

Prostat Kanseri

Güncel Tanı ve Tedavi



Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yayınları
No: 38

Prostat Kanseri Güncel Tanı ve Tedavi

Yayın Hakkı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ISBN NO: 978-605-72950-8-8

Hazırlayan
Prof. Dr. Halil BAŞAR - Prof. Dr. Selahattin BEDİR

Editör
Prof. Dr. Halil BAŞAR - Prof. Dr. Selahattin BEDİR

Kapak
Aleyna ALTAN

Mizanpaj
Hasan ENSARİ

Baskı ve Cilt
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Basımevi / Ankara•2023

Prostat Kanseri

Güncel Tanı ve Tedavi

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Halil Başar

Prof. Dr. Selahattin Bedir

Ön Söz

Değerli Meslektaşlarımız,

SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Üroloji Klinikleri olarak Cumhuriyetimizin 100. kuruluş yılında özellikle “Üroloji Uzmanlık Öğrencileri ve Üroloji Uzman Hekimleri”nin kullanımına yönelik ‘**Prostat Kanseri Güncel Tanı ve Tedavi**’ başlıklı bir üroloji kitabını sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen, üroloji hekimlerinin de en sık karşılaştığı bir kanser türü olup, çoğu 65 yaş üzerinde olmak üzere her sekiz erkekten birinde hayatının herhangi bir devresinde ortaya çıkacaktır. Ayrıca, son beş yıl içerisinde prostat kanseri tanı ve tedavisindeki hızlı değişim ve yenilikler de yazım konusunda bizi motive etti.

Bu kitap prostat kanseri tanı ve tedavisi hakkında en güncel konuları içeren ve üroloji hekimlerinin güncel pratiğini ciddi meşgul eden yirmiyedi bölümden oluşmaktadır. Konu anlatımında özellikle, klinik uygulamaya yönelik bir üslup benimsenmiş, kitap güncel literatür eşliğinde ve en güncel haliyle okuyucuya sunmaya gayret edilmiştir.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen değerli yazar grubu arkadaşlarımıza ayrı ayrı teşekkür ederiz. Ayrıca, basım aşamasındaki değerli destek ve katkılarından dolayı Üniversitemiz Rektörlüğü ve Dekanlığına, dizgi ve basımda ciddi emeklerinden ötürü üniversitemiz matbaası çalışanlarına da teşekkürü bir borç biliriz.

Prostat Kanseri Güncel Tanı ve Tedavi kitabının okuyucuya faydalı olabilmesi dileklerimizle,

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Halil Başar

Prof. Dr. Selahattin Bedir

İçindekiler

■ Bölüm 1	13-28
Prostat Kanseri Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	
Berk Yasin Ekenci, Ahmet Emin Doğan, Muhammet Abdurrahim İmamoğlu	
■ Bölüm 2.....	29-44
Prostat Kanseri Tarama: Avantajları, Dezavantajları	
Cüneyt Özden, Halil Demirçakan, Arslan Ardıçoğlu	
■ Bölüm 3.....	45-56
Prostat Kanseri Genetiği: Moleküler Biyolojik Gelişmelerin Üroloji Pratiğine Entegrasyonu	
Taha Bahsi, Çağrı Doğan	
■ Bölüm 4.....	57-70
Prostat Kanseri Patolojisi	
Gülçin Güler Şimşek	
■ Bölüm 5.....	71-86
Prostat Kanseri Evreleme, Prognostik Faktörler ve Nomogramlar	
Eşref Oğuz Güven, Murat Beyatlı, Nurullah Hamidi	
■ Bölüm 6.....	87-98
Prostat Kanseri Tümör Belirteçleri	
Hakan Bahadır Haberal, Çağrı Şenocak, Ömer Faruk Bozkurt	
■ Bölüm 7.....	99-118
Prostat Kanseri Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü ve PIRADS Klasifikasyonu	
Hasan Aydın	
■ Bölüm 8.....	119-128
Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemelerdeki Gelişmeler ve Üroloji Pratiğine Etkisi	
Şehnaz Tezcan, Funda Ulu Öztürk	

■ Bölüm 9.....	129-138
Prostat Biyopsisi	
Selahattin Bedir, Can Sicimli, Engin Kaya	
■ Bölüm 10.....	139-146
Yeni Tanı Almış Prostat Kanseri Hastada Risk Sınıflandırması ve Tedavi Seçimi	
H Çağatay Mert, Erdem Öztürk	
■ Bölüm 11.....	147-162
Lokalize Prostat Kanseri Aktif İzlem	
Öner Odabaş, Yusuf Kasap	
■ Bölüm 12.....	163-186
Açık Radikal Retropubik Prostatektomi	
Cavit Ceylan, Sedat Yahşi	
■ Bölüm 13.....	187-196
Laparoskopik Radikal Prostatektomi	
Murat Zor, Selahattin Bedir	
■ Bölüm 14.....	197-208
Robotik Radikal Prostatektomi	
Yaşar Özgök, Bahadır Topuz, Çetin Kocabıyık	
■ Bölüm 15.....	209-218
Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Tedavi	
Hilmi Sarı, Hikmet Topaloğlu	
■ Bölüm 16.....	219-244
Prostat Kanseri Radyoterapisine Genel Bakış	
Muzaffer Bedri Altundağ, Ebru Karakaya	
■ Bölüm 17.....	245-258
Prostat Kanseri Fokal Tedaviler	
Burak Köseoğlu, Özer Güzel	
■ Bölüm 18.....	259-270
Prostat Kanseri Tedavisinde Hormonoterapi ve İmmünoterapi	
Gül Sema Yıldırım Keskin, Nuri Karadurmuş	

■ Bölüm 19.....	271-278
Metastatik Prostat Kanserinde Kemoterapi	
Emre Yekedüz, Öztürk Ateş	
■ Bölüm 20.....	279-304
Prostat Kanseri Tanı ve Tedavisinde Nükleer Tıp Uygulamaları	
Gülin Uçmak	
■ Bölüm 21.....	305-312
Prostat Kanseri Tanı ve Tedavisinde Nanoteknolojik Yaklaşımlar	
Eylem Güven, Eşref Oğuz Güven	
■ Bölüm 22.....	313-328
Cerrahi, Radyoterapi ve Fokal Tedavi Sonrası Yükselen PSA	
Fatih Hızlı, Mehmet Duvarcı, Halil Başar	
■ Bölüm 23.....	329-346
Radikal Prostatektomi Sonrası İnkontinans	
Engin Doğanterkin, Ali Kaan Yıldız, Turgay Akgül	
■ Bölüm 24.....	347-360
Prostat Kanserinde Prognoz	
Fatih Sandıkçı, Osman Raif Karabacak	
■ Bölüm 25.....	361-376
Prostat Kanserinde Yaşam Kalitesi	
Beraat Cem Özgür, Veysel Bayburtluoğlu, Mete Küçükaskan	
■ Bölüm 26.....	377-386
Prostat Kanserinde Definitif Tedavi Sonrası Gelişen Cinsel Fonksiyon Bozuklukları ve Tedavi Yaklaşımları	
Aykut Demirci, Ömer Batuhan Akıncı, Halil Başar	
■ Bölüm 27.....	387-394
Prostat Kanserinde Takip	
Demirhan Örsan Demir, Yusuf Gökkurt, Yıldray Yıldız	

Yazarlar

- Prof. Dr. Muhammet Abdurrahim İmamoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Berk Yasin Ekenci, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Ahmet Emin Doğan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Arslan Ardıçoğlu, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Cüneyt Özden, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Halil Demirçakan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Doç. Dr. Taha Bahsi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği
- Yrd. Doç. Dr. Çağrı Doğan, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Kliniği
- Prof. Dr. Gülçin Güler Şimşek, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Kliniği
- Prof. Dr. Eşref Oğuz Güven, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Doç. Dr. Nurullah Hamidi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Murat Beyatlı, Sakarya Yenikent Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Ömer Faruk Bozkurt, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Doç. Dr. Çağrı Şenocak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

- Dr. Hakan Bahadır Haberal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Hasan Aydın, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyoloji Kliniği
- Uzm. Dr. Şehnaz Tezcan, Koru Hastanesi, Radyoloji Kliniği
- Uzm. Dr. Funda Ulu Öztürk, Memorial Hastanesi, Radyoloji Kliniği
- Prof. Dr. Selahattin Bedir, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Can Sicimli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği
- Doç. Dr. Engin Kaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Halil Başar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. H Çağatay Mert, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Öner Odabaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Yusuf Kasap, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Cavit Ceylan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Sedat Yahşi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Doç. Dr. Murat Zor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Yaşar Özgök, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği

- Doç. Dr. Bahadır Topuz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Çetin Kocabıyık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Hikmet Topaloğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Hilmi Sarı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği
- Doç. Dr. Ebru Karakaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği
- Dr. Muzaffer Bedri Altundağ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği
- Doç. Dr. Özer Güzel, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Burak Köseoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Nuri Karadurmuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği
- Uzm. Dr. Gül Sema Yıldırım Keskin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
- Prof. Dr. Öztürk Ateş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
- Dr. Emre Yekedüz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
- Prof. Dr. Gülin Uçmak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği
- Prof. Dr. Eylem Güven, Hacettepe Üniversitesi, Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı

- Doç. Dr. Fatih Hızlı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Mehmet Duvarcı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Turgay Akgül, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Üroloji Kliniği
- Doç. Dr. Engin Doğanekin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Ali Kaan Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Prof. Dr. Osman Raif Karabacak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği,
- Op. Dr. Fatih Sandıkçı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği,
- Prof. Dr. Berat Cem Özgür, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Veysel Bayburtluoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Mete Küçükaskan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Aykut Demirci, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Ömer Batuhan Akıncı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Op. Dr. Yıldırım Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Demirhan Örsan Demir, Karabük Üniversitesi, Üroloji Kliniği
- Dr. Yusuf Gökkurt, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Bölüm 1

Prostat Kanserinde Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Berk Yasin Ekenci, Ahmet Emin Doğan, Muhammet Abdurrahim İmamoğlu

Giriş

Prostat kanseri (PK) tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erkeklerde en sık gözlenen ikinci kanser olup kansere bağlı ölümlerde beşinci sıradadır. PK görülme sıklığı esas olarak yaşa bağlıdır. PK insidansı coğrafyaya göre farklılık göstermektedir. Ayrıca, coğrafyadan farklı olarak diyet, yaşam tarzı, genetik yapı, çevresel faktörler gibi multifaktöriyel durumlardan da etkilenmektedir. Ancak, klavuzlarda PK'yi önleyici diyet önlemleri önerilmemektedir. PK etiyolojisinde farklı genetik varyasyonlar suçlanmaktadır. En yaygın olarak bulunan genetik varyasyonlar sırasıyla breast cancer gene-2 (BRCA2) ve checkpoint kinase-2 (CHEK2)'dir. Bununla birlikte enfeksiyon ve enflamasyonun etiyolojide rolü tartışmalıdır. Metabolik sendrom veya bileşenlerinin varlığı PK etiyoloji ve progresyonu üzerine de etkileri bulunmaktadır. Yine, sigaranın PK'ye bağlı ölümler üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Prostata özgü antijen (PSA), PK taramasında kullanılan en yaygın belirteç olmasına rağmen PSA tabanlı PK taraması halen tartışmalıdır. PSA taraması ile daha fazla tanı konulduğu bilinen bir gerçek olmakla beraber özellikle klinik önemsiz kanser tanısı konulan hastaların tedavi edilmesinde sağkalım avantajı olmadığı; ancak, tedaviye bağlı komplikasyon görülme ihtimalleri olduğu görülmektedir. Bu nedenle Avrupa Üroloji Derneği (EAU) klavuzlarında belirtilen risk gruplarının öncelikli olarak taranması ve yaşa göre PSA düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Epidemiyoloji

PK tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. 2012 yılında 1,1 milyon erkek, PK tanısı alarak dünyadaki tüm kanserlerin %15'ini oluşturmuştur. Erkeklerde ise en sık 2. kanser olarak görülmekte olup kansere bağlı ölümlere sebep olan 5. kanser olarak saptanmıştır.^{1,2} Çalışmalarda 30 yaşın altındaki otopsi yapılan erkeklerde PK prevalansı %3-8 olarak bulunmuştur. Her 10 yıl için bu oran yaklaşık 1.7 kat artış göstermektedir. 79 Yaşından sonra prevalans katlanarak %48-71 oranlarına yükselmektedir. PK tanısı alan hastaların medyan yaşı 68 olup, %85'i 65 yaşından sonra saptanmaktadır. Hastaların sadece %2'si 50 yaşın altında PK tanısı almaktadır. Yeni tanı alan kanserlerin gelişmiş ülkelerde %19'unu PK oluştururken, gelişmekte olan ülkeler için bu oran %5,3 olarak saptanmıştır.^{3,4} 2016 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 180.890 yeni PK teşhis edildiği tahmin edilmektedir.⁵

PK insidansı farklı coğrafyalarda farklı oranlarda görülmektedir. PSA testinin kullanımının artışı ve yaşlanan popülasyon sebebiyle en yüksek oranlar Avustralya'da (yaşa göre standardize edilmiş oran 100.000/111,6), Kuzey Amerika'da (100.000/97,2) ve Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa'da (100.000/ 85-94,9) görülmektedir. Güney-Orta Asya ve Güney Asya'da ise oranlar daha düşük seyretmektedir (100.000/4,5-10,5).^{2,6}

Dünya çapında PK'ye bağlı ölüm oranları, insidans farklılıklarına göre nispeten daha az değişkenlik göstermektedir. Genellikle, Afrika kökenli popülasyonlarda daha yüksek ölüm oranları izlenmiştir.² Beş yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında çeşitli kanser kayıt merkezlerinde ABD'de %92, Avustralya ve Kanada'da %80, Danimarka, Polonya ve Cezayir'de ise %40 olarak bildirilmiştir.⁴

PK insidansı ve ölüm oranları, Asya gibi düşük riskli coğrafyalardan Kuzey Amerika gibi yüksek riskli coğrafyalara göç eden erkeklerde, göç etmeyip kendi ülkelerinde yaşayan erkeklere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmalar bizlere PK insidans ve mortalite oranlarının coğrafi bölgelere ek olarak diyet, yaşam tarzı, genetik yapı, çevresel faktörler gibi multifaktöriyel durumlardan etkilendiğini gösterir niteliktedir. Halen bu gibi etmenlerin PK'yi nasıl etkilediği, hastalık progresyonunda nasıl değişiklikler yarattığı konusu netlik kazanamamıştır.^{4,7}

Etiyoloji

Aile Öyküsü / Kalıtsal Prostat Kanseri

Çalışmalarda etnik kökenin ve aile öyküsünün erkeklerde PK insidansı üzerine etkisi gösterilmiştir. Bu sebeple, genetik yatkınlığın PK üzerinde etkileri olduğu düşünülmüştür.^{8,9} PK tanısı konan erkeklerin %10'unda ailede PK öyküsü bildirilmiştir. Ayrıca, ailede meme kanseri öyküsü PK gelişme riskinin artmasıyla da ilişkilidir.¹⁰

Bir meta-analizde kalıtsal PK risk faktörleri; ailede PK olan akraba sayısının artması, etkilenen akraba yaşlarının 55 yaşından küçük olması ve bireyin PK tanısının daha genç yaşlarda konulması olarak tanımlanmıştır.¹¹ Bireyin birinci derece akrabalarından sadece bir kişide PK saptanması, kişide PK riskini 2 kat arttırırken, birden fazla birinci derece akrabalarında PK saptanması durumunda ise bu risk 5-11 kat artmaktadır.¹² Kalıtsal PK hastaları, kalıtsal olmayan PK hastalarına göre yaklaşık 7 yıl daha erken başlangıç gösterebilse de klinik seyir ve agresiflik değişmemektedir.⁴

ABD'de ırk veya etnik köken grupları arasında PK insidans oranlarında üç kata kadar farklılıklar gözlenmektedir. Siyahi erkekler en yüksek PK insidansına sahiptir. Ayrıca, PK'ye bağlı ölümler siyahilerde 2.4 kat daha fazla görülmektedir. Asyalılarda, Amerika-Alaska yerlilerinde ve Hispanik erkeklerde PK insidansı ve ölüm oranları, Hispanik olmayan beyaz erkeklere kıyasla daha düşük saptanmıştır. Ulusal Kanseri Enstitüsü'nden elde edilen verilere göre PK insidansının Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde diğer etnik ırklara göre önemli ölçüde daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir.⁵

Gleason skoru 7'den büyük olan PK hastaları ile deoksiribonükleik asit (DNA) onarım genlerindeki patolojik varyasyon varlığı arasında önemli ölçüde ilişki olduğu ortaya konmuştur.¹³ Aynı zamanda, kromozom 8q24'ün, apoptoz genlerinden B-hücreli lenfoma-2 (BCL-2)'nin ve tümör baskılama genlerinden biri olan Efrin tip-B reseptörü-2(EphB2)'nin

PK ile ilişkili olduğu ve Afrikalı erkeklerde Amerikalı erkeklere göre bu kromozom ve gen varyasyonlarının daha yaygın bulunduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.^{14,15}

ABD genelinde PK tanısı alan erkeklerde yapılan multigen testlerinin %15,6'sında patolojik genetik varyasyonlar (BRCA1, BRCA2, homeobox B13 (HOXB13), mutL homolog-1 (MLH1), mutS homolog-2 (MSH2), post-meiotic segregation increased-2 (PMS2), MSH6, epithelial cellular adhesion molecule (EPCAM) ataxia telangiectasia mutated (ATM), CHEK2, Nibrine (NBN) ve tumor protein-53 (TP53)) bulunmuştur. Ayrıca, bu hastaların %10,9'unda DNA onarım genlerinde germ hattı patolojik varyasyonlarına sahip oldukları saptanmıştır. En yaygın olarak bulunan genetik varyasyonlar sırasıyla BRCA2 (%4,5) ve CHEK2 (%2,2) olarak bulunmuştur.¹³ Benzer bir çalışmada, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarına sahip olan erkeklerde PK insidansının önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁶ 18 BRCA1, 61 BRCA2 gen mutasyon taşıyıcısı ve 1940 genetik taşıyıcı olmayan toplam 2019 PK'li hastanındakilere edildiği bir çalışmada, BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarında tanı anında metastaz, nodal tutulum, Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (ISUP) ≥ 4 ve evre T3/4 saptanma oranları anlamlı olarak taşıyıcı olmayanlara göre daha sıklıkla bulunmuştur.¹⁷

HOXB13 gen mutasyon taşıyıcısı olan PK'li hastalarda radikal prostatektomi patolojisinde taşıyıcı olmayanlara göre daha yüksek Gleason skorları ve cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır.¹⁸ Ek olarak retinoblastom-1 (RB-1) ve p53 tümör süpresör genleri, C-MYC, c-ERBB-2, BCL-2, telomerase genleri, 8. Kromozomda NKX3-1, 10.kromozomda PTEN (Phosphatase and tensin homolog) genlerinin PK'de kanser oluşumu, progresyonu ve kanserin hormon duyarlılığı gibi çeşitli aşamalarda etkileri gösterilmiştir. Artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), azalmış E-cadherin ekspresyonu, artmış prostat spesifikmembran antijeninin (PSMA)'de PK'nin progresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.¹¹

Hem malign hem de benign prostat epitel hücrelerinden salınan, prostata spesifik bir transkripsiyon geni olan androjen duyarlı transmembran serin proteaz geni (TMPRSS2)'nin prognoza etkisi henüz netlik kazanmasa da bu genin füzyonunun PK'nin ortaya konulmasında yüksek spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir.¹¹

Androjen reseptör (AR) geni (X kromozomunda yer alır), hem PK gelişiminde hem de hastalığın progresyonunda genetik varyasyonlar açısından incelenmiştir. AR karsinogenezin her aşamasında etkili olduğu ifade edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, radikal prostatektomi operasyonu yapılan hastalarda kalıtsal PK'li erkeklerin, sporadik PK'li erkeklere göre AR eksprese eden hücre yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, androjen gen polimorfizmleri de PK riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.^{11,19}

Sonuç olarak ırk veya etnik kökenler arasında riskli PK genetik lokuslarının görülme prevalansında gözlenen farklılıklar, genetik faktörlerin bu oranlardaki bazı farklılıklardan sorumlu olabileceğini düşündürse de bu farklılıkların açıklanabilmesi ve ortaya konabilmesi için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.²⁰

Risk Faktörleri

Çeşitli ekzojen veya çevresel faktörlerin hem PK gelişiminde hem de PK progresyonunda etiyolojik önemleri gösterilmiştir.²¹ Ekzojen/çevresel faktörlerin önemini vurgulamak amacıyla yapılan bazı çalışmalarda düşük riskli coğrafyalardan yüksek riskli coğrafyalara göç eden erkeklerde, PK gözlenme oranının yüksek riskli coğrafyada yaşayanlara yaklaştığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, şu anda bilinen hiçbir etkili önleyici diyet veya farmakolojik müdahale bulunmamaktadır.^{4,7}

Enflamasyon ve Enfeksiyon

Kronik enflamasyonda otoimmünite, oksidatif hasar, hipoksi gibi hücrel travmalar sonrasında yeniden gelişen rejenerasyon ve proliferasyon kanseri tetikleyebilmektedir. Bu mekanizma ile kronik enflamasyonun mesane kanserinde dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin etiyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. PK, cinsel yolla bulaşan hastalık veya prostatit geçirenlerde daha sık tanı aldığı gösterilmişse de aralarında ilişki olmadığını destekler çalışmalar da mevcuttur.¹¹

Metabolik Sendrom ve ilişkili faktörler

Obezite büyüyen bir halk sağlığı sorunudur ve birçok kanserin mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir.²² Obezite, PK mortalitesi ve nüks riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bir meta-analizde, vücut kitle indeksinde (BMI) 5 kg/m²'lik bir artış, PK'ye bağlı ölüm riskini %20 oranında arttırmaktadır. Avrupalı erkekler üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, bel çevresi ile ileri PK riski arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.^{23,24}

Metabolik sendrom bileşenlerinden hipertansiyon ve 102 cm'den büyük bel çevresi tek başlarına yüksek PK görülme oranları ile ilişkilendirilmiştir. Fakat üçten daha fazla metabolik sendrom bileşeni bulunduranlarda PK görülme oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir. 14 Prospektif çalışmayı kapsayan bir meta-analizde total kolesterol, yüksek dansitelilipoprotein (HDL), düşük dansitelilipoprotein (LDL) ile PK arasında ilişki olmadığı bulunmuştur.^{25,26}

Popülasyon düzeyinde metformin kullananların, kullanmayanlara göre daha az PK görülme oranları saptansada²⁷, REDUCE (Reduction by Dutasteride by Prostat Cancer Events) çalışmasında metformin kullanımının PK oranları üzerinde anlamlı etki yaratmadığı; bu sebeple, önleyici olarak kullanılmayacağı ve statinlerin PK'yi önleyici etkisi olmadığı gösterilmiştir.²⁸ Yine, REDUCE çalışmasında obezitenin PK riskini arttırdığı, bu risk artışının yüksek dereceli PK'lerde -düşük dereceli PK'lere göre-daha fazla olduğu saptanmıştır.²⁹

Fiziksel Aktivite

Prospektif kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar, fiziksel aktivite ile ileri ve ölümcül PK riski arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir. PK teşhisi konan erkeklerde fiziksel aktivite, daha iyi sağkalım ve progresyonda azalma ile ilişkilendirilmiştir. PK'li 2705 erkek üzerinde yapılan bir araştırmada, haftada en az 3 saat şiddetli egzersiz yapanların, haftada 1 saatten az şiddetli egzersiz yapanlara kıyasla PK'ye özgü ölüm riskinin %61 daha düşük olduğu saptanmıştır.^{30,31}

Sigara

Sigara içmenin kanserler üzerindeki rolü, halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Sigara içmenin PK'de ölüm riskinin yanı sıra ileri evre hastalık ile ilişkileri gösterilmiştir. PK'li 5366 erkeğin 22 yıl boyunca prospektif olarak izlendiği bir çalışmada aktif sigara içenlerin hiç sigara içmeyenlere göre mortalite oranları %60 daha fazla saptanmıştır.³² Sigara içmenin PK mortalitesini etkileyebileceği bir başka olası mekanizma, tedaviye yanıtı etkilemektir. Radyasyon, androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) ve radikal prostatektomi ile tedavi edilen PK hastalarında sigara içenler arasında sigara içmeyenlere kıyasla daha kötü sonuçlara dair tutarlı bulgular vardır.^{33,34}

Tütün dumanında bulunan karsinojenler yoluyla tümör oluşumu, testosteron seviyelerindeki değişiklikler ve epigenetik ve nikotin kaynaklı etkiler dahil olmak üzere çeşitli potansiyel mekanizmalar önerilmiştir.³⁰

Diyet

Bir hastalık ve beslenme arasındaki ilişki genellikle karmaşık ve yorumlanması zor olmakla birlikte, çeşitli kanser türlerinde diyetlerin bazı bileşenlerinin rolü olduğu ortaya konmuştur. Ölümcül PK riskinin ve yüksek dereceli PK (Gleason 8-10) riskinin günde 3 fincan kahve içen hastalarda daha düşük olduğunu saptayan yayınlar vardır. Bu çalışmalarda kahve-PK ilişkisi, glukoz metabolizması, insülin salgılanması, antioksidasyon ile bağdaştırılmıştır.^{23,35}

Alkol kullanımı ile PK arasındaki ilişkiyi ele alan sınırlı veriler mevcuttur. Ağır alkol tüketiminin meme kanseri, kolon kanseri, özofagus kanseri, gırtlak kanseri, orafaringeal kanser, karaciğer kanseri ve pankreas kanseri gibi birçok kanser ile ilişkisi bilimsel verilerle ortaya konmuştur.^{36,37}

Tablo 1. Çeşitli diyet faktörlerinin prostat kanseri üzerine etkileri tabloda verilmiştir (4).

Süt ürünleri	Süt ürünlerinden yüksek miktarda protein alımı ile PK arasında zayıf ilişki mevcuttur.
Yağ	Uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin alımı ile PK arasında ilişki bulunmamıştır.
Domates (likopen/karotenler)	Çoğunlukla pişmiş domates alımının ve likopenlerin PK'ni azalttığı gösterilmiştir. Fakat, randomize kontrollü çalışmalarda anlamlı sonuç bulunamadı.
Fitoöstrojenler	Bir meta-analizde fitoöstrojen alımının PK riskini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır.
Vitamin D	Hem düşük hem de yüksek D vitamini konsantrasyonlarının yüksek dereceli PK ile ilişkisi gösterilmiştir.
Vitamin E ve Selenyum	Uzun süreli selenyum maruziyetini yansıtan tırnak selenyum düzeyi artışı ile agresif PK arasında doğru orantılı ilişki bulunmuştur; ancak, selenyum ve E vitamini takviyesinin PK ile ilişkisi bulunmamıştır.

