastaların %70'inde (n= 644) ABT esnasında PSA düzeyine göre progresyon tespit edilmiştir.

Çalışmada statin kullanan hastalarda ortalama PSA düzeyi tanı (9,1 vs 11,8 ng/ml) ve ABT tedavisi süresince (10,3 vs 12,5 ng/ml) daha düşük bulunmuştur. Ayrıca statin kullananlarda tanı anında, erken evre hastalık anlamlı olarak daha fazla görülürken (%56 vs %44 T1 hastalık p= .005), de novo metastaz (%11 vs %18, p= 0,01), nodal invazyon

(%5 vs %10, p= 0,03) ve ABT süresince metastaz daha az görülmüştür.

ABT kullanılırken progresyon için geçen zaman (TTP) statin kullanan hastalarda anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir (27,5 vs 17,4 ay, p < 0,001). Gleason skor, primer tedavi, metastatik durum ve ABT başlangıcındaki PSA düzeyi gibi prognostik faktörler değerlendirildiğinde **statin kullanımı ile progresyon riskinde %17 azalma tespit edilmiştir.** Üstelik hastanın metastatik hastalığa sahip olup olmamasının bu ilişkiyi değiştirmedeği gözlenmiştir.

Sonuçlar ve çevirmenin yorumu

Statinlerin antitümör etkinliği birçok kanser türünde tespit edilmiştir. Tam olarak netleştirilememekle birlikte statinlerin hücre siklusuna, angiogeneze ve büyüme faktörlerine etki ederek antitümör etki gösterdiği görüşleri hakimdir (1). Bu çalışmada statinlerin SLCO2B1 molekülüne bağlanmak için DHEAS ile yarıştığı ve tümör içi androjen havuzunu azalttığı gösterilmiş ve bu etkinin klinik yansıması yapılan retrospektif analiz ile tespit edilmiştir. Yazarlar statinlerin prostat kanseri için antiproliferatif ve proapoptotik etkisini, androjen sentezi ve hücre içi androjen transferindeki azalma ile açıklamaktadır. Luo ve ark. yayımladığı güncel metaanalizde statin kullanımının prostat kanserli hastalarda daha iyi genel ve kansere özgü sağkalım sonuçları sağladığı gösterilmiştir (1). Bu çalışmada literatürdeki çalışmalara ek olarak statin kullanımı ile ABT uygulanan hastalarda TTP süresi değerlendirilmiş ve statin kullanan hastalarda daha uzun TTP sonuçları bildirilmiştir. Statinlerin yaygın kullanımı ve güvenilirliği antikanser ajan olarak kullanılması potansiyeli yaratmaktadır. Bu konuda yürütülen birçok prospektif çalışma mevcuttur, bu çalışmaların sonuçları statinlerin prostat kanseri tedavisindeki rolünü belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Luo Y, She DL, Xiong H, Fu SJ, Yang L. The Prognostic Effect of Statin Use on Urologic Cancers: An Updated Meta-Analysis of 35 Observational Studies. *Medicine*. 2015 Sep;94(36).