Hormonlar ve Hormonal Aktif İlaçlar

5-Alfa-redüktaz İnhibitörleri (5-ARI)

5-alfa-redüktaz tip 2'yi kodlayan gen (SRD5A2) ikinci kromozomda bulunur; prostatta eksprese olur ve testosteron bu enzim tarafından burada geri dönüşümsüz olarak dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Moleküler epidemiyolojik çalışmalarda 5-alfa-redüktaz tip 2'nin, Asyalı erkekler (Çinli ve Japon) gibi küçük PK riski olan popülasyonlarda düşük aktiviteye sahip olduğuna dair ipuçları elde edilmiştir.³⁸

5-ARI'nın PK gelişimini önleme ve geciktirme potansiyeli var gibi görünse de tedaviye bağlı yan etkiler ve yüksek dereceli PK riskinde potansiyel küçük bir artışa neden olduğu akılda tutulmalıdır.^{39,40} Bu nedenle, 5-ARI'ların hiçbirisi Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından kemoprevensiyon için onaylanmamıştır.⁴

Testosteron

Testosteron takviyesi alan hipogonadal erkeklerde PK'de artış izlenmemiştir. Bir analizde, çok düşük konsantrasyonlarda serbest testosteronu (en düşük %10) olan erkeklerin ortalama PK riskinin (OR: 0,77) altında olduğu gösterilmiştir.⁴¹

Wein ve ark. Yaptığı bir çalışmada, yüksek östrojen düzeylerinin prostatta karsinogenezi tetikleyebildiği gösterilmiştir. Yüksek serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in erkeklerde PK ve ileri evre hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Leptin hormonunun PK'de proliferasyona etki ederek VEGF üzerinden patogeneizde rol aldığı gösterilmiştir.¹¹

Diğer Potansiyel Risk Faktörleri

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan erkeklerde, normal popülasyona göre önemli ölçüde daha fazla ISUP 2'den büyük PK riski olduğu saptanmıştır.⁴² Gonore enfeksiyonu artan PK insidansı ile ilişkili saptanmıştır.⁴³ İnsan papilloma virüs (HPV) 16 için pozitif olan erkeklerin PK riskinin arttığı saptanmıştır.⁴⁴

Bir meta-analizde gece vardiyalı çalışmanın PK riskini arttırdığı ve mesleki risk faktörü olabileceği bulunmuştur.⁴⁵ Yine mesleki olarak yüksek doz Kadmiyum (Cd) maruziyeti artmış PK riski ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁶

Ultraviyole radyasyona maruziyet, sünnetli olmak ve daha yüksek boşalma sıklığı (ayda 4-7'ye göre ayda > 21 kez) daha düşük PK riski ile ilişkilendirilmiştir.^{47,48,49} Vazektomi geçirenlerde artmış PK riski gösterilmiştir.⁵⁰

Tablo 2. EAU 2021 Klavuzu Prostat Kanseri Epidemiyoloji ve Etiyoloji için Kanıt Özeti (4)

Kanıt özeti	Kanıt Düzeyi
PK erkeklerde önemli bir sağlık sorunudur ve görülme sıklığı esas olarak yaşa bağlıdır.	3
Genetik faktörler agresif PK ile ilişkilidir.	3
PK insidansı ve prognozu ile çeşitli ekzojen/çevresel faktörler ilişkilendirilmiştir.	3
Selenyum veya E vitamini takviyelerinin PK'yi önlemede yararlı bir etkisi yoktur.	2a
Hipogonadal erkeklerde testosteron takviyeleri PK riskini artırmaz.	2
PK riskini azaltmak için özel olarak önleyici veya diyet önlemleri önerilmemektedir.	1a

Kemoprevensiyon

Anlatıldığı üzere PK oluşumu üzerinde çok çeşitli multifaktöriyel etmenlerin rolü vardır. Kanser ile savaşta en önemli ve birincil basamak korunma, daha kanser ortaya çıkmadan bu multifaktöriyel etmenlerin önüne geçebilmektedir. İdeal bir kanser koruyucu yaklaşım prostat karsinogenezini geciktirmeli, malign hastalık öncesi lezyonların gelişimini engellemeli ve toksik olmayan özelliklerle etkili bir şekilde başarılı primer tedavi uygulananlar için nüks riskini azaltmalıdır.⁵¹

Diğer birçok kanserde kemoprevensiyon çalışmaları olduğu gibi PK'de de kanser oluşumunu engellemek amacıyla yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Sebze ve meyveler, kanserin gelişmesini önleyebilecek çeşitli özelliklere sahip farklı maddeler içeren en iyi bilinen kanser önleyici önlemlerdir. Bu besinler polifenoller, flavonoidler, karotenoidler, vitaminler, mineraller ve diğer fitokimyasallar olarak bilinir. Yüksek düzeyde polifenol ve flavonoid içeren sebze ve meyvelerden tüketmek PK'nin önlenmesine katkı sağlar. Bir erkek sebze ve meyvelerden zengin sağlıklı bir diyetle PK'ye yakalanma riskini %75 oranında azaltabilir.⁵²

Epidemiyolojik çalışmalarda genel olarak elde edilen bilimsel veriler, yüksek sebze ve meyvelerle birlikte yüksek lif, yağsız protein ve düşük yağ tüketiminin genel olarak kansere yakalanma risklerini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.^{53,54} Bununla birlikte, meyve ve sebzelerin içindeki maddelerin dışardan takviye olarak tüketilmesinin kanser risklerini azaltmadığı, aksine zararlı yönlerinin bulunduğu ve yüksek dozlarda toksisite yarattığına dair güçlü bilimsel veriler bulunmaktadır.^{55,56}

Yeşil çayın karsinogenez üzerindeki inhibitör etkisi, yapılan çalışmalarda esas olarak epigallocateşin-3-gallattan (EGCG) oluşan polifenoller olarak adlandırılan aktif bileşiklerine bağlanmıştır.^{57,58} EGCG ile ilgili klinik kanıtların hala az olmasına rağmen; çok sayıda epidemiyolojik çalışma, yeşil çay tüketiminin yüksek ve düzenli olduğu Asya popülasyonlarında, batı ülkelerine göre daha düşük PK insidansı olduğu bilinmektedir.⁵⁹

Curcumin (diferuloylmethane) maddesi genellikle zerdeçal olarak bilinen *Curcumin longa* bitkisinin kökünden elde edilen polifenolik bir bileşiktir. Kurkuminin kemo-önleyici ve terapötik potansiyelini gösteren ve destekleyen kanıtlar mevcuttur. Kurkuminin bilinen kanser karşıtı etkileri; çok sayıda transkripsiyon, büyüme ve inflamatuvar faktörlerini, protein kinaz ve diğer onkojenik molekülleri negatif olarak etkileme olarak sayılabilir. PK de dahil çeşitli kanserlerin oluşmasını, progresyonunu ve metastazları engelleyebileceği gösterilmiştir.^{60,61}

Allisin, dialil sülfür, alilmetildisülfid ve ajoen, sarımsakta bulunan baskın biyoaktif bileşiklerden bazılarıdır. Bu biyoaktif bileşikler, kemo-önleyici ajanlar olarak işlev görür ve hücre büyümesinin inhibisyonu, hücre döngüsün düzenlenmesi, reaktif oksijen türlerinin yok edilmesi, protein ekspresyonunun bozulması ve apoptoz indüksiyonu gibi bir çok etkileri gösterilmiştir.^{62,63} Bir çalışmada 10 g/gün'den fazla sarımsak tüketen erkeklerin, 2,2 g/gün'den az tüketen erkeklere göre PK oluşumu riskinin daha düşük olduğunu bulunmuştur.⁶⁴

Selenyum ve Vitamin E, antioksidan ve antiproliferasyon nedeniyle yüksek dereceli PIN'den PK gelişimini düşük düzeyde de olsa önlediği kanıtlanmıştır.^{11,65}

Her ne kadar kemoprevensiyon için çeşitli çalışmalar ve pozitif yönde veriler olsada EAU Klavuz önerisi olarak PK riskini azaltmak için özel önleyici veya diyet önlemleri önerilmemektedir (kanıt düzeyi:1a).⁴

Tarama

PK için tarama, asemptomatik risk altındaki erkeklerin sistematik muayenesi olarak tanımlanır. Asıl amacı PK'ye bağlı mortaliteyi azaltma ve yaşam yıllarında hayat kalitesine ayarlanmış kazanç ile ifade edilen sürdürülebilir bir hayat kalitesi sağlamaktır. PSA,PK taramasında kullanılan en yaygın belirteçtir. PSA ile PK tanısının artması, klinik önemsiz kanser tanısı konulan hastaların tedavi edilmesinde sağkalım etkisi yokken tedaviye bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu sebepten dolayı PSA taraması günümüzde bile halen tartışılmaya devam edilmektedir.⁶⁶

PSA tarama döneminden önceki 60 yılda, PK ölüm oranları her geçen yıl önceki yıla göre giderek arttı;çünkü, bilimsel ve teknolojik gelişmelere bağlı olarak daha fazla erkek PK'ye bağlı ölecek kadar uzun yaşamaya başladı. Tanı alanların çoğu ise tedavi edilemeyecek evrelerde PK'ye yakalandı.⁶⁷BPH, prostatit ve PK'de PSA düzeylerinin örtüşmesi nedeniyle, PSA'nın PK'nin erken saptanması için kullanılamayacağına inanılıyordu. 1991'de Catalona ve arkadaşları, şüpheli digital rektal muayene bulguları olmayan erkeklerde PSA'nın PK için birinci basamak tarama testi olarak kullanılabileceğini gösterdi.⁶⁸ Daha sonra, PSA testi geniş çapta benimsendi ve önceden saptanamayan PK'lerin saptanmasından dolayı insidans oranlarında ani bir artışa neden oldu. Bu durum, normal digital rektal muayene bulguları olan PK'nin artmasına ve pratikte en yaygın evre haline gelen yeni bir klinik evre sınıflandırmasının (T1c)doğmasına neden oldu.⁶⁹

1994 yılında, önemli bir çalışma, biyopsi için hasta seçiminde 4.0 ng/mL'lik bir PSA eşik değerinin etkili olduğunu göstermiştir.⁷⁰ Çalışmada erkeklerin %85'inde PSA <4.0 ng/mL, kalan %15'lik erkeklerde prostat biyopsisine tabi tutulduğunda çalışmaya alınan erkeklerin %4-5'inde PK tespit edilebileceğini göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bu sınırı kullanarak erken PK tespiti için PSA testini onaylamıştır. Ancak,

sonraki çalışmalar PSA seviyeleri 2.5-4.0 ng/mL aralığında olan klinik anlamlı ve daha çok progresyonsuz sağkalımları olabilen birçok PK'nin, prostat biyopsisi yapılmadığından dolayı atlandığını göstermiştir.^{71,72}

PSA testinin yaygınlaştırılmasına bağlı olarak PK epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. ABD'de, tanı anında metastazlı PK hastalarının %80 oranında azalmasından dolayı^{67,73}, yaşa göre düzeltilmiş PK ölüm oranları, PSA tarama döneminde en az %53 oranında azalmıştır.⁷⁴

PSA tabanlı PK taraması halen tartışmalıdır. PSA taraması ile daha fazla tanı konulduğu bilinen bir gerçek olmakla beraber aşırı tanı ve tedavi konusunda itirazlar çoktur. Özellikle klinik önemsiz kanser tanısı konulan hastaların tedavi edilmesinde sağkalım avantajı olmadığı; ancak, tedaviye bağlı komplikasyon görülme ihtimalleri olduğu görülmektedir. PLCO (Prostat, Akciğer, Kolon, Over kanseri tarama denemesi) ve ERSPC (Avrupa Randomize PK Tarama Çalışması) randomize çalışmalarının 2013'de bildirilen sonuçlarına göre; ERSPC'de tarama ile 16 yıl takip sonrası %21 sağkalım yararı olduğu gösterilmiştir. PLCO'da ise tarama ile 11-14 yıl takip sonrası sağkalım yararı bildirilmesede Gleason skoru 2-6 olanlarda %17'lik bir artışla beraber Gleason skoru 8-10 olanlarda %11'lik bir azalma saptanmıştır.^{75,76}

2017 yılında Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetler Birimi (USOSTF), 55-69 yaş arasındaki erkeklerin PSA tabanlı taramanın yararları ve zararları hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini, bu taramanın küçük bir sağkalım yararı ile ilişkilendirildiğini gösteren güncellenmiş bir bildiri yayınladı. USOSTF bu tavsiyeyi 'D' derecesinden C derecesine yükseltmiştir.^{75,76}

EAU 2021 klavuzlarında PK riski yüksek olan ve yaşam beklentisi performans durumuna göre 15 yıldan fazla olan;

- 50 yaşından büyükler
- 45 yaşından büyük ailede PK öyküsü olanlar
- 45 yaşından büyük Afrika kökenliler
- 40 yaşından büyük BRCA-2 gen mutasyonu taşıyıcısı olanlar

Erkeklerde iyi bir bilgilendirme sonrası PSA testinin yapılması gerektiğini 'güçlü' olarak önermektedir.⁴

Yine EAU 2021 klavuzlarında hastalarda ilk görülen PSA değeri sonrası, 40 yaşında PSA >1 ve 60 yaşında PSA >2 olan erkeklerde 2 yıl sonra PSA bakılarak takip edilmesini, aile öyküsü olmayan ve risksiz hastalarda ise takibi 8 yıla kadar uzatılabileceğini 'zayıf' olarak önermektedir.⁴

Digital rektal muayene muhtemelen deneyimsizlik sebebiyle tek başına <%60 bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle, PK dışlanması amacıyla kullanılmamalıdır.⁷⁸ Erken tanı programı kriterlerine uyan erkeklerde PSA testi ile birlikte yapılmalıdır.⁷⁹

Sonuç

PK tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. PK etiyolojisi multifaktöriyeldir ve etiyolojisinde çeşitli genetik, çevresel etmenler rol almaktadır. Her ne kadar PK'yi engellemek adına çeşitli diyet çalışmaları olsa da günümüz bilimsel veriler ışığında PK riskini azaltmak için özel önleyici önlem bulunmamaktadır. PK riski yüksek olan ve yaşam beklentisi 15 yıldan fazla olan >50 yaş erkekler PSA ile taranmalıdır.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394–424.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015; 137: 1749-1757.
4. Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer – 2020 update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2021. 79: 342.
5. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. 2016. SEER Cancer Statistics Review 1975–2013. National Cancer Institute, Bethesda, MD: (seer.cancer.gov/csr/1975_2013).
6. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies, *Can. J. Urol* 2008; (15): 3866-3871.
7. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. 1991. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63: 963–966
8. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
9. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.
10. Pack RS. Epidemiology of prostate cancer; with emphasis on familial clusters. *Cancer Bull*. 1993;45:384–389.
11. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW et al. Prostate Cancer, Campbell-Walsh Urology, 11th ed. Philadelphia, Elsevier & Saunders, 2015.
12. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: A nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:108-115.
13. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O’Leary E, Garcia J, Knudsen KE, Kelly WK, Gomella LG. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *The Prostate*, 18 Nov 2018, 79(4):333-339
14. Wu I, Modlin CS. Disparities in prostate cancer in African-American men: what primary care physicians can do. *Cleveland Clin J Med*. 2012;79:313-20.

15. Whitmann EJ, Pomerantz M, Chen Y, Chamberlin MM, Furusato B, Gao C. et al. Prostate cancer risk allele specific for African descent associates with pathologic stage at prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jan;19(1):1-8.
16. Mano R, Tamir S, Kedar I, Benjaminov O, Baniel J, Tabachnik T, et al. Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort. *JAMA Oncol*. 2018, 4, 872-874.
17. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(14), 1748.
18. Storebjerg TM, Høyer S, Kirkegaard P, Bro F, Ørntoft TF, Borre M, Sørensen KD. Prevalence of the HOXB13 G84E mutation in Danish men undergoing radical prostatectomy and its correlations with prostate cancer risk and aggressiveness. *BJU Int*. 2016. 118: 646.
19. Cunningham JM, Hebring SJ, McDonnell SK, Cicek MS, Christensen GB, Wang L, et al. Evaluation of genetic variations in the androgen and estrogen metabolic pathways as risk factors for sporadic and familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(5):969–978.
20. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyderet C, al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer* 138 (11): 2579-91, 2016.
21. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4:1–11.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
23. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(4):486-501
24. Pischon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, et al. 2008. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 3252–3261.
25. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:132–9.
26. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME: Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada *BMC Public Health* 2015, 15: 913
27. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014;66:1012–20.

28. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254.
29. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2936-2942.
30. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. 2011. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 29: 726–732.
31. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll PR, Chan JM. 2011. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: Data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Res* 71: 3889–3895.
32. Byrne MM, Davila EP, Zhao W, Parker D, Hooper MW, Caban-Martinez A, et al. 2010. Cancer screening behaviors among smokers and non-smokers. *Cancer Epidemiol* 34: 611–617.
33. Moreira DM, Antonelli JA, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, et al. 2010. Association of cigarette smoking with interval to biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Urology* 76: 1218–1223.
34. Joshi CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC, et al. 2011. Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 103: 835–838.
35. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. 2014. Coffee consumption and risk of nonaggressive, aggressive and fatal prostate cancer—A dose-response meta-analysis. *Ann Oncol* 25: 584–591.
36. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson A.S, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2016 Dec;45:181-188.
37. Wiseman M, Geoffrey C, Butrum R, Martin G, Higginbotham S, Heggie, et al. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. AICR; Washington, DC, USA: 2007.
38. Dušenka R, Tomaškin R, Kliment J, Dobrota D, Dušenková S, Vilčková M, et al. Polymorphism of the SRD5A2 gene and the risk of prostate cancer. *Med Rep. Mol Med Rep*. 2014 Dec;10(6):3151-6.
39. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5-alpha reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/ American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009; 27:1502-16
40. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192.

41. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol*, 2018. 74: 585.
42. Burns JA, Weiner AB, Catalona WJ, Li EV, Schaeffer EM, Hanauer SB, et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 75: 846
43. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao S-C. et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*, 2015. 21: 1902.
44. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*. 2018;23:1–7.
45. Rao D, Yu H, Bai Y, Zheng X, Xie L. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2817–26.
46. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e2708.
47. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 2012. 131: E1015.
48. Pabalan N, Singian E, Jarjanazi H, Paganini-Hill A. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 352.
49. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*, 2016. 70: 97
50. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, Farrell AM, Trost LW, Hamilton RJ, et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2017. 177: 1273
51. Kefah Mokbel, Umar Wazir, Kinan Mokbel. Chemoprevention of Prostate Cancer by Natural Agents: Evidence from Molecular and Epidemiological Studies. *Anticancer Res*. 2019 Oct;39(10):5231-5259.
52. Yedjou C, Tchounwou P, Payton M, Miele L, Fonseca D, Lowe L, Alo R. Assessing the Racial and Ethnic Disparities in Breast Cancer Mortality in the United States. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017;14:486.
53. Soerjomataram I, Oomen D, Lemmens V, Oenema A, Benetou V, Trichopoulou A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables and future cancer incidence in selected European countries. *Eur. J. Cancer*. 2010;46:2563–2580.
54. Turati F, Rossi M, Pelucchi C, Levi F, La Vecchia C. Fruit and vegetables and cancer risk: A review of southern European studies. *Br. J. Nutr*. 2015;113:S102–S110.

55. Martínez ME, Jacobs ET, Baron JA, Marshall JR, Byers T. Dietary supplements and cancer prevention: Balancing potential benefits against proven harms. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012;104:732–739.
56. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Sao Paulo Med. J.* 2015;133:164.
57. Weisburger JH, Chung FL. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food Chem Toxicol* 40(8): 1145-1154, 2002.
58. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: A preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 66(2): 1234-1240, 2006.
59. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 349(4): 366-381, 2003.
60. Teiten M.H, Gaascht F, Eifes S, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr.* 2010;5:61–74.
61. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and *Molecules*. 2015 Feb 5;20(2):2728-69
62. Herman-Antosiewicz A, Kim YA, Kim SH, Xiao D, Singh SV. Diallyl trisulfide-induced G2/M phase cell cycle arrest in DU145 cells is associated with delayed nuclear translocation of cyclin-dependent kinase 1. *Pharm Res.* 2010 Jun;27(6):1072-9.
63. Chandra-Kuntal K, Singh SV. Diallyl trisulfide inhibits activation of signal transducer and activator of transcription 3 in prostate cancer cells in culture and In vivo. *Cancer Prev. Res.* 2010;3:1473–1483.
64. Hsing AW, Chokkalingam AP, Gao YT, Madigan MP, Deng J, Gridley G, Fraumeni JF Jr. Allium vegetables and risk of prostate cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Nov 6;94(21):1648-51.
65. Chhabra G, Singh CK, Ndiaye MA, Fedorowicz S, Molot A, Ahmad N. Prostate Cancer chemoprevention by natural agents: Clinical evidence and potential implications. *Cancer Lett* 2018;422:9-18.
66. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*, 2013. 51: 295.
67. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7–30.
68. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156–1161.

60. Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML, Zincke H, Wilson TM, et al. Clinical Stage B0 or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993;41(1):3–8.
70. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994;152(6 Pt 1):2037–2042.
71. Zhu H, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/mL associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. *Urology*. 2005;66(3):547–551.
72. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239–2246.
73. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1992;42(1):19–38.
74. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1732–1736.
75. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2018. 319: 1901.
76. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int*, 2019. 123: 854.
77. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. *JAMA*, 2017. 317: 1949.
78. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. 16: 149.
79. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 2006. 175: 902.

Bölüm 2

Prostat Kanserinde Tarama: Avantajları, Dezavantajları

Cüneyt Özden, Halil Demirçakan, Arslan Ardıçoğlu

Giriş

Kanserden korunma primer, sekonder ve tersiyer korunma başlıklarını içerir. Tarama, sekonder korunma kapsamındadır. Bir tarama programının uygulanabilmesi için gereken temel prensipler 1968’de Wilson & Jungner tarafından 10 madde ile tanımlanmıştır. Herhangi bir tarama şekli, hastalığa özgü mortaliteyi ve genel mortaliteyi azaltmayı ve bir kişinin gelecekteki yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlar. Prostat spesifik antijeninin (PSA) prostat kanserinde bir serum belirteci olarak kullanılabileceği Stamey ve arkadaşlarının çalışması ile gündeme gelmiştir. PSA ile prostat kanseri taraması, prostat kanserinin erken, müdahale edilebilir bir aşamada, küratif tedaviye uygun bir zamanda tespit edilmesini ve mortalitesinde azalmayı amaçlar. PSA taraması ve gereksiz biyopsilerden kaynaklanan stresin yanı sıra, yeni tanı konmuş erkeklerde tedavi seçenekleri arasında karar verme sürecinde hastaların önemli psikolojik sıkıntılar yaşayabileceği bildirilmiştir. Prostat biyopsisinin olası komplikasyonları da gözönünde bulundurulmalıdır. Tarama ile aşırı tanı ve aşırı tedavi kavramları gündeme gelmiştir. Aşırı tanı yavaş seyirli hastalığın aşırı tedavisine yol açabilir ve uygulanan tedavi hastalarda fayda sağlamayacağı gibi ciddi yan etki riski nedeniyle hem finansal hem de yaşam kalitesiyle ilgili önemli sıkıntılara neden olabilir.

Kanser Taraması Niçin Yapılır

Uzun dönem kanser kontrol stratejisinde korunma maliyet bakımından en etkili yoldur. Kanserden korunma 3 başlık altında değerlendirilir. Primer korunma çevresel karsinojenlerden uzak durulması ve bazı aşılama yöntemlerini kapsar. Sekonder korunmada asemptomatik hastaların erken teşhisi amaç edinilir ve risk altında olan grupların taranması yapılır. Tersiyer korunmada ise kanser gelişimini ve ilerlemesini önleyen ilaçlar yer alır.^{1,2} Hastalıkların özellikle kanserin taranması modern tıbbın bir parçası haline gelmiştir. Meme, serviks ve kolorektal kanser taraması bazı ülkelerde normal bir uygulamadır ve gelecekte diğer ülkelerde de muhtemelen rutin hale gelecektir. Prostat, cilt (melanom) ve akciğer kanseri taraması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.^{3,4} Taramanın amacı, hastalığı semptom vermediği evrede tanıyıp erken tedavi ile doğal seyrini değiştirerek mortalite oranlarını azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Tarama toplu tarama (tüm popülasyonun büyük ölçekli taranması), seçici tarama (yüksek riskli popülasyonların taranması) ve fırsatçı tarama (örneğin tıbbi konsültasyonun bir parçası olarak) şeklinde üç yöntemden biri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Tanı testleri semptomların varlığında hastalığı tanımlamaya çalıştığı için taramadan farklıdır, tarama ise semptomsuz bireylere sunulur. Kanser taraması yapılan herhangi bir popülasyonda dört temel hasta grubu vardır: Birinci grupta yaşamları boyunca kanser semptomları geliştirmeyecek olan kanser teşhisi konanlar (aşırı teşhis), ikinci grupta semptomlara ve/veya daha agresif iyileştirici tedavi ihtiyacına yol açabilecek erken bir aşamada kanser teşhisi konanlar, üçüncü grupta tedavi edilebilir bir aşamada kanser teşhisi

konan ve aksi takdirde tanı anında metastatik hastalığa ilerlemiş olabilecek agresif hastalığı olanlar ve dördüncü grupta kanser teşhisi konulduğunda küratif tedavi için çok geç kalmış olan hastalar yer alır. İdeal olarak, tarama dördüncü gruptaki (tedavi edilemeyen) hasta sayısını azaltmalı, ikinci ve üçüncü gruptaki hasta sayısını artırmalıdır. Kanser taraması yaparak kanser ölümlerini azaltmak için fırsat penceresi ikinci ve üçüncü gruptadır.⁵

Tarama testleri muhtemelen hastalığı olan kişileri, muhtemelen olmayanlardan ayırır. Bir tarama testinin teşhis amaçlı olması amaçlanmamıştır. Pozitif veya şüpheli bulguları olan kişiler teşhis ve gerekli tedavi için hekimlerine yönlendirilmelidir. Bir tarama programının uygulamaya konulabilmesi için ispatlanmış belirgin faydalarının ortaya konulması gereklidir.

Bu amaçla bir tarama programının uygulanabilmesi için gereken temel prensipler 1968’de Wilson & Jungner tarafından tanımlanmıştır. Wilson & Jungner’in tarama ile ilişkili ilkeleri aşağıda yer alan 10 maddeyi içermektedir.⁶

1. Hastalığın önemli bir sağlık problemi olması gerekir.
2. Tanı ve tedavi için yeterli yöntemlerin olması gerekir.
3. Tanı konan hastalardan kimin tedavi edileceği, kime tedaviye gerek duyulmadığı bilinmelidir.
4. Hastalığın latent veya erken semptomatik evresi olması gerekir.
5. Tarama için kullanılacak testler etkin olmalıdır.
6. Testler toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
7. Hastalığın doğal seyri yeterince anlaşılmalıdır.
8. Lokalize hastalığı olanlarda etkin bir tedavi yöntemi olması gerekir.
9. Taramanın maliyeti kabul edilir olmalıdır.
10. Vaka bulma “bir kereye mahsus” bir proje değil, bir süreç olmalıdır.

Prostat Kanseri Tarama

Prostat kanseri, 1984’ten beri Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) erkeklerde en sık görülen deri dışı malignite olmuştur ve tüm kanserlerin %19’unu oluşturmaktadır. Bugün yaşayan erkekler arasında yaklaşık her 8 kişiden 1’ine (%12,9) prostat kanseri teşhisi konacağı ve 40 kişiden 1’inin (%2,5) bu hastalıktan öleceği tahmin edilmektedir.⁷ PSA’nın prostat kanserinde bir serum belirteci olarak kullanılabileceği Stamey ve arkadaşlarının çalışması ile gündeme gelmiştir. Serum PSA’nın 2.5 ila 100 ng/mL arasındaki düzeyinin prostat kanserinin evresi ve tümör hacmi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır.⁸ 1991 Yılında Catalona ve arkadaşları, PSA testinin transrektal ultrasonografi (TRUS) veya parmakla rektal muayene (PRM) ile karşılaştırıldığında daha fazla lokalize prostat kanserini tanımlayabildiği gözlemlerine dayanarak bir tarama aracı olarak PSA kullanılmasını önermişlerdir.⁹ Gözlemleri ABD’de ürologlar tarafından büyük bir coşkuyla karşılanmış ve bu hastalığın görülme sıklığında çarpıcı bir artışa yol açmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. FoodandDrug Administration-FDA) tarafından 1994 yılında PSA’yıhastalığın erken teşhisi için onaylamıştır.¹⁰

Prostat Kanserinde Taramanın Avantajları

Prostat Kanserinde Taramanın İnsidans ve Mortalite Üzerine Olumlu Etkisi

PSA'nın bir tarama testi olarak kullanılması, dünya çapında prostat kanserinin insidansı ve potansiyel olarak mortalitesi üzerinde en büyük etkiye sahiptir. PSA testinin kullanıma sunulmasından bu yana ABD'de prostat kanseri için yaşam boyu risk %7,8'den %12,9'a neredeyse iki katına çıktı ve bu hastalıktan ölme riski %3'ten %2,5'e düştü.⁷ 1989 ve 2003 yılları arasında, Hollanda'da yaşa göre standardize edilmiş prostat kanseri insidansı %48.4 arttı (100.000 erkek başına 93,2 vaka insidansına ulaştı). 2001'den 2003'e kadar olan oranlara göre, bugün doğan ABD'li erkeklerin %17,1'ine yaşamları boyunca herhangi bir zamanda prostat kanseri teşhisi konacaktır.⁷ Şu anda sadece Avrupa'da her yıl bildirilen 225.000 yeni vaka ile en sık teşhis edilen deri dışı kanserdir.¹¹

PSA taramasının prostat kanseri mortalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için 4 büyük randomize çalışma yapılmıştır. İsveç-Göteborg çalışmasında popülasyon bazlı tarama yapılmış, 1994 yılında 20.000 genç erkek (50-64 yaş arası) randomize olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada prostat biyopsi endikasyonu için düşük PSA eşik değeri (2.5 ng/ml üstü) kullanılmıştır. Kontaminasyon (kontrol grubunda PSA bakılmış hasta) oranı çok az olan bu çalışmanın, 14 yıl takip sonuçları 2010 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada tarama ile tanı anında ileri evre hastalıkta %41 azalma, prostat kanseri mortalitesinde %44 azalma, 1 hastanın kanserden ölümünü engellemek için 293 hastanın taranması ve 12 hastaya tanı konması gerektiği tespit edilmiştir.¹²

Diğer bir çalışma Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından yürütülen Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over (PLCO) kanser tarama çalışmasıdır. 1993-2001 Yılları arasında ABD'de ortak bir protokol izleyen 10 merkez çalışmaya katılmıştır. 55-74 Yaşları arası toplam 76.693 erkek çalışmaya dahil edilmiş ve 6 yıl boyunca yıllık PSA testi ve PRM uygulanmıştır. PSA>4 ng/ml veya anormal PRM bulguları olan hastalara biyopsi yapılmıştır. Hastaların 7-13 yıl süre ile takipleri sonucu prostat kanseri ile ilişkili mortalitede fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın en önemli limitasyonu kontrol grubunun 1 yıl içinde %40'ına, 6 yıl içinde %60'ına PSA bakılmış olması ve çalışma öncesi hastaların %44'ünün PSA'sının biliniyor olmasıdır. Bu nedenle çalışmada kontaminasyon oranı yüksek ve neredeyse %90 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, yüksek PSA düzeyine sahip olduğu bilinen bazı erkeklerin prostat biyopsisi için sevk edilmediği tespit edilmiştir.^{13,14}

Avrupa Randomize Prostat Kanseri Taraması çalışmasına (European randomized study of screening for prostate cancer-ERSPC) ise Avrupa'da 7 merkez katılmıştır. Bu merkezlerde kullanılan çalışma tasarımları, kontrol popülasyonları, tarama testi eşikleri, tarama aralıkları ve hasta girişi için yaş aralıkları farklılıklar göstermiştir. 55-69 yaşları arasındaki toplam 162.243 erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Kontaminasyon oranı %20 olan bu çalışmada 9 yıllık takip sonrası tarama grubunda prostat kanseri mortalitesinde %20 azalma saptanırken 1 prostat kanserine bağlı ölümü engellemek için 1410 hastanın taranması ve 48 hastaya tanı konması gerektiği tespit edilmiştir. Bu durum tarama ile ilgili aşırı tanı ve aşırı tedavi endişelerinin oluşmasına neden olmuştur.¹⁵ 11 yıl sonra tarama grubunda prostat kanseri mortalitesinde %21 azalma, 1 prostat kanserine bağlı ölümü engellemek için 1055 hastanın taranması ve 37 hastaya tanı konması gerektiği¹⁶, 13 yıl sonra tarama grubunda prostat kanseri mortalitesinde %29 azalma, 1 prostat kanserine bağlı ölümü engellemek için 781 hastanın taranması ve 27 hastaya tanı konması gerektiği¹⁷ ve 16 yıl sonra ise tarama grubunda

1 prostat kanserine bağlı ölümü engellemek için 570 hastanın taranması ve 18 hastaya tanı konması gerektiği bildirilmiştir.¹⁸ ERSPC çalışmasında takip süresince 1 prostat kanserine bağlı ölümü engellemek için taranması ve tanı konması gereken hasta sayıları Tablo1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: ERSPC çalışmasında 1 prostat kanserine bağlı ölümü engellemek için taranması ve tanı konması gereken hasta sayıları

Takip süresi (yıl)	Taranması gereken hasta sayısı	Tanı konması gereken hasta sayısı
9	1410	48
11	1055	35
13	781	27
16	570	18

En büyük PSA tabanlı tarama çalışması olan PSA testi Küme (CAP) randomize çalışmasının, 2018 yılında sonuçları rapor edilmiştir. Birleşik Krallık’ta 2001-2009 yılları arasında ikamet eden 50-69 yaşları arasındaki 419.582 erkeğin dahil edildiği çalışmada tek bir PSA değerinin mortaliteye etkisi değerlendirilmiştir. Ortalama 10 yıllık takip sonrası tarama ile kontrol grubu arasında mortalite bakımından fark olmadığı tespit edilmiştir. CAP çalışması, PSA taramasının birkaç ek Gleason skor 3+4 kanseri tanımlayabildiği; ancak, yüksek dereceli prostat kanserlerinin (Gleason skor ≥ 8) insidansının her iki grupta da benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya dayanarak tarama ile tanımlanan kanserlerin çoğunun düşük dereceli kanserler olduğu, yüksek dereceli kanserlerin tarama ile minimum düzeyde tespit edildiğini söyleyebiliriz.¹⁹

2008’de Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), 75 yaş ve altı erkeklerde taramanın yarar ve zarar dengesini değerlendirmek için kanıtların yetersiz olduğuna, 75 yaş ve üzeri erkekler için taramanın önerilmediğine karar verdi. USPSTF 2011’de prostat kanseri taramasına karşı 2012’de tamamlanan “D” dereceli (zararların faydalardan daha ağır bastığı sonucuna varan) bir taslak öneri yayınladı.²⁰ USPSTF’nin 2008 ve 2012 yılında yayımlanan tavsiyelerinin ardından, ABD’de PSA testi kullanımı %25-30 oranında düştü, genel prostat kanseri insidansı önemli ölçüde azaldı, birçok hastada prostat kanserinin erken tanısı engellendi ve ≥ 75 yaşındaki erkekler arasında metastaz ile başvuran erkeklerin oranında ve mutlak sayısında önemli bir artış oldu.^{21,22}

ABD’de NCI, PLCO ve ERSPC çalışmalarındaki sıkıntıların USPSTF tarafından yanlış yorumlandığını ve bir matematiksel modelleme ile (Ulusal kanser enstitüsü kanser müdahale ve gözetim modelleme ağı-Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network of the National Cancer Institute-CISNET) bu çalışmaların yeniden değerlendirildiğinde prostat kanseri mortalitesinde ERSPC’de %25-31 ve PLCO’da %27-32 azalma olduğu tespit edilmiştir.²³ Bunun üzerine, 2017’de USPSTF 55 ila 69 yaş arasındaki erkekler için PSA

tabanlı prostat kanseri taraması için “C” dereceli revize edilmiş -2018’de sonuçlandırılan- bir tavsiye yayınladı. 55 ila 69 Yaş arasındaki erkekler için ortak karar verme önerildi ve 70 yaş ve üzeri erkekler için tarama önerilmedi.²⁴

Prostat kanserinde taramanın tanı yaşı ve evresi üzerine olumlu etkisi

Prostat kanseri 50 yaşın altındaki erkeklerde nadiren teşhis edilir ve tüm vakaların sadece %2’sini oluşturur.²⁵ Bu durum ilk tarama yaşı ile yüksek oranda ilişkilidir.²⁶ PSA döneminden önce, medyan tanı yaşı 70 idi, son on yılda 67’ye düştü ve vakaların %63’ü 65 yaşından sonra tanı almıştır.²⁷ Göreceli insidans oranı, 1986’ya göre 2005’te 80 yaş ve üzeri erkeklerde 0.56, 70 ila 79 yaşlarında 1.09, 60 ila 69 yaşlarında 1.91, 50 ila 59 yaşlarında 3.64 ve 50 yaşından küçük erkeklerde 7.23 idi.²⁸ Bu hal, PSA’nın kullanıma girmesinden sonra teşhiste giderek daha genç bir popülasyona doğru kaymayı yansıtmaktadır. PSA testinin kullanıma sunulmasından bu yana, yeni teşhis edilen erkeklerin %81’inde lokalize hastalık bulunurken, metastatik hastalık insidansı %75 oranında azalmıştır.²⁹ Palpe edilemeyen kanserler (klinik evre T1c) artık yeni teşhis edilen hastalıkların %60-75’ini oluşturmaktadır.³⁰

Prostat Kanserinde Taramanın Dezavantajları

1a.Prostat kanserinde taramanın olumsuz psikolojik etkisi

Prostat kanseri taramasının psikolojik etkisi dikkate alınmalı ve potansiyel bir zarar olarak görülmelidir. Hasta prostat biyopsisi ve tedavi seçenekleri arasında karar verme sürecinde önemli psikolojik sıkıntılar yaşayabilir. PSA taraması ve gereksiz biyopsilerden kaynaklanan stresin yanı sıra, yeni tanı konmuş erkeklerde tek başına prostat kanseri teşhisinin ciddi psikolojik stresi tetikleyerek intihar ve kardiyovasküler olayların oranını artırdığı gösterilmiştir.³¹ Erkekler aktif tedaviler yerine aktif sürveyansı seçseler bile anksiyete devam edebilir. Bu durum yaşamları boyunca asla tedaviye ihtiyaç duymayacak olan erkeklerde müdahaleyi tetikleyebilmektedir.³²

1b.Prostat biyopsisi ile ilişkili komplikasyonlar

Transrektal veya transperineal prostat biyopsisinin hematüri, hematokezya, hematospermi, dizüri, retansiyon, ağrı ve enfeksiyon riskleri vardır.³³ Hematüri ve hematospermi en sık gözlenen yan etkilerdir. Biyopsi sonrası hematospermi hastaların %10 ila %70’inde görülürken, hematüri %14 ila %50’sinde görülür.³⁴ Kanama komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatış riski düşük iken florokinolon direncine bağlı enfeksiyon komplikasyonları ve hastane yatış riski giderek artmaktadır.³⁵ Herhangi bir nedenle biyopsi sonrası 30 günlük hastaneye yatış riskinin yaklaşık %4 olduğu tahmin edilmektedir ve bunların dörtte üçü enfeksiyonlar ile ilişkilidir.³⁶ Rutin gaita kültürü kullanımı ve duyarlılığa göre uyarlanmış antibiyotik profilaksisi enfeksiyon oranlarını azaltmak için bir yaklaşım olabilir.³⁷ Biyopsi sürecinin doğasında bulunan zararlar, USPSTF’nin prostat kanseri taramasına karşı tavsiyesi için bir gerekçe olarak kullanılmıştır. Prostat biyopsileri de bazı aktif sürveyans programlarının önemli bir parçası olduğundan, bu riskleri anlamak ve bunları hastalara iletmek sadece prostat kanseri taraması için bilgilendirilmiş onamin değil, aynı zamanda tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinin de ayrılmaz bir parçasıdır.

1c.Prostat kanserinde taramanın aşırı tanı ve aşırı tedavi riski (Overdiagnosis/Overtreatment)

Aşırı tanı (Overdiagnosis) semptomlara veya ölüme neden olmayacak olan ve genellikle bir tarama testiyle teşhis edilen kanserleri tanımlar. Hasta kanserin ilerlememesi ya da ilerleme hızının çok yavaş olması nedeniyle daha hastalık semptomları veya belirtileri ortaya çıkmadan başka nedenlerle kaybedilir. Bu ikinci neden üç faktörü birleştirir: büyüme hızı, tanı anındaki kanser hacmi ve hastanın komorbiditesi ve birbiriyle yarışan mortalite riskleri. Sınırlı bir yaşam beklentisi olan bir hastada, hızlı büyüme hızına sahip küçük bir kansere aşırı tanı konulabilir.³⁸ Kanser ilerlemesi heterojendir. Bazı gerçek histolojik kanserler hiçbir zaman büyümeyecek veya spontan olarak regrese olacaklardır.³⁹ Bu tümörlerin çoğu otopsi tümörlerinin, yani yaşam boyunca semptomatik hale gelmemiş tümörlerin histolojik özelliklerine sahiptir. Bu kanserler “yavaş seyirli veya klinik olarak önemsiz kanserler” olarak adlandırılırlar. Epstein tanımının yaygın olarak bilindiği otopsi çalışmalarının özelliklerine dayalı olarak klinik olarak önemsiz tümörlerin çeşitli tanımları tasarlanmıştır.⁴⁰ Buradaki en önemli sorun kanser teşhisinin aşırı tanı olduğunu güvenle belirlemenin zor olabilmesidir. Aşırı tanının kanıtı, tedavi edilmeyen bir hastanın başka sebeplerden ölmesidir. Bu sonucun kesinliği olmadığında, ortak bir yanıt tüm bu tür hastaları tedavi etmektir. Aşırı tanının en önemli sıkıntısı ise yavaş seyirli hastalığın aşırı tedavisine (Overtreatment) yol açmasıdır. Bu aşırı tedavi hastalarda fayda sağlamayacağı gibi ciddi yan etki riski nedeniyle hem finansal hem de yaşam kalitesiyle ilgili önemli sıkıntılara neden olabilir.³⁸

Prostat kanseri taramasında aşırı tanı ilişkili faktörlerden en önemlisi mikrofokal prostat kanseri prevalansının yüksek olmasıdır. Sakr ve arkadaşları travmadan ölen 525 erkeğin otopsi çalışmasında 30’lu yaşlarındaki erkeklerin %30’unda prostat kanseri olduğunu, yaşla birlikte bu oranın lineer olarak arttığını, herhangi bir yaşta prostat kanserine yakalanma olasılığının ırktan bağımsız olarak yüzde olarak hastanın yaşına eş değer olduğunu tespit ettiler (Örnek: 80 yaşındakilerin %80’i gibi).⁴¹ Prostat kanseri taramasında aşırı tanı ilişkili diğer faktörler ise serum PSA eşik değerinin düşürülmesi ve biyopsiye alınan kor sayısının artırılmasıdır.^{5,42} Modelleme çalışmalarında PSA ile saptanan prostat kanserinin aşırı tanı olma riskinin yaklaşık %67 olduğu öne sürmüştür.⁴³ ERSPC’den elde edilen veriler üzerinde bir matematiksel modelin (Miscan modeli) uygulanması, 55-67 yaşındaki erkekler için bir yıllık tarama programında teşhis edilen vakaların %56’sının aşırı tanı oluşturacağını göstermiştir.⁴⁴ Popülasyon çalışmalarında kanser aşırı tanısı kanıtı nispeten açıktır. Aşırı tanı durumunda, mortalite sabit kalır. Tarama ile mortalite oranlarında azalma sağlanması erken teşhisin yadsınamaz bir faydası olduğunu göstermektedir. Bunun için birçok hastanın aşırı tedavisi ise önemli bir sorundur. Prostat kanseri tedavisinin yaşam kalitesi üzerine olan etkileri göz önüne alındığında, bu aşırı tedavi sorunu büyük bir endişe kaynağıdır.³⁸

Aşırı tanı zararlı olması muhtemel olmayan tümörlerin invaziv tedavisi ile sonuçlandığında özellikle zararlı görünmektedir ki buna aşırı tedavi denir. Ne yazık ki, bilinmeyen sayıda biyolojik olarak daha agresif kanserler, uygun evrelere sahip daha fazla sayıda saptanabilir tümör arasında saklanabilir. Agresif tümörlerin bir kısmı biyopside yüksek gleason skoru gibi olumsuz histolojik kriterler ile teşhis edilebilse de, prostat kanserlerinin heterojenliği ve biyopsi örneklemesindeki temsili nedeniyle bu özelliklerden bazıları gözden kaçabilir. Bu dünyanın çeşitli bölgelerinde uygulanan aşırı tedavi oranını haklı çıkarabilir.⁵ Aşırı tanının klinik tanımı esasen tümörün düşük riskli klinik veya patolojik özellikleriyle ilişkilidir. Dolayısıyla bu tanım, düşük riskli tümörleri aşırı teşhis edilmiş olarak kabul eder.⁴⁵ Çok sayıda büyük gözlemsel çalışma düşük riskli prostat kanseri için insidans ve tedavi

modellerindeki eğilimleri bildirerek, bu anlamda aşırı tanı ve aşırı tedaviyi nicelendirmeye çalışmıştır. ABD’de CaPSURE veri tabanında, Cooperberg ve arkadaşları düşük riskli hastalık oranında %29.8’den (1989–1992) %32.6’ya (1993– 1995) ve %45.3’e (1999–2001) bir artış bildirmiştir.⁴⁶ Dall’era ve arkadaşları 1995’ten 2007’ye kadar CaPSURE’de prostat kanseri tanısı konan erkekleri incelediler ve klinik olarak önemsiz hastalık (PSA <10 ng/ml, klinik evre T1 veya T2a, Gleasonpaterni 4/5 ve <%33 pozitif biyopsiler olarak tanımlanmıştır) oranını %41 olarak tespit ettiler. Bu oranın yüksek öğrenim ve özel sigortaya sahip genç erkeklerde (bu popülasyonun taramadan geçme olasılığının daha yüksek olduğunu gösterir) önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve çoğu erkeğe aktif tedavi uygulandığını rapor ettiler.⁴⁷ Daskivich ve arkadaşları düşük riskli prostat kanseri ve önemli komorbiditesi (Charlson skoru >3) olan ABD gazi popülasyonunun %54’ünün aktif tedavi gördüğünü bildirdiler. Kronolojik yaşın düşük riskli hastalık için aktif tedavi kararında komorbiditeden daha güçlü bir belirleyici olduğunu tespit ettiler.⁴⁸ 2000’den 2002’ye kadar Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) verilerini kullanan Miller ve arkadaşları düşük riskli prostat kanserli erkeklerin %55’inin aktif tedavi gördüğünü ve genç erkekler arasında bu tedavinin daha olası olduğunu bildirdiler.⁴⁹ SEER verilerini (2004–2006) kullanan başka bir çalışmada, Shao ve arkadaşları PSA <4 ng/ml’de prostat kanseri tanısı konan erkeklerin %54’ünün düşük riskli hastalığa sahip olduğunu ve %75’ine radikal prostatektomi veya radyasyon tedavisi uygulandığını tespit ettiler.⁵⁰

Prostat kanseri tedavisi cerrahi, eksternal radyoterapi, brakiterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), bekle-gör tedavisi, aktif izlem, kemoterapi, kriyocerrahi, hormonal tedavi veya kombinasyonları içerebilir. Organa sınırlı prostat kanseri için en sık uygulanan tedaviler radikal prostatektomi, eksternal radyoterapisi ve brakiterapidir. Radikal prostatektomi ile ciddi veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar nadir olmakla birlikte, en büyük endişe kaynağı olan yan etkiler, ürinerin kontinans ve erektil disfonksiyona neden olan üriner sfinkter ve erektil sinirlerin hasar görmesidir. Radikal prostatektomiden sonra total inkontinans nadirdir; ancak, önemli sayıda erkek stres tip üriner inkontinans yaşar.⁵ Lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan ve 2 yıl boyunca takip edilen 1.291 erkekte oluşan popülasyona dayalı bir çalışmada ameliyattan sonraki 24. ayda hastaların %1.6’sında üriner inkontinans ve %60’ında erektil disfonksiyon rapor edildi.⁵¹ Eksternal radyoterapi ile ilişkili komplikasyonlar ise erkeklerin %5’inde mesane irritasyonu ve %40-50’sinde erektil disfonksiyonu içerir.⁵² Cerrahiden farklı olarak bu komplikasyonlar zamanla artma eğilimindedir. Radyasyon proktitinin rapor edilen insidansı, kullanılan tanıma, kaynak dozuna ve radyoterapi tekniğine bağlı olarak %2 ila %39 arasında değişmektedir.⁵

Geleceğin en büyük zorluklarından biri tarama ile tespit edilen prostat kanserli hastaların hangilerinin tedavi edilmesi gerektiğini ve hangilerinin aktif izlem yaklaşımı ile yönetilebileceğini belirlemektir. Aktif izlem prostat kanseri taramasında sıklıkla tespit edilen düşük riskli prostat kanseri olarak adlandırılan düşük hacimli, düşük evreli ve dereceli prostat kanseri olan hastaların belli aralıklarla PSA ölçümleri, PRM ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilerek hastalığın ilerlemesi tespit edildiğinde küratif amaçlı aktif tedavi yapılması şansının korunması yaklaşımıdır.^{5,55}

Prostat kanserinde taramanın dezavantajını nasıl azaltabiliriz?

Taramanın dezavantajını azaltmak için taramaya başlama yaşı, tarama aralığı ve taramanın sonlandırma zamanı için kılavuz önerilerine uyulması önemlidir.

Amerikan üroloji kılavuzu prostat kanseri tarama önerileri⁵⁶;

1. 40 yaşın altındaki erkeklerde PSA taraması yapılması önerilmemektedir. Bu yaş grubunda, klinik olarak saptanabilir prostat kanseri prevalansı düşüktür, taramanın yararını gösteren hiçbir kanıt yoktur (Öneri: Kanıt Gücü Derece C).

2. Ortalama risk altındaki 40 ila 54 yaş arasındaki erkeklerde rutin tarama önerilmemektedir. Yüksek risk altındaki 55 yaşından küçük erkekler için prostat kanseri taramasına ilişkin kararlar bireyselleştirilmelidir (Öneri: Kanıt Gücü Derece C). Daha yüksek risk altında olanlar; Afro-Amerikan ırkından erkekler, ailesinde birden fazla nesile yayılan, birden fazla birinci derece akrabayı etkileyen ve daha genç yaşlarda gelişen metastatik veya mortal adenokarsinom (örneğin prostat adenokarsinomu, erkek ve kadın meme adenokarsinomu, over adenokarsinomu veya pankreas adenokarsinomu) öyküsü olan erkeklerdir.

3. Taramanın en büyük faydasının 55-69 yaş arası erkeklerde olduğu görülmektedir. 55 ila 69 yaş arasındaki erkekler PSA taramasına girme kararını, taramanın metastatik prostat kanseri oranını azaltmanın ve prostat kanseri ölümünü önlemenin yararlarının, tarama ve tedaviyle ilişkili bilinen potansiyel zararlarının değerlendirip vermesi gerekir (Öneri: Kanıt Gücü Derece B). Prostat kanseri olasılığı daha yüksek olan ve/veya agresif fenotipe sahip erkekleri belirlemek için PSA testinin ardından birden fazla yaklaşım (örn. idrar ve serum biyobelirteçleri, görüntüleme, risk hesaplayıcıları) mevcuttur. Bu tür araçların kullanımı, prostat biyopsisi kararlarını belirlemek için şüpheli PSA düzeyi olan erkeklerde düşünülebilir.

4. Taramanın zararlarını azaltmak için, ortak karar alma sürecine katılan ve tarama kararı alan erkeklerde yıllık tarama yerine iki yıl veya daha uzun rutin bir tarama aralığı tercih edilebilir. Yıllık tarama ile karşılaştırıldığında, iki yıllık tarama aralıklarının faydaların çoğunu koruması ve aşırı tanı ve yanlış pozitifleri azaltması beklenmektedir. Ek olarak, yeniden tarama aralıkları bir temel PSA düzeyi ile kişiselleştirilebilir (Öneri: Kanıt Gücü Derece C).

5. 70 yaş üstü erkeklerde veya 10 ila 15 yıldan daha az yaşam beklentisi olan herhangi bir erkekte rutin PSA taraması önermemektedir. 70 yaş üstü ve sağlıklı mükemmel olan bazı erkekler prostat kanseri taramasından fayda görebilir.

Avrupa üroloji kılavuzunun prostat kanseri taraması önerileri⁵⁷;

1. Erkekleri potansiyel riskler ve faydalar konusunda bilgilendirip danışmanlık yapmadan PSA testine maruz bırakmayın (Güçlü derecede öneri).

2. Bilgilendirilmiş ve en az 10 ila 15 yıllık bir yaşam beklentisi olan bir erkeğe erken teşhis için kişiselleştirilmiş, riske uyarlanmış bir strateji sunun (Zayıf derecede öneri).

3. Prostat kanserine sahip olma riski yüksek olan (50 yaşından büyük erkekler, 45 yaşından büyük ve ailede prostat kanseri öyküsü olan erkekler, 45 yaşından büyük ve Afrika kökenli erkekler, 40 yaşından büyük ve BRCA2 mutasyonları taşıyan erkekler) iyi bilgilendirilmiş erkeklere erken PSA testi sunun (Güçlü derecede öneri).

4. Başlangıçta risk altında olanlar için 2 yıllık takip aralıkları ile ilk PSA düzeyine dayalı olarak (40 yaşında PSA düzeyi >1 ng/mL olan erkekler, 60 yaşında PSA düzeyi >2 ng/mL olan erkekler) riske uyarlanmış bir strateji sunun. Riskli olmayanlarda takibi 8 yıla erteleyin (Zayıf derecede öneri).

5. Yaşam beklentisi ve performans durumuna göre prostat kanserinin erken teşhisini durdurun; Yaşam beklentisi <15 yıl olan erkeklerin fayda görmesi olası değildir (Güçlü derecede öneri).

Sonuç

PSA'nın bir tarama testi olarak kullanılması, dünya çapında prostat kanserinin insidansı ve potansiyel olarak mortalitesi üzerinde en büyük etkiye sahiptir. Taramayla birlikte prostat kanserinin erken teşhisiyle tanı anında ileri evre hastalıkta ve prostat kanseri mortalitesinde azalma gözlenmiştir. Taramayla ortaya çıkan aşırı tanı ve aşırı tedavi kavramları, yaşam kalitesi üzerine olan etkileri göz önüne alındığında bazı endişeleri de beraberinde getirmiştir. Aşırı tanıyla yavaş seyirli veya klinik olarak önemsiz kanserlerin tespiti ve bu yavaş seyirli hastalığın aşırı tedavisi ciddi yan etki riski, finansal ve yaşam kalitesindeki olumsuz sonuçları nedeniyle önemli sıkıntılara yol açmaktadır.

Sonuç olarak taramanın avantaj ve dezavantajları olduğu bilinmeli, dezavantajların en aza indirilmesi için Amerikan Üroloji Kılavuzu ve Avrupa üroloji kılavuzu önerilerine -taramaya başlama yaşı, tarama aralığı ve taramanın sonlandırma zamanı... gibi- uyularak prostat kanseri taraması yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Turgay A, Sarı D, Türkistanlı Ç. Knowledge, attitudes, risk factors, and early detection of cancer relevant to the schoolteachers in İzmir, Turkey. *Preventive Medicine* 2005;40(6): 636-41.
2. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L et al; European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Trial; International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer*. 2002 Jan 10;97(2):237-44. doi: 10.1002/ijc.1588.
3. Lowe JB, Ball J, Lynch BM, Baldwin L, Janda M, Stanton WR et al. Acceptability and feasibility of a community-based screening programme for melanoma in Australia. *Health Promot Int*. 2004 Dec;19(4):437-44. doi: 10.1093/heapro/dah405.
4. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS (2006). Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 355(17):1763–1771
5. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol*. 2007 Mar;25(1):3-9. doi: 10.1007/s00345-007-0145-z.
6. Sturdy S, Miller F, Hogarth S, Armstrong N, Chakraborty P, Cressman C et al. Half a Century of Wilson & Jungner: Reflections on the Governance of Population Screening. *Wellcome Open Res*. 2020 Aug 17;5:158. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16057.2. PMID: 32923689; PMCID: PMC7468564.
7. Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition, Editor-In-Chief Alan W. Partin, editors; Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer, Andrew J. Stephenson, Robert Abouassaly, Eric A. Klein, pages 15707-15716.
8. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909-16. doi: 10.1056/NEJM198710083171501.
9. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1156-61. doi: 10.1056/NEJM199104253241702.
10. Kouriefs C, Sahoyl M, Grange P, Muir G. Prostate specific antigen through the years. *Arch Ital Urol Androl*. 2009 Dec;81(4):195-8. PMID: 20608139.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74. PMID: 15761078.
12. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P et al, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):725-32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7.

13.Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310-9. doi: 10.1056/NEJMoa0810696. Epub 2009 Mar 18. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Apr 23;360(17):1797. PMID: 19297565; PMCID: PMC2944770.

14.Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 18;104(2):125-32. doi: 10.1093/jnci/djr500. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22228146; PMCID: PMC3260132.

15.Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19297566.

16.Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981-90. doi: 10.1056/NEJMoa1113135. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2137. PMID: 22417251; PMCID: PMC6027585.

17.Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V et al; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25108889; PMCID: PMC4427906.

18.Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V et al; ERSPC investigators. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):43-51. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824296; PMCID: PMC7513694.

19.Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI et al; CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):883-895. doi: 10.1001/jama.2018.0154. PMID: 29509864; PMCID: PMC5885905.

20.Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1914-1931. doi: 10.1001/jama.2018.3712. PMID: 29801018.

21.Gulati R, Cheng HH, Lange PH, Nelson PS, Etzioni R. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Feb;26(2):222-227. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0434. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27742670; PMCID: PMC5296376.

22.Mühlberger N, Boskovic K, Krahn MD, Bremner KE, Oberaigner W, Klocker H et al. Benefits and harms of prostate cancer screening - predictions of the ONCOTYROL prostate cancer outcome and policy model. *BMC Public Health*. 2017 Jun 26;17(1):596. doi: 10.1186/s12889-017-4439-9. PMID: 28651567; PMCID: PMC5485506.

23. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):449-455. doi: 10.7326/M16-2586. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28869989; PMCID: PMC5734053.

24. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1901-1913. doi: 10.1001/jama.2018.3710. Erratum in: *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2443. PMID: 29801017.

25. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. *Am J Clin Oncol*. 2008 Aug;31(4):375-8. doi: 10.1097/COC.0b013e3181637384. PMID: 18845997.

26. Godtman RA, Carlsson S, Holmberg E, Stranne J, Hugosson J. The Effect of Start and Stop Age at Screening on the Risk of Being Diagnosed with Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1390-1396. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.062. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26678954; PMCID: PMC4948858.

27. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.

28. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Oct 7;101(19):1325-9. doi: 10.1093/jnci/djp278. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19720969; PMCID: PMC2758309.

29. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1427-30. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64231-9. PMID: 9302136.

30. Gallina A, Chun FK, Suardi N, Eastham JA, Perrotte P, Graefen M et al. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Jun;101(12):1513-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07519.x. Epub 2008 Apr 16. PMID: 18422773.

31. Fang F, Keating NL, Mucci LA, Adami HO, Stampfer MJ, Valdimarsdóttir U, Fall K. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):307-14. doi: 10.1093/jnci/djp537. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20124521.

32. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol*. 2010 May;183(5):1786-91. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.099. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20299064.

33. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol*. 2004 Apr;171(4):1478-80; discussion 1480-1. doi: 10.1097/01.ju.0000116449.01186.f7. PMID: 15017202.
34. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2115-20. doi: 10.1097/00005392-199812010-00045. PMID: 9817335.
35. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1830-4. doi: 10.1016/j.juro.2011.06.057. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21944136.
36. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1110-4. doi: 10.1016/j.eururo.2011.12.058. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22244150.
37. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol*. 2012 Apr;187(4):1275-9. doi: 10.1016/j.juro.2011.11.115. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22341272.
38. Klotz L. Cancer overdiagnosis and overtreatment. *Curr Opin Urol*. 2012 May;22(3):203-9. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835259aa. PMID: 22472510.
39. Mooi WJ, Peeper DS. Oncogene-induced cell senescence--halting on the road to cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):1037-46. doi: 10.1056/NEJMra062285. PMID: 16957149.
40. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74. PMID: 7506797.
41. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 1996;30(2):138-44. doi: 10.1159/000474163. PMID: 8875194.
42. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Aug 3;97(15):1132-7. doi: 10.1093/jnci/dji205. PMID: 16077071.
43. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 18;95(12):868-78. doi: 10.1093/jnci/95.12.868. PMID: 12813170.
44. Draisma G, Postma R, Schröder FH, van der Kwast TH, de Koning HJ. Gleason score, age and screening: modeling dedifferentiation in prostate cancer. *Int J Cancer*. 2006 Nov 15;119(10):2366-71. doi: 10.1002/ijc.22158. PMID: 16858675.

- 45.Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1046-55. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.062. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24439788; PMCID: PMC4113338.
- 46.Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J ClinOncol*. 2004 Jun 1;22(11):2141-9. doi: 10.1200/JCO.2004.10.062. PMID: 15169800; PMCID: PMC2997214.
- 47.Dall'era MA, Hosang N, Konety B, Cowan JE, Carroll PR. Sociodemographic predictors of prostate cancer risk category at diagnosis: unique patterns of significant and insignificant disease. *J Urol*. 2009 Apr;181(4):1622-7; discussion 1627. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.123. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19230923.
- 48.Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L, Labo J, Palvolgyi R, Dash A et al. Overtreatment of men with low-risk prostate cancer and significant comorbidity. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2058-66. doi: 10.1002/cncr.25751. Epub 2010 Nov 29. PMID: 21523717.
- 49.Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Aug 16;98(16):1134-41. doi: 10.1093/jnci/djj308. PMID: 16912266.
- 50.Shao YH, Albertsen PC, Roberts CB, Lin Y, Mehta AR, Stein MN et al. Risk profiles and treatment patterns among men diagnosed as having prostate cancer and a prostate-specific antigen level below 4.0 ng/ml. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1256-61. doi: 10.1001/archinternmed.2010.221. PMID: 20660846; PMCID: PMC3651841.
- 51.Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 2000 Jan 19;283(3):354-60. doi: 10.1001/jama.283.3.354. PMID: 10647798.
- 52.Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J ClinOncol*. 2001 May 1;19(9):2517-26. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2517. PMID: 11331331.
- 53.Kleinberg L, Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Arterbery VE, Fuks Z et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 1994 Mar 1;28(4):985-90. doi: 10.1016/0360-3016(94)90119-8. PMID: 8138452.
- 54.Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer*. 2000 Nov 15;89(10):2085-91. doi: 10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2085::aid-cncr8>3.0.co;2-q. PMID: 11066049.
- 55.Klotz LH. Active surveillance for good risk prostate cancer: rationale, method, and results. *Can J Urol*. 2005 Jun;12 Suppl 2:21-4. PMID: 16018828.
- 56.H. Ballentine Carter, Peter C. Albertsen, Michael J. Barry, Ruth Etzioni, Stephen J. Freedland, Kirsten Lynn Greene et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline, American Urological Association Education and Research, 2018.

57.N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), M. De Santis, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots. D. Tilki, T. Wiegel Guidelines Associates: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, A. Farolfi, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, E. Linares Espinós, L. Moris, P-P.M. Willemse EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2022.

Bölüm 3

Prostat Kanserinin Genetiği: Moleküler Biyolojik Gelişmelerin Üroloji Pratiğine Entegrasyonu

Taha Bahsi, Çağrı Doğan

Prostat Kanseri Genetiği

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen 2. kanser olup kanser nedeni ölümünde de ilk sıralarda yer almaktadır¹. PK için başlıca risk faktörleri yaş, çevresel etkenler ve genetik yapıdır². Ek olarak düşük hayat standartlarının, afrika kökenli amerikalı olmak, askenazi yahudisi olmakta PK riskini artırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar ve monozygotik iz çalışmaları pozitif aile öyküsünün PK riskini ciddi oranda artırdığını ve prostat kanserinin kalıtım faktörlerinin en etkin olduğu kanser olduğunu göstermektedir^{1,3,4}. Yapılan çalışmalarda erkek kardeşinde ya da babasında PK tanısı olan bireylerde PK riski 2-4 kat artmaktadır⁵. Bunun dışında yüksek sayıda katılımcı (4932 kişi katılımlı) ile yapılan ve 11 yıl süren Avrupa Randomize Prostat Kanseri Taraması programının sonucuna göre aile öyküsü pozitifliği anlamlı bir şekilde PK insidansını artırmaktadır⁶. Pozitif aile öyküsünün ve kalıtlemla geçiş oranının yüksek olmasına rağmen prostat kanseri hastalarının sadece %15'i hereditör prostat kanseridir⁷. Hereditör prostat kanseri hastaları ve spontan prostat kanseri (SPK) hastalarının klinik bulgularını ve sağ kalım oranlarını kıyaslayan birçok çalışma yapılmış olup bunların sonucunda HPK hastalarından hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıktığı, agresif seyirli olduğu, lokal ileri evre olduğu ve nükslerin daha sık olduğu gösterilmiştir^{7,8}. Buna karşın aynı çalışmalarda iki grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.⁹⁻¹¹.

Hereditör Prostat Kanserinde Germline Mutasyonların Rolü:

Kalıtsal Prostat Kanseri denilince bireyin PK'li ≥ 3 birinci derece akrabadan olması, 3 kuşaktan her birinde PK'li hasta olması veya 55 yaşından önce tanı konmuş 2 PK tanılı akrabası olduğu anlaşılmaktadır¹. Prostat kanseri hastaların sadece %15 i germline mutasyon taşıyor olsa da hastalığın agresif seyretmesi ve daha erken yaşlarda ortaya çıkması nedeniyle HPK klinisyenler açısından önem arz etmektedir. HPK'ne yol açan genlerin büyük bir kısmı hala gizemini korumakta olup bilinen mutasyonları hastalığın evresi ile doğru orantılı iken hastalık başlangıç yaşı ile ters orantılıdır. Öyle ki, lokal/erken evre PK vakalarında germline mutasyon sıklığı %5-10 iken ileri evre/metastatik PK hastalarında bu oran %12-17'dir.¹²⁻¹⁴. Ek olarak 55 yaşından önce PK tanısı alan hastalarda prostat kanseri için yüksek risk oluşturan genetik mutasyon saptama oranı %43 iken bu oran 85 yaş üstü tanı alanlarda bu oran %9 inmektedir¹⁵. Birçok onkogen veya tümör baskılayıcı gen HPK etiolojisinde yer alsa da diğer genlere göre daha sık gözlenmeleri ve taşıyıcılarda kanser gelişme oranını çokça artırmaları nedeniyle DNA tamir genleri HPK için özel bir yere sahiptir; bu nedenle de, HPK paneligenlerinin DNA tamir proteinlerini (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*), DNA yanlışleşleşme proteinlerini (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) ve diğer önemli genleri *HOXB13*, *BRP1*, *NSB1* içermesi önerilmektedir^{16,17}.

BRCA1- BRCA 2 geni:

Nükleer DNA bütünlüğü ve genom diziliminin korunması hücre için hayati öneme sahiptir bu nedenle de insan genomunda DNA tamiri ile görevli birçok gen ve gen kompleksi mevcuttur. Bu genlerden belki de en önemlisi çift dal kırığı tamir genleridir (BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D). Çünkü, DNA yapısında meydana gelen çift dal kırıkları en kısa sürede onarılmaz ise kırıklar nedeniyle meydana gelen yapışkan uçlar genomda rastgele birleşmelere, büyük genomik materyal kaybına ve hücre için hayati öneme sahip genlerde işlev kaybı gibi daha birçok hücre için ölümcül olabilecek sonuçlara yol açabilmektedir. Çift dal kırığının tamirinde görev alan en önemli genler BRCA1 ve BRCA2 genidir. Bu genlerde meydana gelen işlev kaybettirici mutasyonlar, başta herediter meme over kanseri sendromu (HMOKS) olmak üzere birçok kanserin (prostat, uterus, mesane, pankreas vs)etiyojisinde rol almaktadır¹⁸. Toplumda BRCA1-2 genlerinin patolojik mutasyonlarının sıklığı %0.2-0.3 olmasına karşın,HPK hastalarında bu oran sırasıyla %1 ve %3'dir. Ayrıca, bu germline BRCA1-2 geni mutasyonu taşıyan erkeklerde PK riski 3-7 kat artmaktadır.¹⁹. Klinikte ise germline BRCA-2 geni mutasyonu taşıyan erkeklerde hastalığın diğer hastalara göre dahaerken başlangıçlı ve agresif seyirli olduğu gözlenmiştir¹⁷. Tüm bu olumsuzluklara rağmen, BRCA 2 geninde germline patolojik mutasyonu olan hastaların tüm prostat kanseri hastaları arasında PARP inhibitörlerine en iyi yanıtı veren hastalar olduğu belirtilmektedir^{20,21}.

HOXB13 (Homeobox related transcription factor 13) Geni:

HOXB13 geni prostat hücrelerinin farklılaşması, büyümesi ve tümör baskılanmasında kritik rol oynayan bir gen olup bu gendeki işlev kaybettirici mutasyonlar prostat kanseri gelişiminde kritik rol oynamaktadır²². HOXB13 geni mutasyonları PK hastalarının %0.7-1.4'ünde gözlenirken, bu oran erken yaşta PK tanısı alan hastalarda %6 ya çıkmaktadır²³. Kuzey Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda bu gendeki G84E mutasyonunun aile öyküsü pozitif olan genç erkek hastalarda diğer tüm gruplara göre daha sık rastlandığını göstermiştir^{24,25}

MMR Genleri:

MMR genleri (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) hücre genetik materyalinin devamlılığı için kritik öneme sahip genlerdir. DNA eşlenmesi sırasında meydana gelen yanlış eşleşmiş nükleotitler bu genler veya bu genlerin oluşturduğu enzim komplekslerince düzeltilir. Bu genlerin mutasyonları direkt olarak kansere yol açmasa da nükleer DNA'da patolojik mutasyon birikimine yol açar. Biriken mutasyonlar ise onkogen aktivasyonuna veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonuna yol açmaktadır. Onkolojide bu genlerin germline mutasyonları Lynch sendromu ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle kolon kanserlerinde sıklıkla gözlenmektedir. Buna karşın, ekstra kolonik kanserlerde (gastrik, iskelet sistemi, pankreas, beyin, üroepitelyal ve prostat) bu mutasyonları nadiren gözlenmekte ve taşıyıcı erkeklerde HPK riski yaklaşık %4 olarak saptanmıştır^{23,26}. Sıklığı az olsa bile klinik olarak erken başlangıç ve agresif tipte kansere yol açmaları ve anti PD-1 ajanlara yanıtlarının iyi olması nedeniyle PK tedavisi öncesinde risk grubunda incelenmesi önem arz etmektedir²⁷.

RNase L Geni/HPIC1 (Hereditary prostate cancer gene 1):

RNase-Lgenin kodladığı protein interferon uyarısı ile indüklenen bir tür endonükleaz olup hücre içi degradasyon, apoptoz ve hücre proliferasyonunda rol almaktadır. bu fonksiyonları sayesinde tümör gelişimini negatif yönde etkilemektedir²⁸⁻³⁰. Bu genin mutasyonlarının inflamasyon yanıtında bozulmalara yol açarak kansere yol açtığı düşünülmektedir³.

ATM (Ataxia - telangiectasia mutated) Geni:

ATM geni hücre siklusü, apoptozis ve DNA çift zincir kırığı onarımında kritik rol almaktadır. Bu gende meydana gelen somatik ve germline mutasyonlar meme, over, pankreas, mide, prostat ve GİS kanserlerine yol açmaktadır. Ayrıca, bu genin homozigot germline mutasyonların örodejenerasyon, nöropati, telenjektazi ve kanserlere yol açan Ataksi-Telenjektazi Sendromu ile ilişkilidir³¹. Taşıyıcı erkeklerde artan PK riskine (%6) ek olarak hastaların tedavi yanıtlarının az olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur^{15,32}.

CHEK2 Geni:

CHEK2 geni bir tümör baskılayıcı gen olup 22 kromozomun uzun kolu üzerinde lokalizedir. Bu genin germline mutasyonları HMOKS ve Li-Fraumeni sendromu 2 ile ilişkilendirilmektedir. Bunun yanında CHEK2 geni mutasyonları HPK riskini yaklaşık %3 artırmaktadır¹⁵. Ayrıca, CHEK2 geni mutasyonları özellikle Nordik ülkelerde metastatik PK hastalarının yaklaşık %4'ünde gözlenmektedir³³.

PALB2 Geni:

PALB2 geni BRCA1-2 genlerinin oluşturduğu çift dal kırığı tamir kompleksinde kritik rol üstlenmektedir. Bu geningermiline mutasyonlarında HMOKS riski artmaktadır ek olarak PK hastalarının %0.5'in de PALB2 geninde patolojik mutasyon saptanmaktadır^{12,34}. BRCA1-2 geni mutant hastalarda olduğu gibi PALB2 mutant hastaların tedavilerinde de PARP inhibitörlerinin fayda sağlayacağına dair çalışmalar literatürde mevcuttur^{35,36}.

BRIP1 ve NBS1 Genleri:

BRIP1 geni DNA çift dal kırığı tamirinde BRCA1 geni ile beraber çalışan helikaz enzimi kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyonlar HMOKS hastalarının küçük bir yüzdesinde gözlenmekte olup HPK için de orta seviyede risk artırıcı faktördür. NBS1 genide çift dal kırığı tamirinde görev alan kompleksin bir parçası olup germline mutasyonlarında 60 yaş hastalarda HPK riskini 3 kat artırmaktadır^{37,38}.

HPK etiyojisinde rol alan genleri ve bu genlerin hastalık üzerine etkilerini özetlersek;

- HOXB13 geninin mutasyonlarının (özellikle G84E mutasyonu) erken yaş kanser ve agresif PK kanseri riskini artırdığı

- BRCA-2 geni germline mutasyonlarının sıklıkla çerçeve kayması şeklinde olduğu (%64) ve mutasyonlarının artmış yüksek grade hastalık riski, metastatik hormon dirençli prostat kanseri gelişimi ve azalmış sağkalıma neden olduğu ve mutasyon pozitif hastaların PARP inhibitörlerinden en iyi cevabı aldıkları;
- BRCA-1 geni germline mutasyonlarının erken yaş HPK riskini ciddi oranda artırdığı ve hastaların PARP inhibitörlerinden yarar gördüğü;
- CHEK2 geni germline mutasyonlarının metastatik PK riskini artırdığı;
- ATM geninin hormon dirençli prostat kanserine ve artmış HPK riskine neden olduğu;
- MMR genlerinin mutasyonlarının PK risk artışına ve erken başlangıçlı kansere neden olduğu;
- PALB2 geni mutasyonlarının artmış PK riskine ve özellikle metastatik kanser gelişimine neden olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 1: Herediter Prostat Kanseri Hastalarında Sıklıkla Gözlenen Genler

Gen Adı	İlişkili Olduğu Diğer Kanserler
BRCA-1	Meme, Over, Pankreas,
BRCA-2	Meme, Over, Pankreas
MLH1	Kolorektal, Endometrium, Over, Mesane, Pankreas, Üriner Sistem,
MSH2	Kolorektal, Endometrium, Over, Mesane, Pankreas, Üriner Sistem,
MSH6	Kolorektal, Endometrium, Over, Mesane, Pankreas, Üriner Sistem,
PMS2	Kolorektal, Endometrium, Over, Mesane, Pankreas, Üriner Sistem,
HOXB13	-
CHEK2	Meme, Over, Tiroid, Kolon
BRIP1	Meme, Over
ATM	Meme, Over, Pankreas, Kolorektal, Mide
PALB2	Meme, Over, Pankreas
RAD51C	Meme, Over
RAD51D	Meme, Over

Kimlere Herediter Kanser Paneli Yapılmalı

Genetik mirasın prostat kanseri üzerindeki etkileri açıkça ortaya konulmuş olsa da klinisyenler açısından hala net olmayan ve her geçen gün bilimsel veriler ile düzenlenip gelişen bir süreç vardır ki, oda hangi hasta grubunun hangi genler açısından taranması gerektiğidir. Bu konunun netlik kazanabilmesi adına birçok kuruluş ve bilimsel çevre yayınlar ve rehberler ortaya koymakta ve klinikte bu rehberler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu rehberlerden en köklü ve kapsamlı olanı **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** olup kliniklerde sıklıkla başvurulmaktadır.

NCCN Prostat Kanseri Rehberi

NCCN rehberi klinikte en sık başvuru rehberi olup, bu rehberin oluşmasında birçok farklı bildiri ve yayına (Philadelphia Prostat Kanseri Uzlaşma Konferansı 2019, Avrupa İleri Prostat Kanseri Uzlaşması, Amerikan Üroloji Derneği/Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği/Ürolojik Onkoloji Derneği Kılavuzu, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği Politika Bildirimi Güncelleme ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji ve Ulusal Genetik Danışmanları Derneği Uygulama Kılavuzu) başvurulmuştur.

Prostat kanseri tanısı olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden birini taşıyan bireyde;

- Yüksek/Çok yüksek riskli lokal kanser prostat kanserli bireyler veya metastatik prostat kanserli bireyler

Prostat kanseri tanısı olan ve/veya olmayan ve aşağıdaki kriterlerden birisine uyan birey;

- Ashkenazi Yahudisi soyundan gelmek
- Yakın ailede DNA çift zincir tamir genlerinde veya Lynch Sendrom genlerinden birinde patolojik mutasyon olan birey
- Pozitif aile öyküsü
 - Prostat kanseri açısından kötü aile öyküsü olması (Erkek kardeş ya da baba ya da birden fazla aile üyesinde <60 yaş prostat kanseri (düşük risk ve evre olmayan) öyküsü olması veya ailede prostat kanserinden ölen birey olması)
 - Aynı soy tarafında ≥ 3 bireyde 50 yaşından önce meme, safra kanalı, pankreas, kolorektal, gastrik, endometrium, over, böbrek melanoma, küçük kemik tümörleri, üroepitelyal, prostat (düşük risk ve evre olmayan)

NCCN rehberinin germline BRCA genleri bakılmasını önerdiği kişiler:

- Prostat kanserli hastalar
- Gleason skoru ≥ 7 olan ve 50 yaşının altında olmak kaydıyla en az bir birinci derece akrabasında meme, over, pankreas, metastatik prostat kanseri öyküsü olanlar
- Ashkenazi Yahudisi soyundan gelmek

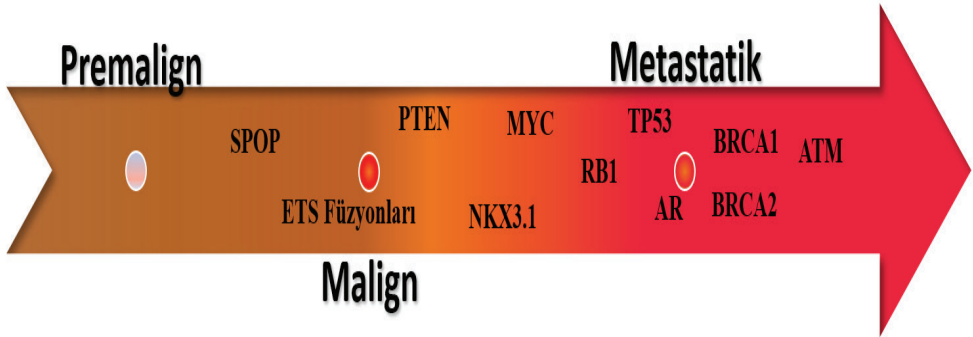
Ayrıca, NCCN rehberi BRCA genlerinden birinin patolojik varyantını taşıyanlara 40 yaşından itibaren prostat kanseri taramasını önermektedir.

NCCN kriterlerini karşılayan hastalara yapılacak olan herediter kanser panellerinin içeriği klinikler arasında farklılık gösterebilse de; yine, NCCN önerilerine göre paneller en az BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve HOXB13 genlerini içermelidir.

Spontan Prostat Kanserleri ve Gözlenen Genetik Değişiklikler:

Sağlıklı bir hücrenin kanser hücresine dönüşmesinde rol alan genler genellikle hücrenin nekroz/apoptoz, hücreler arası haberleşme ve hücre proliferasyonundan sorumlu genleridir. Bu genler kanserleşme sürecine katkıları bakımından 2 ana başlıkta toplanabilirler. Bunlardan birincisi onkogenler ve diğeri tümör baskılayıcı genlerdir. Onkogenler genellikle hücre çoğalma ve farklılaşmasında görev alan genler olup bu genlerin işlevselliğinin artması kansere yol açarken tümör baskılayıcı genler normal hücrelerin çoğalmasını yavaşlatan genler olup bu genlerin işlev kaybetmesi kansere yol açmaktadır. Onkogenlerin aktivasyonu nokta mutasyonları, gen amplifikasyonu veya gen füzyonuna yol açan yapısal değişimler yoluyla meydana gelmektedir. Tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybetmesi ise nokta mutasyonları, genomda meydana gelen delesyonlar ve delesyonun eşlik ettiği yeniden düzenlenmeler ile olmaktadır.

Prostat kanseri gelişimi süreci dinamik, karmaşık ve heterojen bir süreçtir. Bu süreçte bazı genler sürecin ilk başından beri gözlenirken, diğer genler zamanla sürece eklenmektedir(**şekil-1**). Birçok çalışmada tekrarlı olarak gözlenen ve diğerlerine göre daha sık saptanan genler ön plan çıkmaktadır.



Şekil 1: Prostat Kanseri Gelişim Süreci³⁹

NKX3.1 Geni:

NKX3.1 geni normal prostat hücrelerinde yüksek seviyelerde sentezlenmekte olup androjen uyarıları ile ekspresyonu artmaktadır. Prostata spesifik olan bu genin tümör baskılayıcı özelliği olduğu düşünülmektedir ve bunu destekler şekilde bu gendeki patolojik delesyonlar PK hastalarında tespit edilme oranı kanser evresi ilerledikçe %22'den %77'ye çıkmaktadır.^{40,41}

PTEN Geni:

PTEN geni hücre sinyal iletiminde önemli bir yol olan PI3K-AKT yolağının bilinen en önemli inhibitörü olup hücre içi sinyal düzenlenmesinde ve tümör baskılanmasında rol almaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda 10q23 bölgesi delesyonlarının meme, beyin ve prostat kanseri hastalarındaki sıklığı göze çarpmış olup sonraki çalışmalarda bu PTEN geninin bu bölgede lokalize olduğu ortaya konulmuştur⁴². Ayrıca, kanser evresi ilerledikçe görülme sıklığının artması da bu genin kanserleşme sürecine olan katkısını ispatlamaktadır^{43,44}.

ETS Gen Ailesi Füzyonları:

ETS gen ailesi 27 genden oluşan geniş bir aile olup bu genlerin mutasyonları PK hastalarında ilk ve en sık gösterilen füzyon genleri olmuşlardır. Bu genlerden EGR, ETV1 ve ETV4 genlerinin sıklığı diğerlerine göre bariz fazladır^{45,46}. ETS genleri sıklıkla 5' upstream bölgesinden TMPRSS2 geni ile füzyon oluşturmaktadır. En sık gözlenen füzyon ise TMPRSS2-ERG genleri arasındaki füzyon olup bu durum TMPRSS2 geninin androjenlere duyarlı olmasına yol açarak prostat hücrelerinin kanserleşme sürecini başlatmaktadır^{45,46}. Ayrıca SLC45A3, HERPUD1, NDRG1 genleri ile ETS genleri arasında meydana gelen füzyonlar PK gelişimde rol almaktadır⁴⁷. Yapılan son çalışmalarda RAF kinazların çeşitli füzyonlarının (SLC45A3-BRAF, ESRP1-RAF1, RAF1-ESRP) prostat kanserine yol açtığı gösterilse de bu füzyonlar hastaların sadece %1'i civarında gözlemlenmektedir^{47,48}.

MYC Geni:

c-MYC geni protein sentezi, hücre siklusu ve metabolizmasında önemli rolleri olan bir onkogendir. Bu genin amplifikasyonları birçok kanser türünde gözlenmekte olup prostat kanserinde evre ilerledikçe daha sık olarak gözlenen değişimlerden biridir (%27-70)⁴⁹. Ayrıca, lokal tümörler ile kıyaslandığı zaman kastrasyon dirençli prostat kanserlerinde daha sık gözlenmesi kanserleşme sürece olan katkısını göstermektedir⁵⁰.

TP53 ve RB1 Geni:

Hücre siklusu ve apoptozis sürecinde kilit rollere sahip olan TP53 ve RB1 genlerinin ürünleri hücre içi düzenlenim için elzemdir. Bu genlerde meydana gelen germline mutasyonlarında sırasıyla Li-Fraumeni Sendromu ve çocukluk çağı kanserlerinden olan Retinablastoma'ya yol açarken somatik mutasyonları birçok kanserin ileri evrelerinde gözlenmektedir. İleri evre prostat kanseri hastalarında yapılan genetik testlerde TP53 ve RB1 genleri sırasıyla %40-53 ve %30-60 olarak gözlenmiştir⁵¹⁻⁵⁴.

AR Geni:

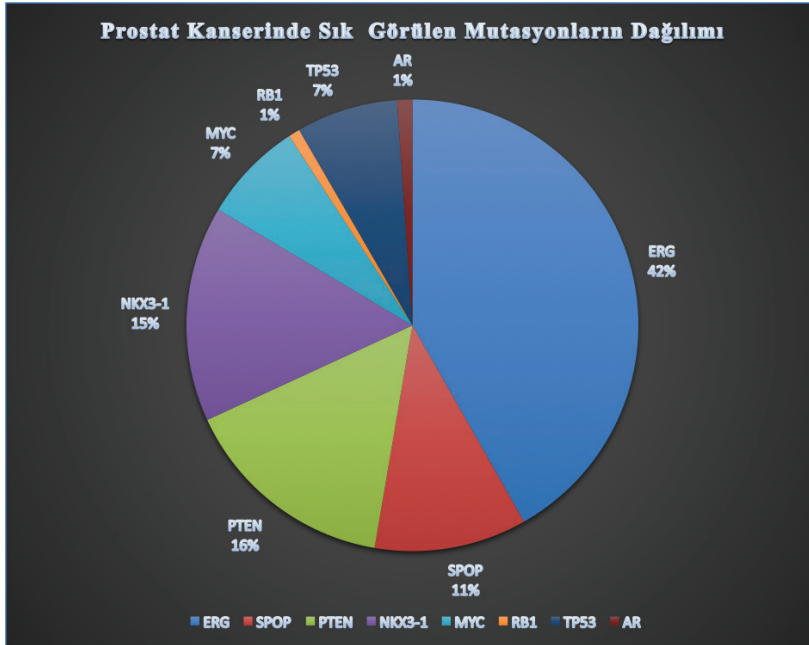
AR genindeki mutasyonlar çeşitli mekanizmalar ile tümörogenz ise yol açar (1-AR geninin fazla ifade edilmesi, 2- ligand bağlayıcı kısım mutasyonu nedenli reseptörün fazla çalışması, 3- AR geni ürünlerinin post translasyonel modifikasyonları sonucunda androjenlere fazla duyarlı olması, 4- alternatif splicing sonucunda sürekli aktif olan AR reseptör varyantlarının üretilmesi tüm bu süreçler hücrede persiste büyüme sinyalleri oluşumuna yol açmakta ve aynı zamanda hormon duyarlı kanserin hormon dirençli olmasında katkı sağlamaktadır^{39,55}.

FOXA1 Geni:

Prostat dokusunun gelişmesinde önemli rolleri olan FOXA1 geni AR geninin düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu genin mutasyonları AR geninin amplifikasyonunu artırarak prostat kanserine neden olmaktadır. FOXA1 geni patojenik mutasyonları daha çok lokal ileri evre ve metastatik PK vakalarında gözlenmektedir^{56,57}.

SPOP Geni:

SPOP geni mutasyonları metastatik hormon dirençli prostat kanseri hastalarında en sık nokta mutasyonu (hastaların %10'unda) gözlenen gendir^{54,55,58}. SPOP geni CUL3 E3 ubiquitinligaz enzim kompleksinin substrat tanıma komponentini kodlamaktadır ve PK'inde gözlenen mutasyonlar bu kompleksin ilgili substratlarını tanıyamamasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda prostat hücrelerinde PI3 K/mTOR ve AR sinyal yollarının aktivasyonunu artırarak prostat kanseri gelişmesine yol açar. SPOP mutant PK hastaların PSA seviyeleri diğer hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir ve aynı zamanda bu hastaların AR hedefleyen ilaçlara verdikleri yanıt diğer hastalara kıyasla çok daha iyidir^{55,59}



Şekil 2: Prostat Kanserinde Sık Görülen Mutasyonların Dağılımı ⁵⁵

Kaynaklar:

1. Ni Raghallaigh, H. & Eeles, R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Fam Cancer***21**, 101-114 (2022).
2. Giri, V.N. & Beebe-Dimmer, J.L. Familial prostate cancer. *Semin Oncol***43**, 560-565 (2016).
3. Johnson, J.R., Woods-Burnham, L., Hooker, S.E., Jr., Batai, K. & Kittles, R.A. Genetic Contributions to Prostate Cancer Disparities in Men of West African Descent. *Front Oncol***11**, 770500 (2021).
4. Goldgar, D.E., Easton, D.F., Cannon-Albright, L.A. & Skolnick, M.H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst***86**, 1600-1608 (1994).

5. Barber, L., *et al.* Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res***24**, 5910-5917 (2018).
6. Randazzo, M., *et al.* A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int***117**, 576-583 (2016).
7. Vietri, M.T., *et al.* Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci***22**(2021).
8. Thalgott, M., *et al.* Men with family history of prostate cancer have a higher risk of disease recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol***36**, 177-185 (2018).
9. Ang, M., Borg, M., O'Callaghan, M.E. & South Australian Prostate Cancer Clinical Outcomes, C. Survival outcomes in men with a positive family history of prostate cancer: a registry based study. *BMC Cancer***20**, 894 (2020).
10. Bova, G.S., *et al.* Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol***160**, 660-663 (1998).
11. Elshafei, A., *et al.* Does positive family history of prostate cancer increase the risk of prostate cancer on initial prostate biopsy? *Urology***81**, 826-830 (2013).
12. Nicolosi, P., *et al.* Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol***5**, 523-528 (2019).
13. Carlo, M.I., *et al.* Evolving Intersection Between Inherited Cancer Genetics and Therapeutic Clinical Trials in Prostate Cancer: A White Paper From the Germline Genetics Working Group of the Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. *JCO Precis Oncol***2018**(2018).
14. Berchuck, J.E., *et al.* Impact of Pathogenic Germline DNA Damage Repair alterations on Response to Intense Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy in High-risk Localized Prostate Cancer. *Eur Urol***80**, 295-303 (2021).
15. Heidegger, I., *et al.* Hereditary prostate cancer - Primetime for genetic testing? *Cancer Treat Rev***81**, 101927 (2019).
16. Mohler, J.L. & Antonarakis, E.S. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw***17**, 583-586 (2019).
17. Giri, V.N., *et al.* Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol***38**, 2798-2811 (2020).
18. Schaeffer, E., *et al.* NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw***19**, 134-143 (2021).
19. Ren, Z.J., *et al.* First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer***19**, 871 (2019).
20. Zafeiriou, Z., *et al.* Genomic Analysis of Three Metastatic Prostate Cancer Patients with Exceptional Responses to Carboplatin Indicating Different Types of DNA Repair Deficiency. *Eur Urol***75**, 184-192 (2019).

21. Mateo, J., *et al.* DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med***373**, 1697-1708 (2015).
22. Witte, J.S., *et al.* HOXB13 mutation and prostate cancer: studies of siblings and aggressive disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev***22**, 675-680 (2013).
23. Pilarski, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book***39**, 79-86 (2019).
24. Ewing, C.M., *et al.* Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med***366**, 141-149 (2012).
25. Laitinen, V.H., *et al.* HOXB13 G84E mutation in Finland: population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev***22**, 452-460 (2013).
26. Haraldsdottir, S., *et al.* Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med***16**, 553-557 (2014).
27. Le, D.T., *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science***357**, 409-413 (2017).
28. Bisbal, C. & Silverman, R.H. Diverse functions of RNase L and implications in pathology. *Biochimie***89**, 789-798 (2007).
29. Hassel, B.A., Zhou, A., Sotomayor, C., Maran, A. & Silverman, R.H. A dominant negative mutant of 2-5A-dependent RNase suppresses antiproliferative and antiviral effects of interferon. *EMBO J***12**, 3297-3304 (1993).
30. Silverman, R.H. Implications for RNase L in prostate cancer biology. *Biochemistry***42**, 1805-1812 (2003).
31. Stucci, L.S., *et al.* The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice. *Genes (Basel)***12**(2021).
32. Carter, H.B., *et al.* Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol***75**, 743-749 (2019).
33. Mayrhofer, M., *et al.* Cell-free DNA profiling of metastatic prostate cancer reveals microsatellite instability, structural rearrangements and clonal hematopoiesis. *Genome Med***10**, 85 (2018).
34. Pritchard, C.C., *et al.* Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med***375**, 443-453 (2016).
35. McCabe, N., *et al.* Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res***66**, 8109-8115 (2006).
36. Grellety, T., *et al.* Dramatic response to PARP inhibition in a PALB2-mutated breast cancer: moving beyond BRCA. *Ann Oncol***31**, 822-823 (2020).

37. Kote-Jarai, Z., *et al.* A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCI gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer***100**, 426-430 (2009).
38. Cybulski, C., *et al.* NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene. *Cancer Res***64**, 1215-1219 (2004).
39. Rebello, R.J., *et al.* Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers***7**, 9 (2021).
40. Bowen, C., *et al.* Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res***60**, 6111-6115 (2000).
41. He, W.W., *et al.* A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. *Genomics***43**, 69-77 (1997).
42. Gray, I.C., *et al.* Loss of the chromosomal region 10q23-25 in prostate cancer. *Cancer Res***55**, 4800-4803 (1995).
43. Prandi, D., *et al.* Unraveling the clonal hierarchy of somatic genomic aberrations. *Genome Biol***15**, 439 (2014).
44. Li, J., *et al.* PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science***275**, 1943-1947 (1997).
45. Tomlins, S.A., *et al.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science***310**, 644-648 (2005).
46. Tomlins, S.A., *et al.* TMPRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer. *Cancer Res***66**, 3396-3400 (2006).
47. Cotter, K. & Rubin, M.A. The evolving landscape of prostate cancer somatic mutations. *Prostate***82 Suppl 1**, S13-S24 (2022).
48. Palanisamy, N., *et al.* Rearrangements of the RAF kinase pathway in prostate cancer, gastric cancer and melanoma. *Nat Med***16**, 793-798 (2010).
49. Clegg, N.J., *et al.* MYC cooperates with AKT in prostate tumorigenesis and alters sensitivity to mTOR inhibitors. *PLoS One***6**, e17449 (2011).
50. Armenia, J., *et al.* The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet***50**, 645-651 (2018).
51. Brooks, J.D., Bova, G.S. & Isaacs, W.B. Allelic loss of the retinoblastoma gene in primary human prostatic adenocarcinomas. *Prostate***26**, 35-39 (1995).
52. Bookstein, R., *et al.* Promoter deletion and loss of retinoblastoma gene expression in human prostate carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A***87**, 7762-7766 (1990).
53. Abida, W., *et al.* Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A***116**, 11428-11436 (2019).
54. Robinson, D., *et al.* Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell***161**, 1215-1228 (2015).

55. Cancer Genome Atlas Research, N. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell***163**, 1011-1025 (2015).
56. Parolia, A., *et al.* Distinct structural classes of activating FOXA1 alterations in advanced prostate cancer. *Nature***571**, 413-418 (2019).
57. Adams, E.J., *et al.* FOXA1 mutations alter pioneering activity, differentiation and prostate cancer phenotypes. *Nature***571**, 408-412 (2019).
58. Blattner, M., *et al.* SPOP mutations in prostate cancer across demographically diverse patient cohorts. *Neoplasia***16**, 14-20 (2014).
59. Liu, D., *et al.* Impact of the SPOP Mutant Subtype on the Interpretation of Clinical Parameters in Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol***2018**(2018).

Bölüm 4

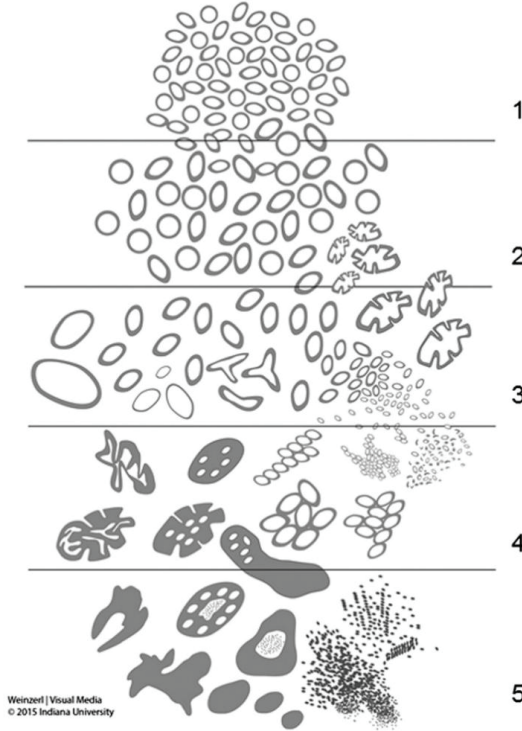
Prostat Kanseri Patolojisi

Gülçin Güler Şimşek

Giriş

Prostat kanseri (PK) dünyada tüm kanserler sıralamasında altıncı, dünyada ve ülkemizde erkekte akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen malign tümör olup, kan PSA düzeyi yüksekliği olan kişilerde genellikle prostat iğne biyopsisi ile tanı almakta, nadiren de TUR-P ile insidental saptanmaktadır. 2016 Yılında güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması prostat tümörlerini yeniden klasifiye etmiştir.¹ (Tablo 1) Kalıtsallık söz konusu olup, birinci derece yakınlarında prostat kanseri aile öyküsü olan kişilerde risk 2 kat artmaktadır.² Moleküler incelemelerde BRCA2 ve HOXB13 gen mutasyonları, ETS transkripsiyon ailesi üyelerinde spesifik gen füzyonları (ERG, ETV1, ETV4 ve FLI1) veya mutasyonları (SPOP, FOXA1, IDH1) tespit edilmiştir.³ Ayrıca, prostatın inflamasyonu sonucu ortaya çıkan oksidanlar ve benzeri çevresel karsinojenlere prostat hücrelerinin maruziyeti hücredeki GST (glutathion spesifik transferaz) fonksiyon kaybı ile genom hasarına zemin hazırlamaktadır.⁴

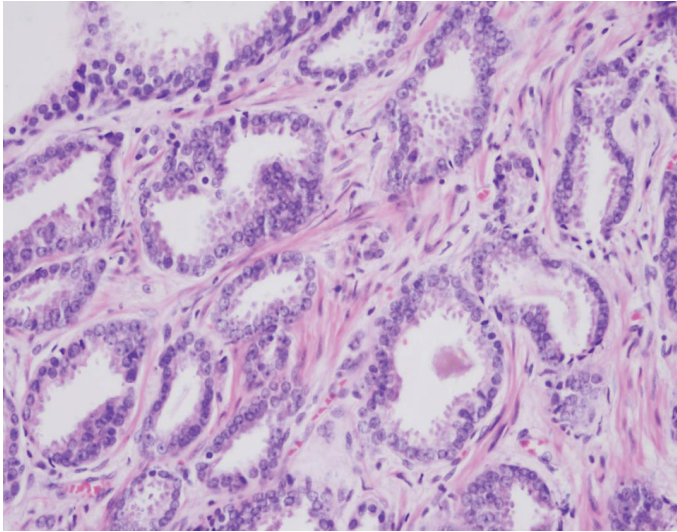
Prostat adenokarsinomu olağan glandlara benzeyen çok iyi diferansiye yapıdan, kötü diferansiye yapıya kadar değişen çeşitli paternlerde olabilen bir tümördür. Bu değişken yapısal paternler gleason derecelendirme sisteminin temelini oluşturur.¹ (Resim 1)



Resim 1: Güncel Gleason derecelendirme şeması

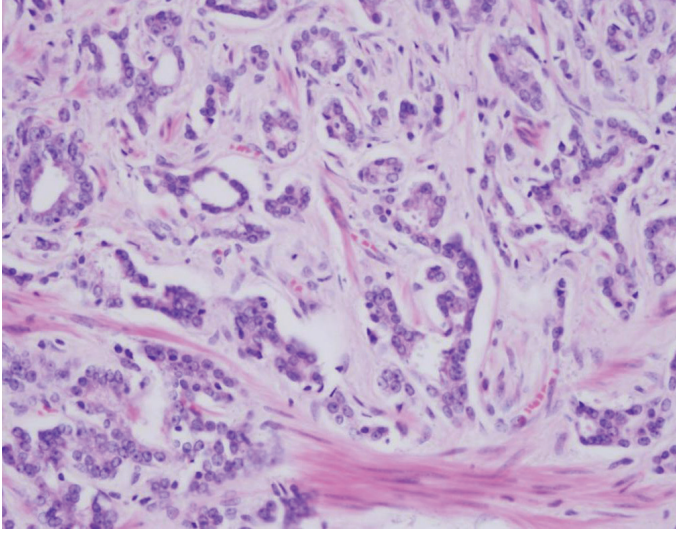
Dr. Gleason tarafından 1966 yılında oluşturulan bu 5'li paterne dayalı sistem, hastalığın evresi, biyokimyasal nüks ve sağkalım ile doğrudan ilişkili olup, yıllar içerisinde hastaların takibi, pratik uygulamadaki ve histomorfolojik farklılıkların prognostik öneminin belirlenmesi ile değişikliklere uğramıştır. PSA taramasının ve sistematik çoklu biyopsi alımlarının artması ve immünohistokimyasal incelemenin günlük patoloji pratiğimize girmesi farklı derece, küçük tümörler ve varyantların saptanmasıyla sonuçlanmıştır. Son dönemlerde yapılan prognostik çalışmalar, histolojik subtiplerin daha iyi tanınması, olguların çoğunun lokal ileri evre olması, bu derecelendirme sisteminde yeniden bir düzenleme ile 5'li grade grup sistemine evrilmesine neden olmuştur (WHO-ISUP).⁵2014 Yılında 67 patolog ve 17 diğer branşlardan (üroloji, medikal onkolog, radyasyon onkologu) oluşan bir bilim insanı grubu tarafından geliştirilen bu sistemin ayrıntıları raporlama başlığı altında belirtilmiştir.

Yapısal olarak küçük bez yapılarında kalabalıklaşma ve daha da spesifik olarak benign glandlar arasında tek sıralı epitelle döşeli atipik bez yapıları karinon tanısı koydurur. ISUP'un 2005 yılında Gleason sistemi (GS) ni modifiye etmesiyle Gleason patern 1 ve 2'nin kullanılmaması kararlaştırıldı ve Gleasongrade 3 ve 4'ün tanımı değişti. Gleason grade 3 (patern 3), en sık izlenen patern olup, normal duktuslar ve stroma içerisinde infiltratif dağılım gösteren neoplastik bez yapıları mevcuttur. (Resim 2)



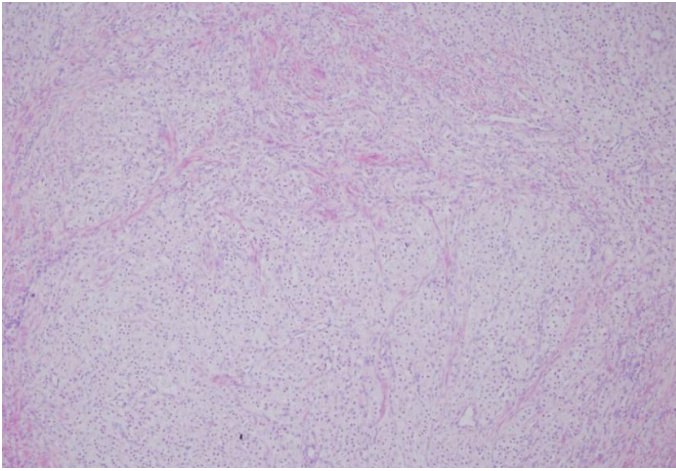
Resim 2: Gleason patern 3 prostatik asiner adenokarsinoma (Hematoksilen&Eozin)

Bu neoplastik bez yapıları lümenlerini kaybetmeye başladığında veya birleştiklerinde, süngere benzer adalar ve kribriform yapılar oluşturduğunda patern 4 olarak adlandırılır. (Resim 3)



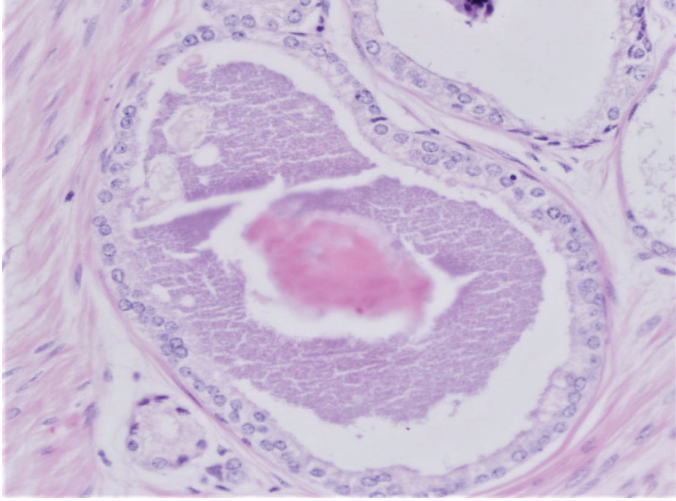
Resim 3: Gleason patern 4 prostatik asiner adenokarsinoma (Hematoksilen&Eozin)

Tek hücreli veya hücre kordonlu infiltrasyon, solid hücre tabakaları Gleason grade 5'in karakteristiğidir.(Resim 4)



Resim 4: Gleason patern 5 prostatik asiner adenokarsinoma (Hematoksilen&Eozin)

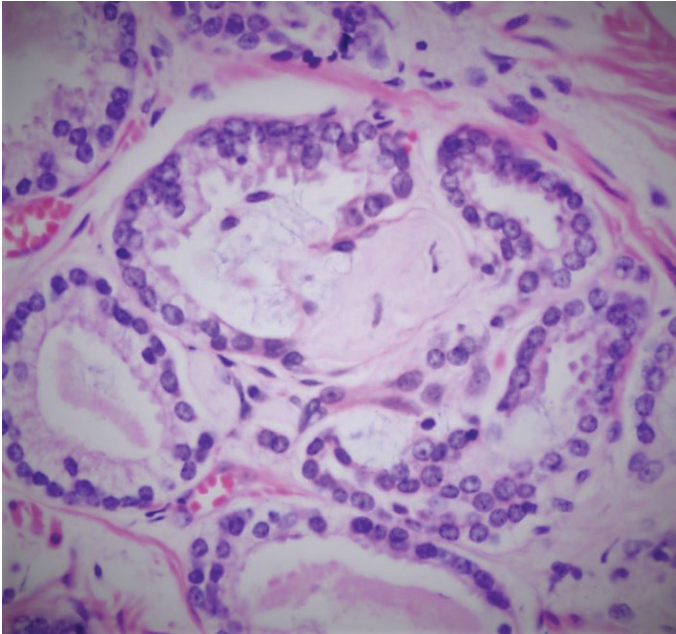
Atrofik, psödohiperplastik, köpüksü gland ve mikrokistik varyant adenokarsinomalar benign görünüşleri nedeniyle tanısal zorluklara yol açmaktadır. En yaygın kullanılan sitolojik malignite bulgusu belirgin eozinofilik nükleoldür. Bir diğer sitolojik malignite bulgusu nükleer irileşme ve hiperkromazidir. Fakat, köpüksü gland adenokarsinomlarda ve düşük dereceli transizyonel zon adenokarsinomlarda, antiandrojen ve radyasyon tedavisi almış karsinomalarda nükleuslar küçüktür, belirgin nükleol de olmayabilmektedir. Mitoz düşük dereceli tümörlerde beklenmez, yüksek dereceli tümörlerde de kolaylıkla seçilebilir; fakat, bu tümörler de zaten tanısal zorluğa yol açmaz. Kansere ait epitelyal hücre sitoplazmaları daha amföfilik, bezlerdeki intraluminal içerik eozinofilik olup kristal benzeri geometrik şekillere sahiptir. İntraluminal mavi müsin daha çok karsinomalarda izlenen bir diğer yardımcı bulgudur (Resim 5).



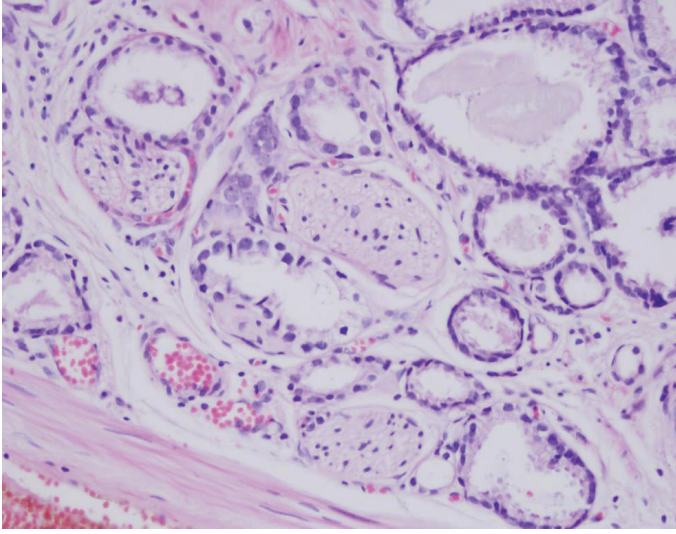
Resim 5: Karsinomatoz bez lümeninde mavi müsin, santralinde amorf pembe sekresyon (Hematoksilen & Eozin)

Çoğu prostat adenokarsinomunda stromal desmoplastik reaksiyon da görülmemektedir. Taşlı yüzük hücreli, sarkomatoid ve pleomorfik dev hücreli varyantlar ise daha kötü prognoza sahip varyantlardır. İmmünohistokimyasal incelemede PSA tüm prostat orijinli epitelyal hücrelerde pozitif iken, AMACR prostat kanserinde kuvvetli ifade edilir; ancak, benign epitelyal hücrelerde negatiftir.

Malignite bulgularından üçü spesifik öneme sahiptir: musinöz fibroplazi, glomerülasyon ve perinöralinvazyon. (Resim 6, 7)



Resim 6: Müsinöz fibroplazi (Hematoksilen & Eozin)



Resim 7: Perinöral invazyon (Hematoksilen&Eozin)

Bunlar normal ve/veya benign hiperplastik bezlerde görülmez.⁶ Kribriform bez yapıları gibi glomeruloid glandlar da grade 4 tümörlerin morfolojisidir. Müsinöz karsinoma morfolojisindeki bir tümör ise bez yapılarının morfolojisine göre Gleason skor sisteminde derecelendirilir.⁵

İntraduktal karsinom (IDK) 2016 yılında sınıflamaya alınan yeni bir antitedir. WHO, aslında hep bilinen ve patoloji raporlarında kullanılagelen intraduktal karsinomu prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) benzeri; fakat, ondan daha yüksek dereceli / kötü diferansiye ve yüksek evreli prostat karsinomu ile ilişkili, intra-asiner ve/veya intraduktal neoplastik epitelyal proliferasyon olarak tanımlamıştır.⁶ IDK, doku incelemesinde yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziden (HGPIN) solid yapıda ve daha yoğun kribriform paternde veya gevşek kribriform veya mikropapiller paterne belirgin atipi veya komedo nekroz varlığının eşlik etmesi ile ayrılır. İnvaziv karsinomdan ayrımı da yapılmalıdır; çünkü, IDK'da grade/derecelendirme yapılması önerilmezken invaziv karsinomda grade grup belirtilmelidir. IDK'un invaziv karsinomdan ayrımı da bazal hücrelerin korunmuş olmasıyla yapılır. Ortalama GS 8 ve pT3 evre ve yüksek volümlü prostat adenokarsinomu ile ilişkilidir. İmmünohistokimyasal incelemede sıklıkla PTEN kaybı ve ERG ekspresyonu mevcuttur. İntraduktal karsinoma varlığı-bağımsız prognostik öneme sahip olduğundan-mutlaka raporlanmalıdır.

IDK'a iğne biyopsilerde nadir rastlanır; varlığında ise, genellikle invaziv tümör içerisindedir. Yalnızca kor biyopside IDK'un yüksek dereceli PIN den ayırıcı tanısı önem taşır. IDK transurethral rezeksiyon, enükleasyon spesimenleri ve radikal prostatektomilerde de belirtilebilir. Radikal prostatektomi spesimenlerinde IDK varlığı yüksek GS, yüksek tümör volümü ve metastatik hastalık varlığını işaret eder. 2014 ISUP konsensus konferansında alınan karara göre GS ve /veya grade gruplar (ISUP grade/derece) IDK'a uygulanmaz.

Duktal adenokarsinoma uzun prizmatik hücrelerle döşeli büyük bez yapılarından oluşan prostatik adeno karsinoma sub tipidir. Üç farklı paternde olabilir: kribriform, papiller ve solid. Genellikle, periüretral alanda lokalizedir; fakat, sıklıkla perifere uzanım gösterir.

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2014 Prostat Tümörleri Sınıflaması

EPİTELYAL TÜMÖRLERİ

Glandülerneoplazileri:

Adenokarsinoma (asiner)

İğsi hücreli farklılaşma gösteren karsinoma (karsinosarkom)

PIN (Prostatik intraepitelyal neoplazi)

İntraduktal karsinoma (IDK)

Duktal adenokarsinoma (kribriform, papiller ve solid)

Ürotelyal tümörleri: Ürotelyal karsinoma

Skumöz tümörleri: Adenoskumöz ve skumöz hücreli karsinoma

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

STROMAL TÜMÖRLERİ

MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ

HEMATOLENFOİD TÜMÖRLERİ

ÖRNEKLEME

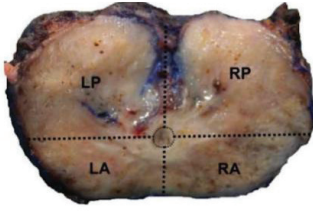
PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİ alındığı kadranın numarasıyla ayrı ayrı numaralandırılarak; tercihen, her blokta bir biyopsi olacak şekilde örneklenir. Her bir bloktan en az 3 lam hazırlanarak H&E boyanarak ışık mikroskopunda incelenir. Asiner proliferasyon, nükleol belirginliği, tek sıralı epitelle döşeli glandlar varlığında bazal hücre belirteçleri ile kanser tanısı teyidi için immünohistokimyasal inceleme uygulanır (en sık : p63, CK 5/6 ve AMACR)⁸.

Tümörün tek veya iki lobda bulunması patolojik T evresini pT2b'den pT2c'ye değiştireceğinden tümörün lateralitesinin tespiti önem arz eder.

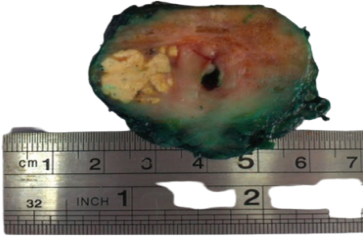
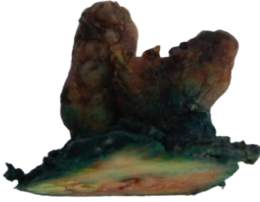
PROSTAT TUR ve AÇIK PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİ: Transüretral rezeksiyon (TUR) spesimenlerinde gros (makroskopik) tümör tespiti mümkün değildir. TUR materyali 12 gramdan az ise (10 kasete kadar) tamamı örneklenir. 6-8 Kaset örneklemenin hemen tüm T1b evre tümörlerinin ve %90 T1a tümörlerin tespitine imkan verdiği belirtilmektedir.⁹ Kalan dokunun her 5 gramı için 1 kaset daha takibe alınır. İlk alınan örneklerin mikroskopik incelemesinde prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), adenokarsinom ve/veya kuşku tümör odağı varsa materyalin tamamı doku takibine alınmalıdır. Açık prostatektomi materyali için de santimetresi başına 1 örnek alınır.¹

RADİKAL PROSTATEKTOMİ materyalinin üç boyutu ölçülür, formaldehit fiksasyonu sonrası cerrahi sınırları çini mürekkebiyle boyanır ve her bir dilimde tümör ile uyumlu sarı renkli alanlar raporda tariflenir. Duktus deferens, cerrahi sınırlar ve seminal veziküller

örneklenir. Prostat ağırlığı ölçülür ve apekten bazale 3-5 mm aralıklarla dilimlenerek, sağ-sol (R&L) ve ön-arka (anterior-posterior) (A&P) şeklinde haritalandırılarak ^{11,12} ve kodlanarak kasetlenir.¹³ (Resim 8, 9, 10)



Resim 8:



Resim 9:



Resim 10:

RAPORLAMA

Materyalin tipi, operasyon şekli, tümör tipi, lokalizasyonu, yaygınlığı, GS, primer-sekonder, varsa tersiyer (minör yüksek grade) paternler belirtilerek yazılır. Gleason dereceleri normal prostatik bez yapılarına benzeyen çok iyi diferansiye yapıdan (patern 3), komplike asiner proliferasyonlardan (patern 4) hemen hiç bez yapısının yer almadığı kötü/azdiferansiye yapıya (patern 5) değişen çeşitli paternlerde olabilir.¹⁴

Cerrahi sınırlar, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül-perinöral-lenfovaskülerin vazyon durumu belirtilmelidir.¹⁵ Asiner proliferasyon, nükleol belirginliği, tek sıralı epitelle döşeli glandlar varlığında bazal hücre belirteçleri ile kanser tanısı teyidi için immünohistokimyasal inceleme uygulanır (en sık: p63, CK 5/6 ve AMACR). Prostat kanseri immünohistokimyasal PSA, NKX3.1, AMACR(P504S, racemase), Prostein (P501S), PSMA ifade eder. Nadiren de aberran p63 ekspresyonu gösterebilir.¹⁵

Kribriform glandlar, glomerüloid glandlar, Gleason patern 4 olarak raporlanmalıdır. Musinöz karsinomlar lezyon hücrelerinin patenine bakılarak skorlanmalıdır.

Gleason skoru orijinal sisteminde derece 1 ve 5 arasında en sık görülen primer ve sekonder paternler toplanır ve 4-10 arası bir skor verilir. (Resim 1) Gleason skor 6'dan küçük kanserler klinik pratikte yer almadığından, bu skordan başlamak üzere, Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (ISUP)'na göre prognostik derecelendirilir:

ISUP Grade Grup	Gleason Skor (GS)
Grade Grup 1	GS 3+3=6
Grade Grup 2	GS 3+4=7
Grade Grup 3	GS 4+3=7
Grade Grup 4	GS 4+4=8
Grade Grup 5	GS 4+5 ve 5+5=9-10

Modifiye Gleason skorlama ile eski skor 2, 4 ve 5 artık skor 6 halini almıştır. Eski Gleason skor 6 ise, kribriform görünümün tamamıyla patern 4 e çekilmesi gibi morfoloji değişiklikleri ile Gleason skor 7 olarak derecelendirilmektedir. Dolayısıyla, geçmişten günümüze skor 6 oranı azalırken skor 7 oranı artış göstermiştir. Gleason skor 6 organ sınırlı tümörler günümüzde yüzdeyüz kürablrdır (tedavi edilebilir). Prognostik derece grup sınıflama sistemi daha basit ve daha doğru bir gruptlama yapmaktadır. Gleason skorlama sisteminde kullanılan en düşük skor 6 iken, yeni sistem derece 1 ile başlıyor. Patoloji raporlarında güncel sistemde her iki derecelendirmenin birlikte verilmesi kararlaştırılmıştır.¹

İğne biyopsi materyallerinde Gleason patern 3-4-5 in birlikte olması durumunda primer patern ile sekonder patern değil, en baskın (primer) patern ile en yüksek dereceli patern (5) toplanarak skor verilir(8). TURP ve enükleasyon spesimenlerinde de aynı kural uygulanabilir.^{9, 10}

İğne biyopsi materyalinde tümör pozitif kor sayısı, tümör yüzdesi bildirilir. Ayrıca, tümörün milimetre cinsinden uzunluğu da rapora eklenmelidir.

Raporda her bir pozitif kor için tümör Gleason skoru ve ISUP derecesi ayrı yazılır.

Gleason skor 7’de (ISUP Grade 2 veya 3), skor 4 ün yüzdesi belirtilmelidir: kesinleşmiş prognostik“cut-off” değeri yok; fakat, <%5 ve >%50 olması önemli.

Gleason skor 7’den yüksekse skor 4 ün ve 5’in yüzdesi belirtilmelidir.¹⁶

Bir prostat kanserinde 3 ve daha fazla patern de görülebilmektedir. Radikal prostatektomi spesimeninde minör (%5’ten az) düşük dereceli patern ihmal edilebilir; ancak, minör (%5’ten az) yüksek dereceli patern ise mutlaka raporda belirtilmeli veya Gleason skora eklenmelidir. 2014 Konsensus toplantısında “tersiyer patern” terimi yerine “minör yüksek grade patern” terimi tercih edilmesine karar verilmiştir.

ASCO (Amerikan klinik onkoloji derneği) 2021 toplantısında belirtildiği üzere, ekspansil kribriform alan ve stromal reaksiyon varlığı ve intraduktal morfolojili tümörler de kötü prognoz ile ilişkilidir; bu vakalarda lenfovasküler invazyon sıklığı ve BRCA2 mutasyonu ile PTEN kaybı/ERG füzyonu ve/veya somatik veya germline DDR mutasyonu görülebilmektedir.¹⁵

Kasım 2021’de revize edilen CAP protokolünde sistematik biyopsi için “global Gleason skor” ve “kompozit grade” parametreleri önerilmiştir. Global Gleason skor topografik dağılıma bakılmaksızın tüm tümör pozitif korlarda farklı Gleason paternleri vermek olarak ifade edilmiştir. Kompozit grade ise tüm tümör pozitif korlarda topografik dağılımı, tümör morfolojisini ve pozitif alanların yaygınlığını dikkate almaktır.

İğne biyopsi spesimenlerinde Gleason skorların her biyopsi kuru için ayrı raporlanması önerilmektedir (spesimen-level). Bazı patoloğlar olgu için ortalama bir tek Gleason skor verir (case-level) veya ikisini birden “case+spesimen” level özetlerini birlikte raporlar.⁸ Yorum kısmında en yüksek Gleason skor belirtilmelidir.

Tümör hacmini hesaplamak için çeşitli yöntemler uygulanabilir: tümör pozitif kor biyopsi sayısı, tüm korlardaki tümörün mm cinsinden toplamı, her korda tümör yüzdesi vermek, radikal prostat spesimeninde tümör yüzdesini hesaplamak gibi.

İğne biyopside tümör az oranda veya birkaç korda mevcutsa, bu durum radikal materyaldeki oranı çok yansıtmaz; diğer bir ifadeyle, iğnede fokal tümör odağı varken bile radikalde yaygın tümör bulunabilmektedir.

Fakat, iğne biyopside tümör birçok korda mevcutsa sıklıkla radikal spesimende de yaygın tümör bulunur; yani, iğne biyopside çoklu tümör odağı sıklıkla “radikal spesimende de yaygın tümör var”, demektir.

İğne biyopsi spesimenlerinde minör sekonder komponent (yüzde 5’ten az tümör) varsa ve bu komponent daha yüksek grade ise bu komponent baz alınarak raporlanmalıdır. Örneğin, %95’den çok Gleason patern 3 ve %5’den az Gleason pattern 4 -Gleason pattern 3+3 değil- Gleason pattern 7(3+4) olarak belirtilir. Bu histolojik patternde bir tümörün Gleason skor 3+3 tümör ile benzer sağkalım ve prognoz gösterdiğine dair yayınlar mevcuttur. Pattern 4 oranı ne kadar yüksekse, prognoz o kadar kötüye gitmektedir.

2014 ISUP konferansında minor komponent pattern 4’ün sadece iğnede değil, tüm spesimenlerde GS’a dahil edilmesi önerildi; fakat, bu durum radikal prostatektomilerde minör (yüzde 5’ten az tümör) pattern 4 ler için uygun iken, yüzde 5’ten az tümör pattern 5 komponent Gleason skora dahil edilmemelidir.

Aksine minör sekonder patern daha düşük grade ise raporlanmasına gerek yoktur. Örneğin % 95’den çok Gleason pattern 4 ve %5’den az Gleason pattern 3 varsa, Gleason skor 8(4+4) olarak belirtilmelidir.

Biyopsi ve radikal spesimenlerin patoloji raporları arasında Gleason skor uyumuna bakıldığında, iyi diferansiye (düşük dereceli) tümörler (Gleason skor <7) için uyum az, yüksek dereceli tümörlerde uyum yüksek bulunmuştur.

İğne biyopsi spesimenlerinde ikiden çok pattern varsa en BASKIN patern ile en KÖTÜ PATTERN toplanır. Örneğin : %75pattern 3, % 20-25 pattern 4, % 5’ten az tümör pattern 5 varlığı 3+5=8 olarak bildirilir. Bu yaklaşım geniş serili klinik çalışmalarla valide edilmiştir. Transuretral rezeksiyon ve enükleasyon (basit prostatektomi) spesimenleri için de, bu gradeleme sistemi uygulanabilir.

İğne biyopsi olgularında farklı korlarda farklı Gleason skorlar izlenebilmektedir. Her kor için farklı Gleason skor raporlandığında, ürolog veya onkolog tedavi planlamasında hangisini kullanacağını bilemediği 3-4 farklı veya daha çok sayıda skorla yüzyüze kalmaktadır.

2014 Konsensus toplantısında klinisyenlerin çoğunun tedavi planlamasını ve prognoz değerlendirmesini en yüksek Gleason skora göre belirlediği ortaya çıkmıştır. Bu durumun nedeni analiz edildiğinde; en yüksek Gleason skoru esas alınmasının altında yatan sebebin sıklıkla multifokal gelişen prostat kanserinin, ürotelyal ve renal hücreli kanserler gibi diğer

genitoüriner tümörlere benzer şekilde, davranışını en yüksek grade/dereceli elemanın belirlediğine inanması sonucuna varılmıştır. Fakat, bu tutum Gleason sistemin mantığına aykırıdır. Prostatik adenokarsinomanın davranışı, sadece en kötü paterne göre değil, çeşitli histolojik patternlerin oranlarına göre değişir.

Bazı çalışmalar göstermiştir ki iğne biyopsisindeki en yüksek skor, radikal prostatektomi patolojik evresi ve Gleason skoru ile en korele veridir.

Biyokimyasal rekürrens veya kanserden ölüm oranları ile korelasyon bakıldığında; birçok klinik çalışmada prognoz, en yüksek skor ile değil, tüm kollarındaki skorların bütünüyle daha ilişkili olduğu bulunmuştur.

Minör yüksek grade /Tersiyer Gleason patternlere radikal prostatektomi spesimenlerinde sıklıkla rastlanır. Gleason pattern 5 tersiyer pattern olarak mevcutsa, varlığı raporda belirtilir. Örneğin, primer GP 3, Sekonder GP 4 ve % 5'ten az GP (Gleason pattern) 5 varlığında Gleason skor 7(3+4) ve tersiyer/minör high grade 5 olarak raporlanır.

Ör Radikal piyesde Gleason pattern 5, % 5'ten fazla, minör olmayan yüksek patern (%6-33 oranında ise) ve yine üçüncü sık patern ise sekonder patern olarak skora dahil edilebilir.¹¹ Örneğin, tümör % 60 oranında pattern 3, % 30 oranında pattern 4 ve % 10 oranında pattern 5 içeriyorsa GS 3 + 5 = 8 yazılabilir. Halen GS 3 + 4 = 7 (tersiyer pattern 5) olarak da belirtilebilmektedir; bu durumda, pattern 5'in yüzdesini (%) raporda belirtmek öneriliyor.

Radikal prostatektomi spesimeninde, Gleason skor, dominant /baskın nodüle göre verilir. Eğer, dominant /baskın nodül bulunmuyorsa tüm karsinomatöz alanları baz alan bir gradeleme yapılır. Birden çok farklı tümör odağı tesbit edilirse, her tümör odağı için Gleason skorlar ayrı ayrı yazılabilir veya en azından dominant veya en belirgin lezyonun Gleason skoru verilir.

Örneğin, büyük bir Gleason skor 4(2+2) transizyon zon tümör ve ayrı daha küçük Gleason skor 8(4+4) periferik zon kanser tesbit edildiyse, her iki skor da rapora yazılmalıdır.

Hormonoterapi ve radyoterapi uygulanmış tümörlerde Gleason skorlama önerilmez.

İğne biyopsilerde periprostatik yağ tutulumu görüldüğünde raporlanmalıdır. Bu bulgu, radikal piyesde en az evre pT3a'ya (ekstraprostatik uzanım) işaret etmektedir. Eğer, seminal vezikül dokusu var ve tümörle infiltrate ise bu da, pT3b ile uyumlu bir bulgudur. Seminal vezikül invazyonu histomorfolojide musküler duvarın tümöral tutulumu anlamına gelmektedir. Özellikle, iğne biyopsilerde seminal vezikülve ejakulatuar duktus ayrımı zor olabilmektedir. Ejakulatuar duktus tutulumu, seminal vezikül tutulumu gibi lokal ileri evre/agresif hastalıkla uyumlu değildir. Bu nedenle radikal prostatektomi spesimeninde tümörle invaze seminal vezikül tanısı sadece ekstraprostatik seminal vezikül tutulumunda verilmelidir.^{17, 18}

Tümör mesane boynu düz kasına infiltrate, arada benign prostatik glandlar yoksa pT3a hastalık (AJCC TNM evreleme sistemi) anlamına gelmektedir. Aksine, mesane boynu düz kasına infiltrate tümörde arada benign prostatik glandlar varsa pT3a kategoriye alınmamalıdır.

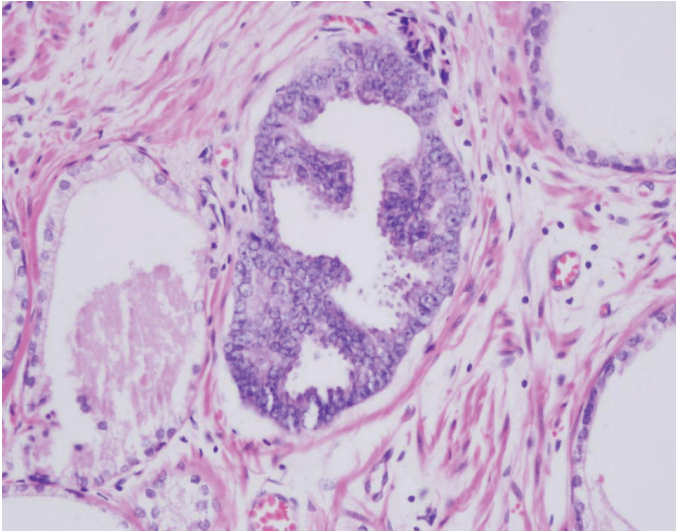
Prostat kanserinde pelvik lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilidir. Neyse ki bu hastalarda lenf düğümü metastazına sık rastlanmamaktadır.

Perinöral invazyon yaklaşık %80 radikal prostatektomi vakasında bulunmaktadır.

Prognostik önemi tartışmalıdır. İğne biyopsilerde perinöral invazyon raporlanması, bazı çalışmalarda radikal prostatektomi materyallerindeki ekstraprostatik uzanım ile ilişkili bulunmuştur. Radikal materyalde prostat dış sınırında perinöral invazyon varlığında ekstraprostatik uzanım karar vermek zordur; belirgin düz kas lifleri veya tümöre stromal yanıt gibi kriterler yoksa, bu durum pT2a olarak kabul edilmelidir.

Radikal prostatektomi spesimeninde cerrahi sınır durumu: negatif, belirsiz, fokal veya yaygın pozitif olarak belirtilir. Pozitif sınır alanı genellikle ekstraprostatik uzanım yeridir. Cerrahi sınır pozitif alan sınırlı (<3 mm) veya yaygın (≥3 mm), pozitif sınır uzunluğu, odak sayısı (unifokal veya multifokal), pozitif sınır lokalizasyonu, ekstraprostatik uzanım/ekstansiyon alanında sınır pozitifliği, pozitif sınırdaki Gleason pattern bildirilmelidir.^{19,20} Pozitif sınırdaki Gleason skor/grade grubun, PSA rekürensi ile bağımsız korelasyonu olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur.^{21, 22, 23, 24}

Prostatik intraepithelial neoplasia (PIN), tanısal olarak yüksek dereceli (high-grade) PIN anlamına gelmektedir. (Resim 11)



Resim 11: Yüksek dereceli PIN (Hematoksilen&Eozin)

Düşük dereceli (Low-grade) PIN raporlanması önerilmemektedir.²⁵ İzole PIN varlığı (kansere eşlik etmeyen yüksek dereceli PIN) özellikle 1'den fazla odakta ise biyopsi örneklerinde raporlanması önerilmektedir. Karsinom varlığında PIN raporlanması ise tercihe bağlıdır.

Kanser odağının eşlik etmediği PIN içeren biyopsilerin tekrarlarında invaziv karsinom çıkma olasılığı mevcuttur, önceleri bu riskin yüksek olduğu düşünülürken son çalışmalarda riskin düşük olduğu hatta artık bir risk faktörü olmaktan çıktığı belirtilmektedir.

Radikal prostatektomi patoloji raporunda son parametre olarak tümörün patolojik evresi bildirilir.¹⁸

TNM evrelemesi:

Patolojik Tümör evresi pT

pT0 Tümör yok

pT1 Rastlantısal saptanan, klinik olarak görülemeyen tümör

pT2 Tümör prostata sınırlı

pT3 Tümör prostat dışına uzanmakta; T3a ekstra kapsüler uzanım, T3b seminal vezikül invazyonu

pT4 Komşu yapılara invazyon: mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar veya pelvik duvar.

Patolojik bölgesel lenf bezleri pN

pNX Bölgesel lenf düğümü metastazı değerlendirilemiyor

pN0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

pN1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var

Uzak metastaz pM

pM1a Bölgesel olmayan lenf bezi metastazı

pM1b Kemik metastazı

pM1c Diğer bölgelere uzak metastaz

Bölgesel lenf düğümleri “common” iliak arter bifurkasyonu seviyesi altında kalan pelvik lenf düğümleridir. Bunlar, pelvik, hipogastrik, obturator, iliak ve sakral lenf düğümleridir. Lateralite (sağ-sol ayırımı) N klasifikasyonunu etkilemez. Uzak lenf düğümleri bu gerçek pelvis bölge lenf bezleri dışındakileri içerir: aortik, “common” iliak, inguinal, supraklavikular, servikal, skalen ve retroperitoneal gibi. ¹¹

DİPNOT: Yazıda kullandığım resimler kendi vakalarımaya ait olup, tarafımca fotoğraflanmış ve bir kısmı daha önce de içinde yer aldığım makale ve kitap bölümlerinde yine tarafımca hazırlanıp kullanılmıştır.

Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü Üriner Sistem ve Erkek Genital Tümörleri 2016 sınıflaması, IARC Press, 4th ed. Lyon. ISBN: 978-9283224372 p.135-168.
2. Faisal F A, Lotan T L. The genomic and molecular pathology of Prostate Cancer: Clinical Implications for Diagnosis, Prognosis and Therapy. Adv Anat Pathol 2020; 27: 11.
3. Inamura K. Prostatic cancers: understanding their pathology and the 2016 WHO Classification. Oncotarget 2018;9 (18):14723-37.
4. Şimşek G, Oguztuzun S, Guresci S, Bozkurt OF, Unsal A. The expression of GST isoenzymes in acinar adenocarcinoma, intraepithelial neoplasia and benign prostate tissue: correlation of clinical parameters with GST isoenzymes. Turk J Biol. 2012; 36(6): 897-93.
5. Srigley, John R; Delahunt, Brett; Samarasinghe, Hemamali; Billis, Athanasios; Cheng, Liang et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. Pathology; 2019; 51(5):463-473.
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016; 40: 244-52.
7. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-part b: Prostate and Bladder tumors. Eur Urol, 2016; 70(1), 106-119.
8. CAP Prostat gland carcinoma protokolü -iğne biyopsi için https://documents.cap.org/protocols/Prostate.Needle.Specimen.Bx_1.0.0.1.REL_CAPCP.pdf
9. Tripkov T, Thompson J, Kulaga A, Yılmaz A. How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on TUR? Archives of Pathology and Lab Medicine. 2008; 132(8):1313-6.
10. CAP Prostat gland carcinoma protokolü -TURP https://documents.cap.org/protocols/Prostate.TURP_4.1.0.0.REL_CAPCP.pdf
11. CAP Prostat gland carcinoma protokolü -radikal prostatektomi için https://documents.cap.org/protocols/Prostate_4.2.0.1.REL_CAPCP.pdf
12. Yörükoğlu K, Tuna B. Üropatoloji. Kongre kitabevi 2016; 319-475.
13. Oguz U, Şimşek G, Demirelli E, Şenoçak Ç, Reşorlu B, Bozkurt OF, Unsal A. The importance of cancer location on the detection of cancer in prostate tissue and cancer distribution in prostate. Kocaeli Med J. 2021; 10(1): 160-65.
14. Short E, Warren A Y, Varma M. Gleason Grading of Prostate Cancer: a pragmatic approach. Diagn Histopathology 2019; 25: 371.
15. Pathology outlines.com, prostate adenocarcinoma <https://www.pathologyoutlines.com/topic/prostateadenoNOS.html>

16. Epstein JI, Amin MB, Reuter V, Humphrey P. Contemporary Gleason grading of Prostatic Carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: e1-e7.
17. Berney D, Wheeler T, Grignon D, et al; The ISUP prostate consensus group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens: Workinggroup 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol*. 2011;24:39-47.
18. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017; p 715-26.
19. Chuang A, Nielsen M, Hernandez D, et al. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1306–1310.
20. Gupta R, O’Connell R, Haynes A-M, et al. Extraprostatic extension (EPE) of prostatic carcinoma: is its proximity to the surgical margin or Gleason score important? *BJU Int* 2015;116:343–350.
21. Kates M, Sopko NA, Han M, Partin AW and Epstein JI. Importance of reporting the Gleason score at the positive surgical margin site: an analysis of 4,082 consecutive radical prostatectomy cases. *J Urol*. 2015; 195(2): 337-42.
22. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int*. 2010;109:1794-1800.
23. Cao D, Kibel A, Gao F, et al. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol* 2010;34:994–1001.
24. Lysenko I, Mori K, Mostafaei H, Enikeev DV, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Prognostic value of Gleason Score at Positive Surgical Margin in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2020; 18(5): e517-e522.
25. Zhou M. High grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2018; 31(S1): 71-9.

Bölüm 5

Prostat Kanseri Evreleme, Prognostik Faktörler ve Nomogramlar

Eşref Oğuz Güven, Murat Beyatlı, Nurullah Hamidi

Giriş

Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olup yapılan çeşitli otopsi çalışmalarında 80 yaş ve üzerinde prevalansı %59 olarak görülmüştür.^{1,2}

Prostat kanserinin insidansını ve prognozunu etkileyen çeşitli çevresel faktörler olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiş; ancak, PK insidansını azaltmak için herhangi bir takviye gıda veya diyet çeşitliliği gibi herhangi bir özel önlem önerilmemektedir.³

Prostat kanserinin tanı aşamasında ilk basamakta parmakla rektal muayene (PRM) ve prostat spesifik antijen (PSA) bakılmakta olup hastaya biyopsi ile kesin tanı konulmaktadır. Evreleme için ise TNM evreleme sınıflaması kullanılmaktadır. Tümör hastalarında evreleme çok önemli olup tedavi seçimi ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.

Tablo1: Prostat Kanseri'nin TNM sınıflandırması⁴

T - Birincil Tümör (evre yalnızca parmakla rektal muayeneye [PRM] dayalı)		
TX	Birincil tümör değerlendirilemiyor	
T0	Birincil tümör kanıtı yok	
T1	Klinik olarak saptanmayan tümör	
	T1a	Rezeke edilen dokunun % 5 veya daha azında tümör (tesadüfi histolojik bulgu; örneğin, Benign Prostat Hiperplazisi sebebiyle Transüretal Prostat Rezeksiyonu materyalinde) bulunması.
	T1b	Rezeke edilen dokunun % 5'inden fazlasında (tesadüfi histolojik bulgu; örneğin, Benign Prostat Hiperplazisi sebebiyle Transüretal Prostat Rezeksiyonu materyalinde) bulunması.
	T1c	Biyopsi ile tanımlanan tümör (örneğin:PSA yükselmesi nedeniyle)
T2	Prostatla sınırlı ve palpe edilebilen tümör	
	T2a	Tümör, bir lobun yarısını veya daha azını içeriyor
	T2b	Tümör, bir lobun yarısından fazlasını içeriyor; ancak, her iki lobu da içermiyor
	T2c	Tümör her iki lobu da içeriyor
T3	Tümör prostat kapsülü boyunca uzanıyor	
	T3a	Ekstrakapsüler yayılma (tek taraflı veya iki taraflı) mevcut
	T3b	Tümörünseminalvezikül (ler) invazyonu mevcut
T4	Tümör fiks veya seminal veziküller dışındaki komşu yapıları işgal ediyor: eksternalsfinkter, rektum, levator kasları ve /veya pelvik duvar	

N - Bölgesel (pelvik) Lenf Düğümleri			
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı		
M - Uzak Metastaz			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz		
	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu	
	M1b	Kemik (ler) metastazı	
	M1c	Viseral organ metastazı	
TNM evreleme sistemi4			
Evre I	T1, T2a	N0	M0
Evre II	T2b-2c	N0	M0
Evre III	T3,T4	N0	M0
Evre IV	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Klinik Evreleme ve Prognostik Faktörler

Prostat kanseri hastaları üroloji polikliniğine asemptomatik olarak başvurup PRM ve/veya PSA testleri sonucunda tanı alabilmekle beraber kemik ağrısı, hematospermi gibi belirtilerle de başvurabilir. Bu belirtiler tümörün ilerlediğine işaret olabilir. Tanı aşamasında yapılan PRM ile hastanın T evrelemesi yapılmaktadır. Anormal bir PRM bulgusunun daha yüksek Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecesi riskine yol açabileceği gösterilmiştir.⁵ PSA prostata spesifik olup kansere özgü bir test değildir ve kanserin yanı sıra benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatitin de arasında bulunduğu birçok durumda yükselebilmektedir. PSA 2-10 ng/ml arasında olup PRM bulguları doğal olan asemptomatik hastalarda biyopsinin kanama, enfeksiyon gibi yan etkilerinden kaçınmak için biyopsi kararında serbest PSA, PSA Dansitesi, kan/doku/idrar bazlı biyobelirteçler, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) veya çeşitli parametrelerin içerisinde bulunduğu risk hesaplayıcılar kullanılmaktadır.³ PRM'si normal olup transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) gibi herhangi bir sebeple prostat kanseri tanısı konulan hastalar cT1a-T1b olarak değerlendirilmektedir. PRM'si normal olup biyopsi sonucunda tümör raporlanan hastalar ise cT1c olarak değerlendirilir. PRM'de ele gelen kitle olan durumlarda ise ele gelen kitle tek bir lobun yarısından azında ise cT2a, yarısından fazla ise cT2b, heriki lobda da mevcut ise cT2c olarak değerlendirilir. Kapsül dışı yayılım ve çevre doku invazyonu ise yapılacak ek görüntülemeler eşliğinde değerlendirilebilir. mpMRG lokal evreleme için en kullanışlı yöntemdir.^{3,6} Radikal prostatektomi (RP) yapılan hastalarda T evresi tamamen patolojik materyale dayanmaktadır ve güvenilirliği açısından klinik T evresine göre daha üstün olarak kabul edilmektedir. RP patolojisinde tümör görülen hastaların T evrelemesi en az pT2 olarak sınıflandırılır. Aynı zamanda, Unionfor International Cancer Control (UICC) artık radikal prostatektomi patolojisi olan pT2'nin pT2a veya pT2b gibi alt grup olarak kategorize edilmesini önermemektedir.⁴

Güncel Avrupa üroloji kılavuzunda biyopsi planlanan her hastaya biyopsi öncesi mpMRG çekilmesi önerilmektedir.^{3,7} Bilindiği üzere mpMRG eşliğinde biyopsi alınan hastalarda klinik anlamlı prostat kanseri yakalama oranları sistemik biyopsilere oranla daha yüksektir. Bu sebeple daha önce biyopsi alınmayan hastaların biyopsilerinde target ve sistematik biyopsilerin birlikte alınması önerilmektedir.³

Alınan biyopsiler ayrı ayrı kaplarda ve alınan anatomik bölgeler belirtilerek, hastanın PRM ve PSA bulguları da yazılarak patolojiye gönderilmelidir. Biyopsi patoloji raporunda ise kanserin alt tipi, derecesi, tümör yüzdesi, hangi bölgelerde tümöre rastlandığı mutlaka olmalıdır. Bu bulgular hasta için planlanan tedavi seçiminin kararında rol oynamaktadır. Aynı zamanda, patolojiye gönderilen materyal prostatektomi spesmeni ise yazılanlara ilave olarak cerrahi sınır bilgisi, tümörün T evresi ve lenf nodu disseksiyonu yapıldıysa lenf nodu sayısı ve tutulum olup olmadığı mutlaka patoloji sonucunda belirtilmelidir.³

Patoloji materyalinde belirtilen tümörün derecesi (grade) Gleason skoru (GS)nun toplamına dayalı olarak derecelendirilen Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) skoru ile değerlendirilir. Gleason skora sistemik kanserin klinik davranışı ve tedaviye yanıtı için en güçlü prognostik faktör olarak değerlendirilir.⁸ ISUP derecesi ise prostatektomi sonrası hastalığa özgü sağkalımı öngören birçok nomograma dahil edilmiştir.⁹ Gleason skorlamasında gleason derece 5'in görülmesi PSA nüksü için olumsuz bir prognostik gösterge olarak kabul edilir.^{10,11} Aynı zamanda, radikal prostatektomi spesmeninde cerrahi sınır pozitifliği PSA nüksü için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir.¹² Cerrahi sınır pozitifliği ile PSA nüks riski arasında bir ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.^{13,14}

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derece sistemi ⁸	
Gleason 2-6	ISUP 1
Gleason 7 (3+4)	ISUP 2
Gleason 7 (4+3)	ISUP 3
Gleason 8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	ISUP 4
Gleason 9-10	ISUP 5

Parmakla rektal muayene ile evreleme yapılması olduğundan daha düşük evreleme ile sonuçlanabilmektedir. Hem bu düşük evreleme riskinin azaltılması ve hem de uygun tedavi modalitelerin seçimi açısından çeşitli risk sınıflamaları mevcuttur. Birçok çalışmada PSA ve ISUP skorunun hastalığın evrelemesini öngörebileceğini göstermiştir. Bu sebepten risk sınıflamalarında PRM'nin yanında PSA ve Gleason skorları da kullanılmaktadır.^{8,15}

Güncel Avrupa üroloji kılavuzunda (EAU 2022 prostat kanseri kılavuzu) tedavi modalitelerinin seçimi ve PSA nüks riskini göstermesi açısından D'amico risk sınıflaması baz alınarak EAU risk grubu sınıflaması kullanılmaktadır.¹⁶ Bu risk sınıflamasına göre hastaların düşük risk grubuna girebilmeleri için $GS \leq 6$, PSA 10 ng/ml un altında, cT2a kriterlerinin tümünü sağlamak zorundadır. Orta risk grubunda ise Gleason 7, PSA 10-20ng/ml, cT2b kriterlerinden yukarı olmamak kaydı ile en az birisini sağlamak zorundadır. Yüksek risk grubu ise lokal ve lokal ileri olarak iki gruba ayrılmaktadır. Yüksek risk grubu için PSA 20 ng/ml'nin üzerinde veya cT2c ve üzeri veya $GS \geq 8$ gibi kriterlerin en az birisini sağlamalıdır. Güncel Avrupa üroloji kılavuzunda tüm hastalara biyopsi öncesi mpMRG çekilmesi önerilmektedir.³ Orta riskli olup GS 4+3 olan hasta grubuna bilgisayarlı tomografi(BT) veya MRG gibi

kesitsel bir abdominopelvik görüntüleme yöntemlerinden birisinin yanı sıra tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) ile hastalığının ilerlemesinin değerlendirilmesi önerilmektedir. D'amico yüksek risk grubunda ise PSMA-PET'in BT ve TVKS ye göre daha doğru evreleme yaptığı gösterilmiştir. Bu kapsamda D'amico yüksek risk grubunun evrelemesinde PSMA-PET veya Tüm vücut MRG gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu evreleme yöntemlerinin sonucunda hastalara uygun tedavi alternatifleri yöntemleri sunulmakta ve tedaviler planlanmaktadır. Aynı zamanda, RP yapılacak D'amico orta risk grubundaki hastalarda Partin, Briganti veya Gandaglia ve arkadaşları tarafından güncellenen nomogramlar eşliğinde genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu kararı verilmektedir. Partin ve Briganti nomogramları kullanılarak genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu kararı aşamasında %5 değeri kullanılırken, MR eşliğinde biyopsi alınan hastalarda Gandaglia ve arkadaşları tarafından geliştirilen nomogram için %7 değeri kullanılabilir.¹⁷

D'amico risk sınıflamasıbaz alınarak EAU biyokimyasal rekürrens risk sınıflaması			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA <10 ng / mL	PSA 10-20 ng / mL	PSA> 20 ng / mL	herhangi bir PSA
ve GS <7 (ISUP derece 1)	veya GS 7 (ISUP derecesi 2/3)	veya GS> 7 (ISUP derece 4/5)	herhangi bir GS (herhangi bir ISUP sınıfı)
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c	cT3-4 veya cN +
Lokal hastalık			Lokal ileri hastalık
PSA: Prostat Spesifik Antijen GS: Gleason Skor			

Güncel Amerika üroloji kılavuzu (AUA) tarafından kullanılan risk sınıflamasında ise EAU kılavuzlarından farklı olarak orta riskte hastalarda favorable ve unfavorable olarak iki alt grup belirtilmiştir. Aynı zamanda, düşük ve orta riskli prostat kanseri olanlarda rutin olarak Abdominopelvik BT veya TVKS taraması önerilmezken, yüksek riskli prostat kanseri olan hastalarda TVKS nin yanı sıra mpMRG veya BT taraması önerilmektedir.¹⁸

AUA klinik lokalize prostat kanseri risk sınıflaması¹⁸						
Düşük risk	Orta risk					Yüksek risk
	favorable		Unfavorable			
GS <7 (ISUPderece 1)	GS<7 (ISUP derece 1) olmak şartıyla	GS 7(3+4) (ISUP derecesi 2) olmak şartıyla	GS<7 (ISUPderece 1) olmak şartıyla	GS 7(3+4) (ISUP derecesi 2) olmak şartıyla	GS 7(4+3) (ISUP derecesi 3) olmak şartıyla	GS> 7 (ISUP derece 4/5)
ve PSA <10 ng / mL	PSA <20 ng / mL veya cT2b-c olup <%50 kor tutulumu olan hastalar	PSA <10 ng / mL ve cT1-2a olup <%50kor tutulumu olan hastalar	PSA 10-20 ng / mL ve cT2b-c olan hastalar	PSA 10-20 ng / mL ve/veya cT2b-c ve/veya ≥%50 kor tutulumu olan hastalar	PSA <20 ng / mL olan hastalar	veya PSA ≥ 20 ng / mL
ve cT1-2a						veya cT3

American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sisteminde ise D'amico düşük risk grubunda olan hastalar evre 1 olarak kabul edilmektedir.¹⁹⁻²²

AJCC evre 2a ise GS $\leq$ 6 olup PSA değeri 10-20 ng/mL olan cT1-2a veya cT2b-c olan hastaları içermektedir. cT1-2 olup PSA değeri 20 ng/mL'nin altında olan GS 3+4 tümörler AJCC evre 2b, GS 4+3 olan tümörler AJCC evre 2c olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁹⁻²²

PSA değeri 20 ng/mL'nin üzerinde olup GS $\leq$ 8 olan T1-2 hastalar AJCC evre 3a olarak sınıflandırılır. GS $\leq$ 8 olup T3-4 olan ve herhangi bir lenf nodu tutulumu veya metastazı olmayan hastalar ise AJCC evre 3b olarak sınıflandırılır. Aynı şekilde, herhangi bir metastazı veya lenf nodu tutulumu olmayan GS 9-10 olan hastalar ise PSA ve T evresine bakılmaksızın AJCC evre 3c olarak sınıflandırılır.¹⁹⁻²²

Herhangi bir lenf nodu tutulumu olan hastaların T evresi, Gleasongrade'i, PSA değeri ne olursa olsun AJCC evre 4a olarak kabul edilir. Aynı şekilde, herhangi bir metastazı olan hastalar AJCC evre 4b olarak kabul edilmektedir. Bu hususta hastada lenf nodu tutulumu veya metastaz olduğu anda evre 4 olduğu unutulmaması gerekir.¹⁹⁻²²

Evreleme için Görüntülemeler

N evrelemesi

Pelvisteki kısa aksı $\geq$ 8 mm, abdomende ise $\geq$ 10 mm olan lenf nodları genellikle malign olarak kabul edilir. Hastada olası bir lenf nodunun çapı da göz önünde bulundurularak BT veya MRG duyarlılığı %40 tan az olduğu gösterilmiştir.²³⁻²⁴ PSMA-PET'in BT ve MR'a göre lenf nodlarını göstermede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.²⁵ Lenf nodu metastazını saptama açısından MRG ve PSMA-PET'in karşılaştırıldığı bir sistematik derlemede PSMA-PET'in duyarlılığı %65 bulunmuşken, bu oran MRG çekilen hastalarda %41 olarak bulunmuştur. Özgüllük açısından ise PSMA-PET'in özgüllüğü %94MRG'nin ise %92 bulunmuştur.²⁶

M evrelemesi

Prostat kanserinin olası bir metastazını saptayabilmek tedavi modalitesini baştan aşağı değiştirmektedir. PK uzak metastazının sıklıkla kemiklere yapmaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzu orta riskte olup GS 4+3 olan hastaların ve tüm yüksek risk grubundaki hastaların metastaz açısından değerlendirilmesini önermektedir. Aynı zamanda, risk grubundan bağımsız olarak tüm semptomatik hastaların metastaz açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Lenf nodu ve metastaz değerlendirilmesi amacıyla, abdominopelvik BT ve Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi kombinasyonu konvansiyonel olarak kullanılan görüntüleme yöntemleriydi. Tüm vücut MRG'ninabdominopelvik BT ve tüm vücut kemik sintigrafisine göre uzak metastazları saptamada daha üstün olduğu gösterilmiştir.²⁷ Aynı zamanda, moleküler görüntüleme yöntemleri PK'inde evreleme ve PSA nüksü sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. PSMA-PET en sık bilinen moleküler görüntüleme yöntemleri arasındadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda PSMA-PET'in ilk evrelemede ve PSA nüksünde konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.²⁸⁻³²

Güncel çalışmalar ışığında PSMA-PET ve Tüm Vücut MR'ın konvansiyonel yöntemlere göre lenf nodu ve kemik metastazlarını yakalamada daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.^{3,27-32}

Prostat Kanserinde Nomogramlar

RP lokalize prostat kanserinde sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemidir. Prostat kanserinin her hastada farklı seyri nedeniyle hastaya özgü tedavi kararı verilmesi gerekmektedir. RP planlanan hastalarda tedavi kararını vermekte tedavi sonrasında yaşam kalitesi, patoloji sonucu, prognoz ve kansere özgü sağkalımın ön görülmesi önem arz edip, bu konuda nomogramlar karşımıza çıkmaktadır. Ameliyat patoloji öngörüsü için Partin nomogramları ve biyokimyasal nüksüz yaşam için Kattan nomogramları en sık kullanılanlardır.³³ Günümüzde nomogramlar hastaların prognoz, takip ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için önemli bilgiler vermektedir. Nomogramlar klinik kararları tam anlamıyla gösteremese de birçok konu hakkında bilgi vermektedir. RP ameliyatı genellikle hekim ve hastanın ortak tercihi olup tedavinin olası seyri, oluşabilecek ameliyata bağlı yan etkiler hastalara ayrıntılı şekilde ve nomogramlar eşliğinde riskleri ile birlikte anlatılmalıdır. Bu yönetim şekli ile tedaviye uyum ve memnuniyeti artacaktır.

Nomogramlar istatistiki bir matematik formülün grafiksel gösterimidir. Pratikte ise, hastalıkla ilişkili bir sonucun gerçekleşme ihtimalinin öngörülmesidir. Esasen bir sonucu etkileyen devamlı ve kategorik veriler kullanarak cox regresyon ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gibi istatistiki yöntemlerin formül haline getirilmesi esasına dayanmaktadır.³³

RP planlanan hastalarda birçok nomogram kullanılabilir. Bu nomogramlar başlıca 3 başlık halinde incelenebilir. Birincisi patolojik evre ve patoloji ile ilgili parametreyi öngörmeye yönelik nomogramlar, ikincisi RP sonrası PSA rekürrensi/hastalısız ve genel sağkalımı öngörmeye yönelik nomogramlar ve sonuncusu RP sonrası yaşam kalitesini öngörmeye yönelik nomogramlardır.

1) Patolojik evre ve patoloji ile ilgili parametreyi öngörmeye yönelik nomogramlar

RP cerrahisinden en fazla fayda görecektir hastalar ve patolojiyi öngörebilmek için nomogramlar geliştirilmiştir.³⁴ Bu nomogramlarda birçok parametre kullanılmıştır; bunlar PSA, GS, klinik evre ve biyopsideki kanser volümü gibi değerlerdir (tablo1). Patolojik evre ve patoloji ile ilgili parametreyi öngörmeye yönelik nomogramlar çeşitli başlıklar altında toplanabilmektedir.

Tablo 1

	Öngörü amacı	Parametreler	Hasta sayısı	Başarı oranı (%)
Narayan ve ark (35)	Patolojik evre	Biyopsideki evre, Biyopsi GS, PSA	813	Belirtilmemiş
Partin ve ark (36-37)	Patolojik evre	Klinik evre, Biyopsi GS, PSA	703	Belirtilmemiş
Partin ve ark (37-39)	Patolojik evre	Klinik evre, Biyopsi GS, PSA	4133	72
Badalament ve ark (40)	Organa sınırlı hastalık	Klinik evre, PSA, tümör tutulumu oranı, bazal biyopsinin %5den fazla tutulumu	192	86
Briganti ve ark (41)	Lenf nodu tutulumu (genişletilmiş)	1) PSA, klinik evre, Biyopsi GS 2) PSA, klinik evre, Biyopsi GS, lenf nod sayısı 3) PSA, klinik evre, Biyopsi GS, pozitif lenf nod oranı	602 781 278	76 79 83
Kattan ve ark (42)	Klinik önemsiz kanser (tm volume<4)	1) PSA, primer ve sekonder GS 2) PSA, TRUS hacim, primer ve sekonder GS, pozitif kor oranı 3) PSA, klinik evre, TRUS hacim, primer ve sekonder GS, kanserli kor uzunluğu, kanserli olmayan kor uzunluğu	409	64 74 79
Chun ve ark (43)	Klinik anlamlı GS yükselmesi	PSA, klinik evre, biyopsi GS	4789	76

a. RP Patolojik Evre Öngörüsü (Partin tabloları ve diğer nomogramlar)

Patolojik evreyi tahmin etmek için en yaygın kullanılan nomogram Partin tablolarıdır. Partin tabloları çıkmadan önce ilk olarak Oesterling ve arkadaşları 1987 yılında; sonrasında ise, Narayan ve arkadaşları patoloji öngörüsü için tablolar oluşturmuşlardır.^{35,44} Partin nomogramı oluşturulurken Johns Hopkins Üniversitesi Hastanesi hastaları bilgileri kullanılmıştır ve ilk olarak 1993 yılında oluşturulan tablo 1997, 2001 ve 2007 yıllarında güncellenmiştir.³⁶⁻⁴⁰

Partin nomogramları patolojik olarak hastalığın organa sınırlı hastalık, lenf nodu tutulumu ve seminal vezikül invazyonu olasılıklarını belirlemek için yapılmıştır. Bu amaçla klinik evre, GS ve serum PSA değerleri kullanılmaktadır.

Partin nomogramının ilk validasyonu 2001 yılında Augustin ve ark. tarafından yapılmış olup 2007 de çıkan nomogramın validasyonu Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün SEER veri tabanı kullanılarak 2010 yılında yapılmıştır.⁴⁵ Tüm veriler göz önünde bulundurulduğunda Partin nomogramının lenf nodu ve seminal vezikül tutulumu için ayırım gücü yüksek; ancak, organa sınırlı hastalık ve prostat dışı yayılımda ayırım gücünün düşük olduğu sonucuna varılmıştır.⁴⁶ Ülkemizde ise bu konuda Eskişehirli ve arkadaşlarının yaptığı 1043 hastadan oluşan çok merkezli çalışmada Partin nomogramının PK patolojisini öngörmek için kullanımı uygun bulunmuştur.⁴⁷ Bu veriler ışığında Partin tablolarının sadece patolojik evreyi öngörmeye faydalı olduğu; fakat, tedavi başarısı ve rekürrens hakkında yeterli bilgi sağlamadığı akılda tutulmalıdır.

b. Ekstrakapsüler tutulum/Organa sınırlı hastalığı öngören nomogramlar

Bu nomogramların yapıldığı çalışmalarda özel parametreler (toplam tümör tutulum oranı, nükleer grade vs) kullanılmıştır, rutin olarak bu veriler elde edilemediği için bu nomogramlar yaygın olarak kullanılamamaktadır. Badalement ve ark. organa sınırlılık olasılığını hesaplayan bazı formüller geliştirmiş olup kendi toplumları için valide etmişlerdir. Bu formüllerde GS, yaş, PSA ve tümör tutulum oranı gibi parametreler kullanılmıştır.^{40,48,49} Daha öncede bahsedildiği gibi, Partin nomogramları da ekstrakapsüler tutulum hakkında öngörude bulunabilmektedir.

c. Lenf nodu tutulumu /Seminal vezikül invazyonunu öngören nomogramlar

RP öncesi lenf nodu tutulumu ve seminal vezikül invazyonunun öngörülmesi tedavi planlarının daha doğru yapılabilmesi ve hastalara daha doğru bilgi verilebilmesi için önemlidir. Partin nomogramları bu konuda birçok çalışmadan daha kapsamlı olduğu için kılavuzlarda yer almaktadır. Ayrıca, Briganti ve ark.nın lenf nodu tutulumu ve diseksiyonu için yaptıkları tablolar Avrupa Üroloji Kılavuzunda önerilen tablolar olarak yer almıştır.^{41,50}

d. Gleason skor yükselmesini öngören nomogramlar

Prostatektomi sonrası %38-72 hastada GS biyopsiye göre daha yüksek dereceli gelmekte ve tedavi planına etki edebilmektedir.^{51,52} D'Amico ve ark. yükselişi öngörebilmek amaçlı nomogram geliştirmişlerdir.⁵³ Capitanio ve ark. PSA, biyopside ki gleason skorları ve klinik evrenin kullanıldığı nomogramın skor yükselmesini öngörmede k-indeksini %74,9 bulmuşlardır.⁵⁴ Diğer bir çalışmada, Stackhouse ve ark. yaş, PSA, biyopsi pozitif kor oranı, prostat ağırlığı, biyopsi Gleason skor toplamı ve korlardaki maksimum kanser yüzdesini kullanmış k-indeksini %72,4 bulmuşlardır.⁵⁵

e. Klinik önemsiz kanseri öngören nomogramlar

Bilindiği gibi PSA prostata spesifik olup kansere özgü bir test değildir ve kanserin yanı sıra BPH ve prostatitlerde de yükselbilmektedir. PSA 2-10 ng/ml arasında olup PRM bulguları doğal olan asemptomatik hastalarda biyopsinin kanama, enfeksiyon gibi yan etkilerinden kaçınmak için serbest PSA, PSA dansitesi, kan/doku/idrar bazlı biyobelirteçler, mpMRG veya çeşitli parametrelerin içerisinde bulunduğu risk hesaplayıcılar kullanılmaktadır. Prostat kanserinde klinik anlamlı olmayan bir kanserin saptanması halinde olası fazladan tedavi yapılabileceği, bu durumun olası morbiditeler yaratabileceği ve yaşam kalitesinde düşüşe sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Klinik anlamlı prostat kanserini öngörmede Avrupa üroloji kılavuzunda da yer alan ERSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) ve PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) gibi risk hesaplayıcılar kullanılabilmektedir. Bunların yanında bu konuda kullanılan en önemli nomogramlar Kattan ve ark. ile Epstein ve ark.geliştirdiği nomogramlardır.⁵⁶ Konservatif yaklaşım planlanan, komorbiditesi çok olan, ileri yaş hastalar ve izlem planlanan hastalarda bu nomogramlar kullanılarak tedavi ve takip planı yapılmalıdır.

2) Radikal Prostatektomi sonrası PSA rekürrensi/ hastalıksız ve genel sağkalımı öngörmeye yönelik nomogramlar (Tablo 2)

a. Radikal prostatektomi öncesi bilgileri kullanan nomogramlar

Partin ve Brigantinomogramlarının sık kullanılması sonrası prostat kanserinde yaşam beklentisini öngören nomogramlar yapılmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılan Kattan nomogramı olarak karşımıza çıkmaktadır.⁵⁷ Kattan nomogramı 5 ve 10 yıllık PSA relapsız survi oranlarını vermektedir. Kattan nomogramı ilk olarak 1998 yılında yayınlanmış olup sonrasında 2006 yılında güncellenmiştir. Bu nomogramda PSA, klinik evre, Gleason skoru başlıca bakılan parametrelerdir.³³

b. Radikal Prostatektomi sonrası bilgileri kullanan nomogramlar

Kattan nomogramında PSA, kapsüler invazyon derecesi, cerrahi sınır durumu, Gleason skoru, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu tutulumu verileri ile 5 yıllık PSA nüksüz yaşam beklentisi verilmeye çalışılmıştır.⁵⁸ Moul ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka nomogramda 3-5-7 yıllık PSA nüksüz yaşamı öngörmeye çalışan tablolar yapılmıştır.⁵⁹ Bu çalışmada PSA, ırk, prostatektomi sonrası Gleason skoru ve patolojik evre kullanılmaktadır. Yapılan bir başka çalışmada ise artan PSA taramaları ile düşük PSA değerleriyle yakalanan PK hastaları için postoperatif Kattan nomogramının öngörüsünü etkilemediği belirtilmektedir.⁶⁰ Prostat kanserinde hastalığa bağlı sağkalım bir diğer önemli öngörü konusudur. 15 Yıllık sağ kalımı araştıran Stephenson ve ark. oluşturdukları nomogramın k-indeksini %82 olarak saptanmıştır.⁶¹ Bu konuda bir diğer çalışma ise Porter ve ark. tarafından planlanmış olup cerrahi sırasındaki yaş, patolojik gleason skoru toplamı, patolojik evre, lenf nodu diseksiyonu ve adjuvan radyoterapi bilgileri kullanılmıştır. Radikal prostatektomi sonrasında 20 yıllık hastalıksız sağkalım bakıldığında k-indeksin %76.3 bulunmuştur.⁶²

Tablo 2

	Preop vs postop	Parametreler	Hasta sayısı	Biyokimyasal rekürrens (yıl)	Başarı oranı (%)
D'Amico ve ark (53)	Preop	PSA, klinik evre, biyopsi Gleason skor, pozitif biyopsili kor oranı	823	4	80
Kattan ve ark (33)	Preop	PSA, klinik evre, primer ve sekonder biyopsi Gleason skor	983	5	74
Stephenson ve ark (61)	Preop	PSA, klinik evre, biyopsi Gleason skoru, cerrahi yılı, pozitif ve negatif kor sayısı	1978 ve 1545	10	76 ve 79
Stephenson ve ark (63)	Postop	PSA, Gleason skor, ekstrakapsüler tutulum, seminal vezikül tutulumu, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır	1881, 1782, 1357	10	78-86
Kattan ve ark (58)	Postop	PSA, Gleason skor, ekstrakapsüler tutulum, seminal vezikül tutulumu, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır	996	5	88

Radikal prostatektomi sonrası yaşam kalitesini öngörmeye yönelik nomogramlar

Kanser tedavisinde yaşam beklentisi ve hastalıksız yaşam ön planda düşünülen parametreler olup yaşam kalitesi yeterli değeri görmemiştir. Günümüzde yaşam kalitesi daha sık değerlendirilen bir durumdur. Radikal prostatektomi sonrası inkontinans, ereksiyon bozuklukları, mental ve fiziksel sağlık sonuçları öngörmeye Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) dataları ile model oluşturulmuştur.⁶⁴Bu model ile yapılan çalışmalarda gelir durumu, yaş ve komorbidite durumu yaşam kalitesini öngörmeye bağımsız bir değişken olarak karşımıza çıkmaktadır. Kendini sağlıklı hissedenen ve komorbiditesi olmayan hastaların mental ve fiziksel sağlık durumu operasyon öncesine daha hızlı dönüş sağlamıştır.

Sonuç

Prostat kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan insidansa sahiptir. Bunun nedeni erken tanı yöntemlerinin gelişmiş olmasıdır. Tanı sonrası hangi hastalara hangi tedavilerin verilmesi gerektiği, yapılan cerrahi sonucunda hastalık ile ilişkili hangi sonuçların öngörüldüğü nomogramlar ile açığa çıkmaktadır. Nomogramların günlük kullanımda hızlı ulaşılabilir olması ve kullanışlı olması ürologların işini kolaylaştıracaktır. Postoperatif dönemde radikal prostatektomi patolojisini öngören Partin nomogramı, postoperatif lenf nodu/seminal vezikül invazyonu hakkında bilgi veren Briganti nomogramı, PSA rekürrensini öngören Kattan nomogramları bu konularda sık kullanılan ve tedaviyi yönlendirme açısından değerli nomogramlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Culp, M.B., et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*, 2020. 77: 38.
2. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
3. European Association of Urology prostate cancer guidelines 2022
4. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
5. Herrera-Caceres, J.O., et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: E453.
6. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer HP, et al: Intra-individual comparison of (68)Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016
7. Hamidi, N., et al. "The Importance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging on Prostate Cancer Diagnosis." *Bulletin of Urooncology* 2016: 4.
8. Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40: 244
9. Partin, A.W., et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 2001. 58: 843.
10. van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e87.
11. Harnden, P., et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007. 8: 411
12. Epstein, J.I., et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2005: 34
13. Hollemans, E., et al. Prostate Carcinoma Grade and Length But Not Cribriform Architecture at Positive Surgical Margins Are Predictive for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: 191
14. Cao, D., et al. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology*, 2011. 77: 1409
15. Linzer, D.G., et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology*, 1996. 48: 757.
16. Cooperberg, M.R., 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: 1938.

17. Gandaglia, G., et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 506

18. Eastham, J.A., et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline 2022

19. American Joint Committee on Cancer. Prostate. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 715-725.

20. Klein EA. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. In Savarese DMF, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2021..

21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 1.2022.

22. Ross A, D'Amico AV, Freedland S. Molecular prognostic tests for prostate cancer. In Savarese DMF, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2021.

23. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348: 2491

24. Hovels, A.M., 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.

25. Perera, M., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 403.

26. Wu, Hui, et al. Diagnostic performance of 68Gallium labelled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging for staging the prostate cancer with intermediate or high risk prior to radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *The World Journal of Men's Health* 38.2 (2020): 208.

27. Van Nieuwenhove S., et al: Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging* 2020

28. Corfield, J., et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*, 2018. 36: 519

29. Yaxley JW., et al: Outcomes of primary lymph node staging of intermediate and high risk prostate cancer with 68Ga-PSMA positron emission tomography/computerized tomography compared to histological correlation of pelvic lymph node pathology. *J Urol* 2019

30. Meißner S., et al: Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to 68Ga-PSMA PET-CT. *Sci Rep* 2019
31. Barboza FG., et al: Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer. *Clinics* 2018
32. Moreira L., et al. "Accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT for lymph node and bone primary staging in prostate cancer." *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Vol. 40. No. 3. Elsevier, 2022
33. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-71.
34. Shariat SF, Karakiewicz PI, Margulis V, Kattan MW. Inventory of prostate cancer predictive tools. *Curr Opin Urol* 2008;18:279-96.
35. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Jr., Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostatespecific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46:205-12.
36. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.
37. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095-101.
38. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, 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;277:1445-51.
39. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-8.
40. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, Young DC, Bahn DK, Kochie P, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996;156:1375-80.
41. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98:788-93.
42. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170:1792-7.

43. Chun, Felix K-H., et al. "Prostate cancer nomograms: an update." *European urology* 50.5 (2006): 914-926.
44. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, Jr., Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987;138:92-8.
45. Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz PI, Palisaar J, Daghofer F, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;171:177-81.
46. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, Peschel RE, Partin AW, Gross CP. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol* 2010;183:105-11.
47. Eskicorapci SY, Karabulut E, Turkeri L, Baltaci S, Cal C, Toktas G, et al. Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *Eur Urol* 2005;47:185-9.
48. Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP, et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996;155:1361-7.
49. Satake N, Ohori M, Yu C, Kattan MW, Ohno Y, Miyakawa A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting extracapsular extension in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 2010;17:267-72.
50. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798-803.
51. King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. *Int J Cancer* 2000;90:305-11.
52. Isariyawongse BK, Sun L, Banez LL, Robertson C, Polascik TJ, Maloney K, et al. Significant discrepancies between diagnostic and pathologic Gleason sums in prostate cancer: the predictive role of age and prostatespecific antigen. *Urology* 2008;72:882-6.
53. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154:131-8.
54. Capitanio U, Karakiewicz PI, Jeldres C, Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al. The probability of Gleason score upgrading between biopsy and radical prostatectomy can be accurately predicted. *Int J Urol* 2009;16:526-9.
55. Stackhouse DA, Sun L, Schroeck FR, Jayachandran J, Caire AA, Acholo CO, et al. Factors predicting prostatic biopsy Gleason sum under grading. *J Urol* 2009;182:118-22; discussion 23-4.
56. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170:1792-7.

57. Berglund RK, Stephenson AJ, Cronin AM, Vickers AJ, Eastham JA, Klein EA, et al. Comparison of observed biochemical recurrence-free survival in patients with low PSA values undergoing radical prostatectomy and predictions of preoperative nomogram. *Urology* 2009;73:1098-103.

58. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-507.

59. Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, Bauer JJ, Sun L, Flanders SC, et al. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases. *J Urol* 2001;166:1322-7.

60. Thanigasalam R, Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, Sutherland SI, Sutherland RL, et al. Stage migration in localized prostate cancer has no effect on the post-radical prostatectomy Kattan nomogram. *BJU Int* 2010;105:642-7.

61. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-5.

62. Porter CR, Suardi N, Capitanio U, Hutterer GC, Kodama K, Gibbons RP, et al. A nomogram predicting prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy. *Urol Int* 2010;84:132-40

63. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:715-7.

64. Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, Lubeck DP, Kattan MW, Carroll PR, et al. Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol* 2004;171:703-7; discussion 7-8.

Bölüm 6

Prostat Kanserinde Tümör Belirteçleri

Hakan Bahadır Haberal, Çağrı Şenocak, Ömer Faruk Bozkurt

Giriş

Günümüzde prostat kanserinin tanı ve takibinde en yaygın olarak kullanılan belirteç prostat spesifik antijen (PSA)'dir. PSA'nın bulunması prostat kanserinin yönetiminde bir dönüm noktası olmuştur. PSA'nın kanser spesifik olmaktan ziyade organ spesifik olması nedeniyle benign durumlarda da yükselmesi ve tarama testi olarak kullanılmasıyla birlikte, klinik olarak önemli olmayan prostat kanserlerinde radikal tedavilerin uygulanmaya başlanması çeşitli tartışmaların olmasına yol açmıştır.¹ Bu nedenle farklı kan ve idrar belirteçlerinin kullanılması gündeme gelmiştir. Bu belirteçler ve içerdikleri parametreler Tablo 1'de özet olarak verilmiştir.

1. Kan Belirteçleri

- **PSA**

PSA ilk olarak 1979 yılında tanımlanan hem prostat epitel hücresi hem de prostat kanser hücresi tarafından üretilen, semenin likefaksiyonunu sağlayan kallikrein ailesinden bir serin proteazdır.^{2, 3} PSA taraması prostat kanserinin yönetiminde dramatik bir değişikliğe yol açmıştır. Yaş aralıklarına göre PSA referans değerlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmış olsa da,^{4, 5} her PSA değerinde hem prostat kanseri hem de yüksek dereceli prostat kanseri riski olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu risk PSA düzeyi arttıkça yükselmektedir.⁶ PSA ve PSA'dan türetilen belirteçler hem prostat kanseri tanısı hem de tedavi takibinde tek başlarına ve nomogramlar içerisinde yer alarak kullanılmaktadır.^{7, 8}

Serbest/Total PSA Oranı

Avrupa Üroloji Derneği serbest/total PSA oranının -çeşitli analiz öncesi ve klinik faktörlerden etkilenmesi nedeniyle- değerlendirilirken ihtiyatlı davranılması gerektiğini belirtmiştir.⁹ Martínez-Piñero ve ark. yaptıkları çalışmada hasta yaşının PSA ve serbest PSA yüzdesi üzerinde etkisi olduğunu ve serbest/total PSA oranı için kestirim değeri, duyarlılık ve özgüllüğü değiştirebileceğini göstermiştir.¹⁰ Stephen ve ark. serbest/total PSA oranının prostat kanseri tanısı için prostat hacmi 40cm³'ün altında olan hastalarda kullanılması gerektiğini belirtmiştir.¹¹

Bunlara paralel olarak, Huang ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında serbest/total PSA'nın düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu bu nedenle prostat kanseri tanısında tek başına kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir.¹²

Catalona ve ark. yaptıkları çalışmada serbest/total PSA oranı için %25 değeri kullanıldığında prostat kanserlerinin %20 gereksiz biyopsiden kaçınılması %95'inin tespit edilebildiğini göstermiştir.¹³ PSA değeri 4-10 ng/mL olan hastalarda yaptıkları çok değişkenli

analizde serbest PSA oranının prostat kanseri için prediktif faktör olduğunu ve serbest PSA oranı arttıkça prostat kanseri riskinin azaldığını ortaya koymuştur. Hastanın yaşından bağımsız olarak serbest/total PSA oranının %10'nun altında olduğunda prostat kanseri riskinin yüksek olduğunu belirtmiştir. Roddam ve ark. yayınladıkları 66 çalışmadan oluşan meta-analizde total PSA 2-10 ng/mL aralığında olduğunda serbest/total PSA oranının tanılabilir performansının total PSA'dan daha iyi olduğunu göstermiştir.¹⁴ Aynı çalışmada serbest/total PSA oranının tanılabilir performansının total PSA 4-10 ng/mL aralığında olduğunda total PSA 2-4 ng/mL aralığında olduğundan daha iyi olduğunu da göstermiştir. Çalışma sonucunda yüksek kanser saptama oranıyla gereksiz biyopsi sayısının azaltılabileceğini de belirtmişlerdir.

IsoPSA

IsoPSA testi, kompleks PSA molekülündeki değişiklikleri konsantrasyondan ziyade yapısal bazlı olarak değerlendiren bir tetkiktir. Plazma numuneleri sulu iki fazlı bir sistemle bölünmekte ve sonrasında her fazda total ve serbest PSA ölçümü yapılmaktadır.

Klein ve ark. 261 hastalık serilerinde IsoPSA'nın konsantrasyon bazlı PSA ölçümü karşısında biyopsi kararı verilmesinde ve gereksiz biyopsiden kaçınılmasında üstün olduğunu göstermiştir.¹⁵ Stovsky ve ark. 2019 yılında IsoPSA için yaptıkları prospektif korelasyon çalışmasının sonuçlarını yayınlamıştır.¹⁶ Çalışma sonucunda iso PSA'nın $\geq$ Gleason 7 prostat kanseri tespitinde total PSA ve serbest/total PSA oranından daha üstün olduğunu raporlamıştır.

PSA Dansitesi

Serum PSA düzeyinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. Bu yöntem için bütün hastaların volümetrik ölçüme gereksinim göstermesi yöntemin dezavantajı olarak görülmektedir. Literatürde farklı çalışmalarda klinik önemli prostat kanserinin belirlenmesi için farklı PSA dansitesi değerlerinin (0.07 ng/mL², 0.10 ng/mL², 0.15 ng/mL² ve 0.20 ng/mL²) kullanılması önerilmiştir.¹⁷⁻²¹

Omri ve ark. çalışmalarında 75cc'nin altında prostat boyutu olan hastalarda PSA dansitesinin 0.15'in üzerinde olmasının klinik olarak anlamlı prostat kanseri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁷ Nordström ve ark. ise çalışmalarında 0.10 ng/mL² ve 0.15 ng/mL²'nin kestirim değeri olarak belirlenmesinin klinik olarak anlamlı prostat kanserinin daha az sayıda tespit edilmesine yol açacağını belirtmiş ve 0.07 ng/mL²'nin kestirim değeri olarak kullanılmasını önermiştir.²⁰

PSA Dinamikleri (PSA Velositesi / PSA İikilenme Zamanı)

PSA velositesi PSA'daki yıllık olarak (ng/mL/yıl) artışı ve PSA ikilenme zamanı ise belirli bir PSA sayısal değerinin iki katına çıkması için gerekli zamanı ifade etmektedir.²²

Vickers ve ark. yayınladıkları sistematik derleme çalışmasında tedavi öncesi PSA dinamiklerinin sadece PSA testinin sağladığı prediktif değer in ötesinde katkı sağladığına ilişkin oldukça kısıtlı veri olduğunu belirtmiştir.²² Yazarlar, çalışma sonucunda PSA dinamiklerinin erken evre prostat kanserinde klinik karar aşamasında kullanılmasını bu

nedenle önermemiştir. Benzer şekilde, O'Brien ve ark. yayınladıkları çalışmalarında hem PSA ikilenme zamanı hem de PSA velositesi için farklı çalışmalarda farklı tanımlamalar kullanıldığını belirtmiştir.²³ Bu çalışmada yaptıkları analiz sonucunda radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrensin ve metastazın öngörülmesinde tedavi öncesi PSA dinamiklerinin sadece PSA testine kısıtlı olarak katkı sağladığını belirtmişlerdir. Van den Broeck ve ark. yayınladıkları sistematik derleme çalışmasında tedavi sonrasındaki PSA ikilenme zamanının kısa olmasının biyokimyasal rekürrensi olan hastalarda sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir.²⁴ Bu çalışma sonrasında Avrupa Üroloji Derneği tedavi sonrasında biyokimyasal rekürrensi olan hastaları PSA ikilenme zamanının 1 yılın altında ve üzerinde olmasına göre düşük riskli ve yüksek riskli olarak gruplara ayırmıştır.⁹

Lokalize hastalıkta ya da tedavi öncesi dönemde PSA hem malign hem de benign koşullardan etkilenirken; ileri evre prostat kanserinde durum farklıdır ve PSA neredeyse tamamen malign hastalıkla ilişkilidir.²⁵ Robinson ve ark. 417 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastasında sağkalımın öngörülmesi için PSA belirteçlerini analiz etmiştir.²⁶ Çalışmaları sonucunda PSA ile ilişkili parametreler içerisinde PSA velositesinin en güvenilir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Howard ve ark. metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarda yaptıkları çalışmada PSA ikilenme zamanı ile metastaz gelişimi, genel sağkalım ve prostat kanserine özgü sağkalımın ilişkili olduğunu göstermiştir.²⁷ Avrupa Üroloji Derneği de prostat kanseri tedavi kılavuzunda çeşitli hasta gruplarında hormonal tedavi kararının verilmesinde PSA ikilenme zamanının kullanılabileceğini belirtmiştir.⁹ Bu nedenlerle, ileri evre prostat kanseri olan hastalarda PSA dinamiklerinin öngörücü modellerde yer alması tanısız olarak karar vermede fayda sağlayabilir.

• *Prostate Health İndeksi*

Prostate Health İndeksi (PHI) (Beckman Coulter Inc., Brea, CA®) prostat spesifik kan biyomarkerları olan total PSA, serbest PSA ve [-2]pro-PSA izoform'dan oluşan bir formülasyon testidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımı 2012 yılında onaylanmıştır.

Catalona ve ark. normal rektal muayenesi olan ve PSA değeri 2–10 ng/mL olan 892 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek PHI'nin hem Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (ISUP) grade 1 ve üzeri prostat kanseri hem de ISUP grade 3 ve üzeri prostat kanseri riskinin belirlenmesinde PSA ve serbest PSA'ya göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir.²⁸ Yazarlar PHI'nin gereksiz biyopsilerin azaltılması için tarama testi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Lughezzani ve ark. prospektif olarak yaptıkları çalışmalarında preoperatif PHI'nin robot yardımlı radikal prostatektomi yapılan hastalarda erken dönem biyokimyasal rekürrensi öngörmesindeki gücünü değerlendirmişlerdir.²⁹ Çalışmaları preoperatif PHI'nin hastaları biyokimyasal rekürrens açısından yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırmada kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bunlara ek olarak, yüksek PHI skorunun hem olumsuz radikal prostatektomi spesmen patolojisi hem de aktif izlem hastalarında biyopsi sonucunda yeniden sınıflandırmanın öngörülmesiyle de anlamlı olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir.³⁰

- ***Dört Kallikrein Skoru***

Dört Kallikrein (4K) skoru (OPKO Diagnostics, Woburn, MA®) prostat spesifik kan biyomarkerları (total PSA, serbest PSA, intakt PSA ve insan kallikrein 2) ve klinik parametrelerden (hasta yaşı, geçmiş biyopsi öyküsü ve rektal muayene bulguları) oluşan klinik önemli prostat kanseri riskinin belirlenmesi için kullanılan testlerden biridir. FDA tarafından kullanımı 2021 yılında onaylanmıştır.

Konety ve ark. 2015 yılında 35 farklı merkezde çalışan ürologların pratik uygulamalarını değerlendirmiştir.³¹ 4K skorunun kullanılması hastaların %88.7'sinde biyopsi kararını etkilemiştir. Yüksek 4K skoru ile prostat biyopsisi yapılmasının ve 4K skoru risk kategorisi ile biyopsi patolojisinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 4K skorunun prostat biyopsisi sayısında azalma sağlarken, agresif kanserlerin yakalanma olasılığında artış sağlayacağını belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Darst ve ark., 4K skorunu sadece total PSA ve total + serbest PSA'yı birlikte kullanarak karşılaştırdıkları farklı etnik ve ırktan hastaları içeren çalışmalarını 2020 yılında yayınlamışlardır.³² Bu çalışmalarında, 4K skorunun prostat kanseri, klinik önemli prostat kanseri, Gleason 8 ve üzeri prostat kanseri ve prostat kanserine bağlı ölümlerin öngörülmesinde daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç 4K skorunun farklı etnik gruplarda prostat kanseri taramasında bir potansiyel gösterdiğini ortaya koymuştur.

- ***Stockholm 3 Modeli***

Grönberg ve ark. 2015 yılında Stockholm-3 çalışmasına ilişkin sonuçlarını yayınlamıştır.³³ Yazarların bu çalışmada kullandıkları modelde kan plazma biyomarkerları (PSA, serbest PSA, intakt PSA, insan kallikrein 2, makrofaj inhibitör sitokin-1 ve mikroseminoprotein-β), genetik markerlar, klinik değişkenler (yaş, aile öyküsü, geçmiş biyopsi öyküsü) ve prostat bulguları (parmakla rektal muayene bulguları ve prostat boyutu) yer almaktadır. Çalışma sonucunda Stockholm 3 modelinin PSA ile kıyaslandığında ISUP 2 ve üzeri prostat kanserini %32 daha az biyopsi ile saptadığı belirlenmiştir. Ström ve ark. 2018 yılında Stockholm 3 modeli için güncelleme çalışması yapmış ve yeni modelde intakt PSA yerine HOXB13'e yer vermiştir.³⁴ Bu yeni modelle birlikte PSA ile kıyaslandığında ISUP 2 ve üzeri prostat kanserinin yakalanması için gerekli biyopsi sayısının %34 azaldığı raporlanmıştır. Her iki çalışma da Stockholm 3 modelinin hastalar için biyopsi kararının verilmesinde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur.

2. İdrar Belirteçleri

- ***Prostat Kanseri Antijeni 3***

Prostat kanser antijeni (PCA) 3, aynı zamanda DD3, 1999 yılında Bussemakers ve ark. tarafından tanımlanmıştır.³⁵ PCA 3, prostat kanserli hücrelerde normal prostat hücrelerine göre yüksek oranda eksprese edilmektedir. PCA 3 geni 9q21-22 kromozomunda yer alan herhangi bir protein kodlamayan bir RNA özelliği göstermektedir.³⁶ PCA testi için parmakla rektal muayene sonrasında 20-30 ml ilk idrarın toplanması gerekmektedir.

Nakanishi ve ark. yaptıkları çalışmada PCA 3 skorunun tümör volümü ve Gleason skoru ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.³⁷ Bu durumun, düşük grade ve tümör hacmine sahip hastaların seçilmesi için kullanılabileceğini önermişlerdir. Benzer şekilde, Whitman ve ark. PCA 3 skorunun radikal prostatektomi sonrası ekstrakapsüler invazyon ve tümör boyutu ile anlamlı korelasyon gösterdiğini raporlamıştır.³⁸

- ***TMPRSS2:ERG füzyonu***

ERG geni ETS (Eritroblast Dönüşümüne Özel) transkripsiyon faktörleri ailesine dahil olan bir onkogendir.³⁹ Transmembran proteaz serin 2 TMPRSS2 geni tarafından kodlanmaktadır. Prostat epitel hücresinin lümenal tarafından eksprese olmaktadır ve kanserli dokuda benign özellikteki dokuya oranla androjenlere yanıt olarak daha fazla eksprese olduğu bilinmektedir.⁴⁰

Tomlins ve ark. 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında TMPRSS2:ERG füzyonunun hem biyopsi hem de radikal prostatektomi sonrasında klinik önemli prostat kanseri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴¹ Benzer şekilde, Leyten ve ark. TMPRSS2:ERG füzyonunun biyopsi Gleason skoru ve klinik tümör evresiyle anlamlı prediktif ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur.⁴² 2018 yılında yayınlanmış bir meta-analiz çalışması da TMPRSS2:ERG füzyonunun prostat kanseri ile ilişkisi olduğunu göstermiştir.⁴³ TMPRSS2:ERG füzyonu prostat kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde gösterilmiştir.^{39, 44, 45}

- ***Exosome Dx***

Eksozomlar, hücrelerden salgılanan ve kan ve idrar da dahil olmak üzere çeşitli biyolojik sıvılara dökülen keseciklerdir.^{46, 47} Ana kaynak hücrelerini temsil etmeleri ve zengin bir RNA kaynağı olmaları nedeniyle tümör hücresi profilinin oluşturulması için umut vericidirler. Exosome Dx testi (ExoDx Prostate IntelliScore, Exosome Diagnostics) sıvı bazlı, rektal muayeneye bağımlı olmayan bir idrar analiz testidir. Bu testte SPDEF (SAM pointed domain-containing Ets transcription factor), PCA3 ve TMPRSS2:ERG analiz edilmektedir.

McKiernan ve ark. çalışmalarında bu noninvaziv 3-gen testinin ISUP 2 ve üzeri prostat kanserinin ISUP 1 prostat kanseri ve benign patolojilerden ayırımında standart yöntemlere oranla daha başarılı olduğunu göstermiştir.⁴⁷ Aynı grubun bir başka prospektif çalışması da ExoDx skoru ile ISUP grade 2 ve üzeri kanser tanısının %89 negatif prediktif değer ile %26 gereksiz biyopsiden kaçınılması konulabileceğini göstermiştir.⁴⁸

3. Doku Belirteci

- ***ConfirmMDx***

ConfirmMDx testi (MDxHealth, Irvine, CA®) benign prostat dokusunun yakınındaki prostat kanseri odağının epigenetik farklılık göstermesi temeline dayanmaktadır. Biyopsi materyalindeki benign prostat dokusunda üç genin (APC, RASSF1 ve GSTP1) metilasyon seviyesi ölçülmektedir.

Partin ve ark. çalışmasında 5 merkezi içeren 350 örneği değerlendirmiş ve hastalara 24 ay içerisinde tekrar prostat biyopsisi yapılmıştır. Yazarlar bu testin negatif prediktif değerinin %88 olduğunu belirtmiştir.⁴⁹ Stewart ve ark.'nın çok uluslu çalışmasında 30 aylık süre içerisinde bu testin negatif prediktif değerinin %90 olduğunu göstermiştir.⁵⁰ Benzer şekilde, Waterhouse ve ark.'nın 30 aylık süreyi içeren çok merkezli çalışmasında ConfirmMDx testi için prostat kanseri ve $\geq$ Gleason 7 prostat kanseri tanısı için negatif prediktif değerin sırasıyla %78.8 ve %94.2 olduğunu raporlamıştır.⁵¹

Avrupa Üroloji Derneği, limitli veri olması nedeniyle bu testin rutin uygulamada kullanılması konusunda öneride bulunmamıştır.⁹

4. Kombine Belirteçler

- *SelectMDX*

SelectMDX, idrarda DLX1 ve HOXC6 ekspresyon seviyesinin yaş, PSA, prostat boyutu ve parmakla rektal muayene bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi temeline dayanan bir testtir.

Van Neste ve ark. çalışmalarında bu yöntemle ISUP 2 ve üzeri prostat kanseri riski olan hastaların daha iyi bir şekilde belirlenebileceğini ve gereksiz biyopsi sayısında azalma sağlanabileceğini göstermiştir.⁵² Benzer şekilde, 1955 hastayı içeren çok uluslu ve çok merkezli bir çalışmada 2 gene dayalı olan bu idrar analizi yönteminin klinik önemli prostat kanserinin belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değeri olduğu belirlenmiştir.⁵³

- *Michigan Prostat Skoru*

Michigan Prostat Skoru (MiPS) PSA, idrar biyomarkerları olan TMPRSS2:ERG ve PCA3 olmak üzere 3 belirteçten oluşmaktadır.

Tomlins ve ark. 1244 hastadan oluşan prospektif serilerinde MiPS'nin prostat kanseri ve yüksek dereceli prostat kanseri (Gleason skoru > 6) tanısında PSA ile kıyaslandığında daha başarılı olduğunu göstermiştir.⁵⁴ Bununla birlikte, Ankerst ve ark. yaptıkları çalışmada TMPRSS2:ERG'nin bu modelde sağladığı faydanın ihmal edilebilir düzeyde olduğunu raporlamıştır ve TMPRSS2:ERG için ileri validasyon çalışmalarına ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.⁵⁵

Tablo 1. Prostat kanseri tanısında kullanılan belirteçler.

Test Adı	Örnek Türü	İçerdiği Parametreler
PSA	Kan	PSA, Serbest/total PSA oranı, IsoPSA, PSA dansitesi, PSA velositesi, PSA ikilenme zamanı
Prostate Health İndeksi	Kan	Total PSA, serbest PSA ve [-2]pro-PSA izoform
4K Skoru	Kan	Total PSA, serbest PSA, intakt PSA, insan kallikrein 2 ve klinik parametreler (hasta yaşı, geçmiş biyopsi öyküsü ve parmakla rektal muayene bulguları)
Stockholm 3 Modeli	Kan	PSA, serbest PSA, <i>intakt PSA (Model 1), HOXB13 (Model 2)</i> , insan kallikrein 2, makrofaj inhibitör sitokin-1 ve mikroseminoprotein-β, genetik markerlar, klinik değişkenler (yaş, aile öyküsü, geçmiş biyopsi öyküsü, parmakla rektal muayene bulguları ve prostat boyutu)
PCA 3 Skoru	İdrar	PCA 3
TMPRSS2:ERG füzyonu	İdrar	TMPRSS2:ERG
Exosome Dx	İdrar	SPDEF, PCA3 ve TMPRSS2:ERG
ConfirmMDx	Doku	APC, RASSF1 ve GSTP1 metilasyonu
SelectMDX	Kan+İdrar	Serum PSA, idrar DLX1 ve HOXC6 ekspresyon seviyesi ve klinik parametreler (yaş, prostat boyutu ve parmakla rektal muayene bulguları)
MiPS	Kan+İdrar	Serum PSA, idrar TMPRSS2:ERG ve PCA3

SONUÇ VE ÖZET

Prostat kanseri tanısında kullanılmak üzere son dönemde çeşitli kan, idrar, doku ve kombine belirteçler ortaya konulmuştur. Avrupa Üroloji Derneği, prostat kanseri kılavuzunda bu belirteçlerin PSA değeri 2–10 ng/mL arasında olan ve normal rektal muayene bulgusuna sahip hastaların biyopsi kararında kullanılmasını önermiştir.⁹

Kaynaklar

- 1) Narain TA, Sooriakumaran P. Beyond Prostate Specific Antigen: New Prostate Cancer Screening Options. *World J Mens Health* 2022; 40(1):66-73.
- 2) Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21(2):383-91.
- 3) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17(2):159-63.
- 4) Anderson JR, Strickland D, Corbin D, Byrnes JA, Zweiback E. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46(1):54-7.
- 5) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Gorman CJ, Panser LA, *et al.* Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270(7):860-4.
- 6) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2239-46.
- 7) Caras RJ, Sterbis JR. Prostate cancer nomograms: a review of their use in cancer detection and treatment. *Curr Urol Rep* 2014; 15(3):391.
- 8) Hammerer PG, Kattan MW, Mottet N, Prayer-Galetti T. Using prostate-specific antigen screening and nomograms to assess risk and predict outcomes in the management of prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98(1):11-9.
- 9) Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), De Santis M, *et al.* EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
- 10) Martinez-Pineiro L, Garcia Mediero JM, Gonzalez Gancedo P, Tabernero A, Lozano D, Lopez-Tello JJ, *et al.* Probability of prostate cancer as a function of the percentage of free prostate-specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *World J Urol* 2004; 22(2):124-31.
- 11) Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997; 79(1):104-9.
- 12) Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(13):e0249.
- 13) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, *et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279(19):1542-7.

- 14) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, *et al.* Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48(3):386-99; discussion 98-9.
- 15) Klein EA, Chait A, Hafron JM, Kerns KM, Manickam K, Stephenson AJ, *et al.* The Single-parameter, Structure-based IsoPSA Assay Demonstrates Improved Diagnostic Accuracy for Detection of Any Prostate Cancer and High-grade Prostate Cancer Compared to a Concentration-based Assay of Total Prostate-specific Antigen: A Preliminary Report. *Eur Urol* 2017; 72(6):942-9.
- 16) Stovsky M, Klein EA, Chait A, Manickam K, Stephenson AJ, Wagner M, *et al.* Clinical Validation of IsoPSA, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. *J Urol* 2019; 201(6):1115-20.
- 17) Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, *et al.* Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate* 2020; 80(16):1444-9.
- 18) Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, *et al.* Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000; 56(2):255-60.
- 19) Pepe P, Candiano G, Fraggetta F, Galia A, Grasso G, Allegro R, *et al.* Is PSA density still useful in diagnosing prostate cancer? *Arch Ital Urol Androl* 2009; 81(4):199-202.
- 20) Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21(1):57-63.
- 21) Gustafsson O, Mansour E, Norming U, Carlsson A, Tornblom M, Nyman CR. Prostate-specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer--a study of a randomly selected population of 2,400 men. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(6):373-7.
- 22) Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(3):398-403.
- 23) O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, *et al.* Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3591-7.
- 24) Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, *et al.* Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019; 75(6):967-87.
- 25) Vickers AJ, Thompson IM, Klein E, Carroll PR, Scardino PT. A commentary on PSA velocity and doubling time for clinical decisions in prostate cancer. *Urology* 2014; 83(3):592-6.

26) Robinson D, Sandblom G, Johansson R, Garmo H, Aus G, Hedlund PO, *et al.* PSA kinetics provide improved prediction of survival in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2008; 72(4):903-7.

27) Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, *et al.* Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2017; 120(5B):E80-E6.

28) Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, *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(5):1650-5.

29) Lughezzani G, Lazzeri M, Buffi NM, Abrate A, Mistretta FA, Hurle 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.

30) Lepor A, Catalona WJ, Loeb S. The Prostate Health Index: Its Utility in Prostate Cancer Detection. *Urol Clin North Am* 2016; 43(1):1-6.

31) 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(4):231-40.

32) Darst BF, Chou A, Wan P, Pooler L, Sheng X, Vertosick EA, *et al.* The Four-Kallikrein Panel Is Effective in Identifying Aggressive Prostate Cancer in a Multiethnic Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(7):1381-8.

33) Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, *et al.* Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015; 16(16):1667-76.

34) Strom P, Nordstrom T, Aly M, Egevad L, Gronberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *Eur Urol* 2018; 74(2):204-10.

35) 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(23):5975-9.

36) Schalken J. Interview with Jack Schalken. PCA3 and its use as a diagnostic test in prostate cancer. Interview by Christine McKillop. *Eur Urol* 2006; 50(1):153-4.

37) Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, *et al.* PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008; 179(5):1804-9; discussion 9-10.

38) Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, *et al.* PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008; 180(5):1975-8; discussion 8-9.

- 39) Sanguedolce F, Cormio A, Brunelli M, D'Amuri A, Carrieri G, Bufo P, *et al.* Urine TMPRSS2: ERG Fusion Transcript as a Biomarker for Prostate Cancer: Literature Review. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(2):117-21.
- 40) Thunders M, Delahunt B. Gene of the month: TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2). *J Clin Pathol* 2020; 73(12):773-6.
- 41) Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, *et al.* Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med* 2011; 3(94):94ra72.
- 42) Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, *et al.* Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(3):534-42.
- 43) Garcia-Perdomo HA, Chaves MJ, Osorio JC, Sanchez A. Association between TMPRSS2:ERG fusion gene and the prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol* 2018; 71(4):410-9.
- 44) Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, Furusato B, Sun C, Chen Y, *et al.* Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. *Oncogene* 2005; 24(23):3847-52.
- 45) Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, *et al.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310(5748):644-8.
- 46) Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, Baranov V, Mincheva-Nilsson L, Breakefield XO, *et al.* Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; 100(10):1603-7.
- 47) McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, *et al.* A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* 2016; 2(7):882-9.
- 48) McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, Partin A, Carter B, Brown G, *et al.* A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10ng/ml at Initial Biopsy. *Eur Urol* 2018; 74(6):731-8.
- 49) Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, *et al.* Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014; 192(4):1081-7.
- 50) Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delree P, Delga A, McNeill SA, *et al.* Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol* 2013; 189(3):1110-6.
- 51) Waterhouse RL, Jr., Van Neste L, Moses KA, Barnswell C, Silberstein JL, Jalkut M, *et al.* Evaluation of an Epigenetic Assay for Predicting Repeat Prostate Biopsy Outcome in African American Men. *Urology* 2019; 128(62-5).

52) Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, *et al.* Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* 2016; 70(5):740-8.

53) Haese A, Trooskens G, Steyaert S, Hessels D, Brawer M, Vlaeminck-Guillem V, *et al.* Multicenter Optimization and Validation of a 2-Gene mRNA Urine Test for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer before Initial Prostate Biopsy. *J Urol* 2019; 202(2):256-63.

54) Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, *et al.* Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol* 2016; 70(1):45-53.

55) Ankerst DP, Goros M, Tomlins SA, Patil D, Feng Z, Wei JT, *et al.* Incorporation of Urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2:ERG into Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator. *Eur Urol Focus* 2019; 5(1):54-61.

Bölüm 7

Prostat Kanserinde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü ve PIRADS Klasifikasyonu

Hasan Aydın

Giriş

Prostat kanseri erkek malignitelerinin %36'sını oluşturmakta olup erkeklerde en sık tanı konulan kanser tipidir. Yaşam boyunca her 6-8 erkekten birinde (%16) prostat kanseri gelişecektir. Prostat kanserlerinin %70-75'i periferel zondan kaynaklanır.⁽¹⁻⁴⁾

Prognozun en önemli belirteci ise Gleason skoru ve tanı anındaki klinik evredir. Prostat spesifik antiijen (PSA) taraması erken tanı, erken klinik evre ve daha düşük Gleason skorlarında tümör saptanmasını sağlar.^(1,3) Prostat kanserinde kullanılan tanısal metodlar dijital rektal muayene, serum PSA ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsidir. PSA testi spesifik bir test değildir ve normal PSA değeri tümörü dışlamaz. TRUS-eşliğinde biyopsi de standardize edilmiş olmakla birlikte hedefe yönelik yapılan bir inceleme değildir.^(1,4,5)

Günümüzde, prostat kanserini saptamada ve lokalize etmede prostat dokusu hakkında anatomik ve fonksiyonel bilgi de sağlayan multiparametrik MRG (mpMRG) uygulanmaktadır. Yeni geliştirilen Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2.1 (PI-RADS v2.1), şüpheli kanser olgularında lezyonu saptama, lokalize etme, karakterize etme ve risk düzeyi saptanmasını arttırmak için tasarlanmıştır.⁽⁶⁻⁸⁾

Multiparametrik Prostat MRG (mpMRG)

Günümüzde prostat kanserini saptamada yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme ile birlikte dinamik kontrastlı MRG(DKM) ve Difüzyon ağırlıklı MRG(DAG) denilen 2 fonksiyonel MRG tekniğini içeren mpMRG kullanılmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme anatomiye değerlendirmede, DAG lezyon karakterizasyonunda ve DKM ise kanser saptamada yüksek duyarlılık göstermektedir.^(1-3,9-11)

DAG, intrasellüler mesafedeki su moleküllerinin hareketini (difüzyon) görüntüleyebilme ve analiz etmeyi sağlar; dokuda moleküler difüzyon, genellikle hücre yapıları ve membranlar tarafından kısıtlanır.^(3,5,12,13) DAG ile “apparent diffusion coefficient” (ADC) haritalamaları yapılarak prostat kanserinin agresifliğinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi yapılabilir. Prostat kanseri normal prostat dokusuna göre daha az ADC değerleri göstermekte olup bu değerler Gleason skorları ile koreledir. Ancak, manyetik duyarlılık artefaktlarına hassasiyet yüzünden distorsiyon ve sinyal kayıpları görülebilir. Normal prostat dokusunun sinyalini baskılamak için >1000 b değerleri ve T2 etkisini en aza indirmek için de ADC haritaları kullanılmalıdır.^(2-4,14-16)

mpMRG uygulamaları 1.5 ya da 3T işlemcilerde elde olunur; düşük manyetik alanda prostat mpMRG(<1.5T), gözden geçirilmiş yeterli emsal klinik doğrulama sağlanmış çalışmalar olmadıkça önerilmez. 3T'nin 1.5T'ya kıyasla temel avantajı, artan sinyal-gürültü oranında(SNR) yatmaktadır; teorik olarak, statik manyetik alan ile doğrusal olarak SNR artar. İlaveten, uzaysal ve zamansal çözünürlüğü veya her ikisini artırmak için de kullanılır.^(6,7,17)

3T MRG'de heterojenite artışı ve daha yaygın yatkınlık artefaktları olur; ilaveten, görüntüleme süresinde bir miktar artış ve/veya SNR'de azalma söz konusudur. Bununla birlikte, mevcut son teknoloji 3T MRG tarayıcılarda bu sorunlar önemli ölçüde giderilmiş olup çoğu PI-RADS Komite üyesi 3T'nin avantajlarının bu endişelerden uzak olduğu konusunda hemfikirlerdir.^(4,6-8,18,19)

1.5T ve 3 T tarayıcılar optimize edilmiş uygun çekim parametreleri ile kullanıldığında yeterli ve güvenilir tanı kriterleri sağlayabilir, ancak PI-RADS Yönlendirme Komitesinin çoğu üyesi prostat MRG için 3 T 'yı tercih etmektedirler^(6-8,17-19). Bir hasta implante edilmiş bir cihaza sahip olduğunda(metalik kalça protezi,vb.) ya da implant yerleşim yeri görüntü kalitesini bozduğunda 3.T'da daha yaygın artefakt olacağından 1.5 T düşünülmelidir^(6,7)

Anatomik MRG sekansları

T1A Sekans

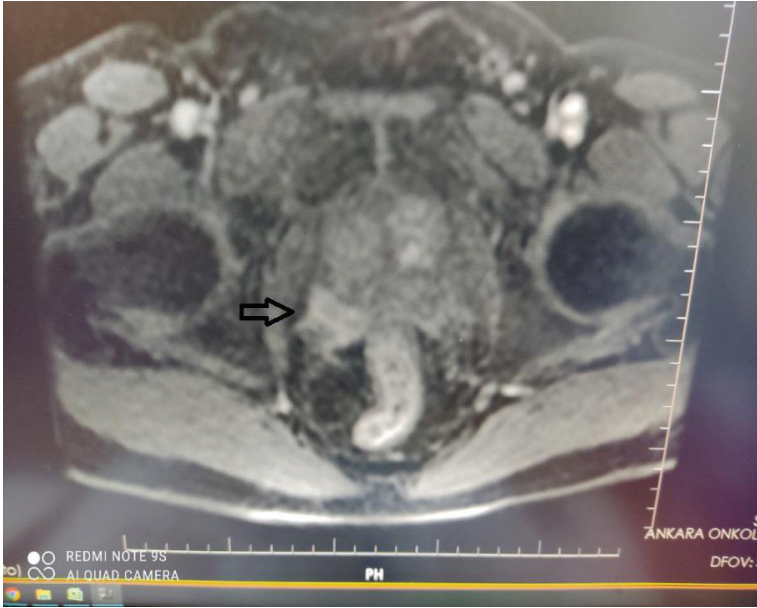
Erkek pelvisin kontrast öncesi T1A aksiyal görüntüleri, biyopsi sonrası glandüler kanama, iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH), prostatit, vb. durumlarda mpMRG'nin doğruluğunu artırmak için rutin MRG protokolüne eklenebilir.⁽¹⁻⁴⁾ Biyopsi sonrası kanama, enflamasyon vb. nedenler prostat MRG'yi etkileyip yanlış yorumlara sebebiyet verebileceğinden, biyopsi ile MRG arasındaki zaman aralığı > 4 hafta olmalıdır.^(4,20,21)

T2A Sekanslar

Zonal prostat anatomisi, prostat kapsülü, nörovasküler demetler ve seminal vezikülleri en iyi gösteren teknik olması nedeniyle T2A sekans Prostat MRG'de en yaygın kullanılan sekanstır. TZ kanserlerde temel diagnostik sekanstır.^(2-5,11,14,15,20,21) Bu sekanslarda, prostat kapsülü periferik zon(PZ) çevreleyen düşük sinyalli ince kenar olarak görünür; seminal veziküller ise, yüksek sıvı içerikleri nedeniyle yüksek sinyal özelliğinde görülürler. T2A sekanslarda kanser varlığı için kriter; TZ ve PZ'da hiperintens sinyal dağılımı göstermeyen, düşük sinyal yoğunluklu düzensiz cidarlı bir kitle veya nodül varlığıdır.^(4,20,21) (Resim 1)



Resim 1a: ADC haritalama’da sağ periferel zonda düşük ADC değeri hipointens kanser odağı.



Resim 1b:DAG.de belirgin hiperintens diffüzyon kısıtlaması gösteren sağ periferel zon odağı.



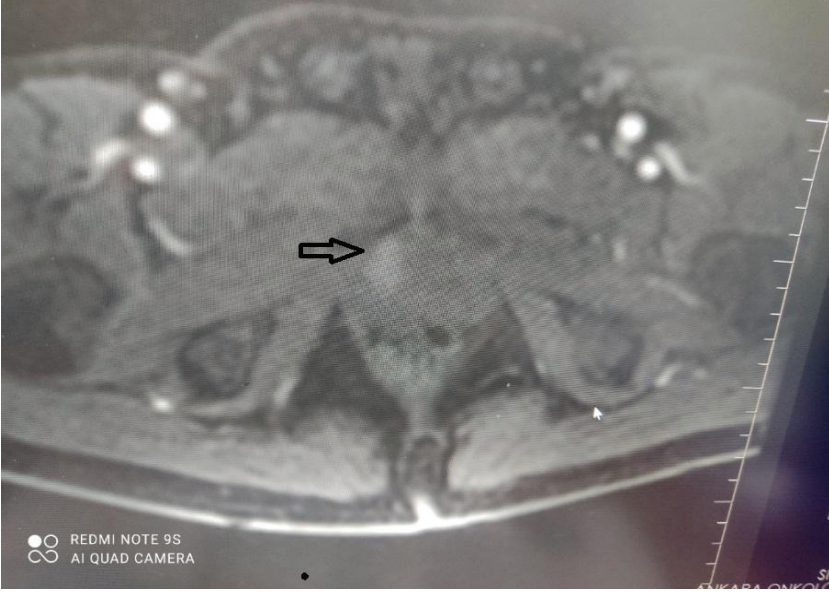
Resim 1c: T2A sekansda sağ periferel zondaki odak belirgin hipointens görünümde.

Fonksiyonel Sekanslar

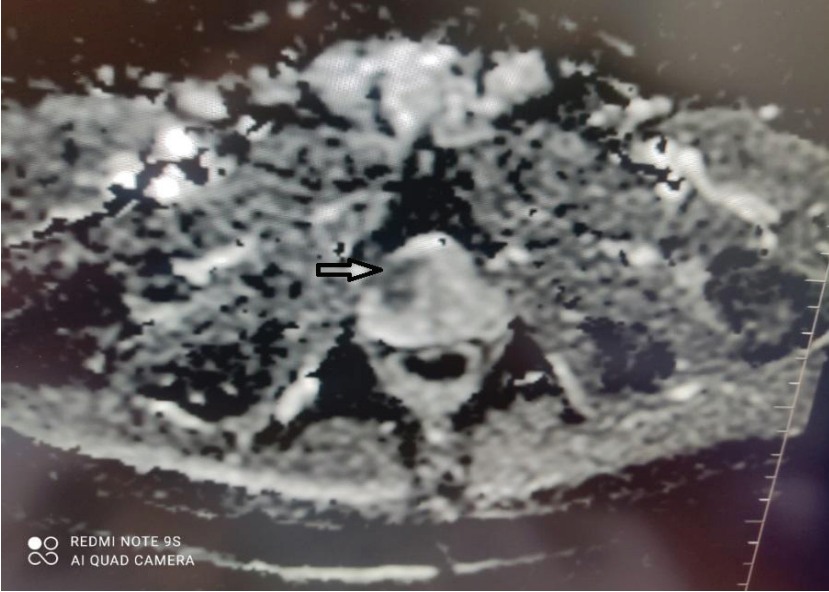
DAG ve ADC Haritalama

Serbest suyun hücre içi ve hücre dışı boşluklarda Brownian hareketini değerlendiren DAG, günümüzde neredeyse tüm MRG çekim protokollerinde bulunmaktadır.^(14,15,20-24)

Normal prostat dokusu, yüksek su difüzyon hızları içeren glandüler dokudan zengin olup çoğunlukla difüzyon hız derecesini ölçerek DAG'nin niceliksel analizine izin veren ADC haritalamada gösterilir.^(3,4,12,21) Prostat kanseri, suyun difüzyonla hücre içi boşluğa yer değiştirmesi nedeniyle DAG'de difüzyon kısıtlanması ve yüksek sinyal; ADC haritalamada ise düşük sinyal ile karakterizedir. Böylece, DAG benign prostat dokusunun malign prostat dokusundan ayırt edilmesine katkıda bulunurken, ADC değerleri de normal prostat dokusuna göre tümörlerde önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.^(2,4,11,12,14,15,20,21) Prostat kanser tespitinde DAG için tanı kriteri; çevreleyen prostat dokusuna göre, DAG'de hiperintens ve ADC haritalamasında hipointens odak veya kümelenmiş alanlardır. PZ tümörlerinde temel tanı sekansıdır.^(4,14,15,,20,21) (Resim 1,2,3)



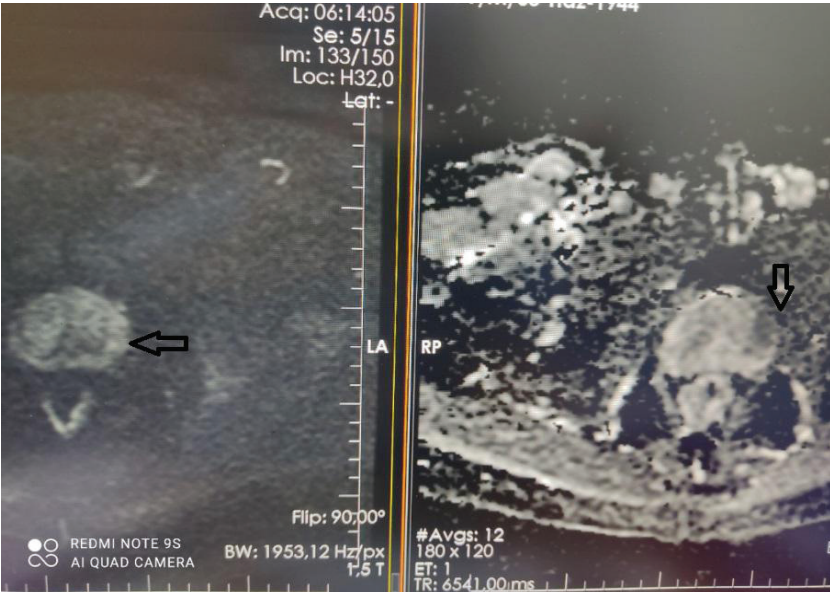
Resim 2a:DAG.de sağ apikal hiperintens diffüzyon kısıtlayan odak.



Resim 2b:ADC haritalamada sağ apikal lezyonda belirgin ADC düşüşü izlenmekte.



Resim 3a: Sol transizyonel zonda belirgin diffüzyon kısıtlaması gösteren hiperintens odak.



Resim 3b: Aynı odağın DAG ve ADC haritadaki sinyal değişimi, belirgin ADC düşüşü gözlenmekte..

Diğer yöntemlerden farklı olarak DAG intravenöz kontrast gerektirmeme avantajına sahiptir. Herhangi bir ek yazılım gerektirmeden görüntü işlenmesi basittir; aynı zamanda, çekim için daha az zaman gerektirir ve okuyucular için yorumlanması kolaydır.^(1,3-5,11-15,20-24) Ancak, DAG çekimi Eko-planar görüntüleme sekanslarından, uzaysal bozulma ve sinyal kaybı ile sonuçlanan manyetik duyarlılıktan kolayca etkilenebilir ve bu da tümör lokalizasyon tesbitinde zorluklara neden olabilir.^(1-4,21,23) Paralel görüntüleme veya çizgi tarama difüzyonuna dayalı alternatif DAG yöntemleri duyarlılık artefaktlarına neden olan birikim fazları, gradyan eko trendinde kısalma ve azaltılmış örnekleme süresi nedeniyle kullanımı azalmıştır. Ayrıca,, paralel görüntüleme ile kısalan çekim süresi de hareket artefaktlarının baskılanmasına katkıda bulunur.^(4,6,7,12,13,21) DAG, T2A sekanslarda non-spesifik hipointens sinyal değişimleri ile kanseri taklit edebilen TZ prostat kanserlerini tanımlamaya ve ayırt etmeye yardımcı olabilir.^(4,11-13,21) DAG'nin T2A sekanslara eklenmesi, T2A imajların tanımlanan morfolojik kriterlere bağlı TZ ve PZ kanser teşhisi için hala altın standart olmasına rağmen, TZ'da kanser tespitini iyileştirebilir.^(3,16,20,21,25-27) DAG bulguları özellikle extra-kapsüler uzanım ve seminal vezikül infiltrasyonu için DKM ile doğrulanmalıdır.^(4,5,9,11,15,28,29)

DKM

DKM, prostat kanserini teşhis etmek için bir görüntüleme biyobelirteçi olarak ortaya çıkmıştır. Vaskülariteyi ve kan akışını gösterir.^(1,3,5,9,11,30) Prostat tümörleri bu fonksiyonel MRG sekansında erken-hızlı kontrastlanma ve erken kontrast yıkanması gösterir. Ancak, bazı eksiklikleri vardır; çünkü, bazı küçük ve düşük dereceli lezyonlar kontrast tutmayabilirken prostatit, BPH gibi birkaç iyi huylu durum ve biyopsi sonrası kanama kontrastlanabilir. Bu durum yüksek yanlış negatif veya yüksek yanlış pozitifliklere neden olabilir. Merkezi bez içinde tümör odakları ve hiperplastik nodüller arasında ayırıcı tanı nispeten zor olup BPH nodülleri de hızlı kontrastlanır; ancak, genellikle yavaş yıkanır.^(4,11,14,15,20,21) Prostat tümörleri son derece geçirgen neoanjiyojenik damar varlığı nedeniyle erken hızlı kontrastlanma ve erken hızlı yıkanma gösterirler.^(5,9,11,21)

DKM'nin ana ilkeleri temel olarak üç bölmedeki değişikliklere dayalıdır; hücre içi boşluk, ekstrasvasküler hücre dışı boşluk(EES) ve kan akışının, mikro damar geçirgenliğinin ve mikrovasküler yüzey alanının değişmesine bağlı gelişen mikro damar yapısı. EES'nin kontrast hareketinin içeri ve dışarı dinamikleri bu dinamik süreci tanımlamak için dört temel parametreye sahip farmakokinetik kullanılarak ölçülebilir:

Ktrans vasküler kompartmandan tümör interstitiumuna transendotelial kontrast madde transfer sabiti olarak bilinir), EES hacmi(doku birim hacmi başına, interstisyel boşluk veya sızıntı alanı olarak da adlandırılır), Vp (birim doku hacim başına plazma fraksiyonu) ve Kep (Hız sabiti olarak da adlandırılan, kontrast maddenin extra-sellüler boşluktan plazmaya ters transferi).^(4,21,31,32)

DKM teknikleri intravenöz kontrast maddesinin bolus uygulamasından sonra tipik olarak daha kısa eko edinimi olan iki boyutlu (2D) veya 3D-T1A gradyan eko yüksek SNR, T1A değişikliklerine karşı yüksek hassasiyet, hızlı veri toplama, ve detaylı anatomi bilgisi sağlayan sekanslar ile oluşturulur.^(1,3-5,11,15,28,29,32) Çekimler erken tümöral kontrastlanmayı tespit etmek için yaklaşık olarak her 5-10 saniyede bir elde edilir; daha uzun çekimler -erken dönem kontrastlanmayı kolayca görselleştiremedikleri için- tavsiye edilmez.^(4,20,21,32-35)

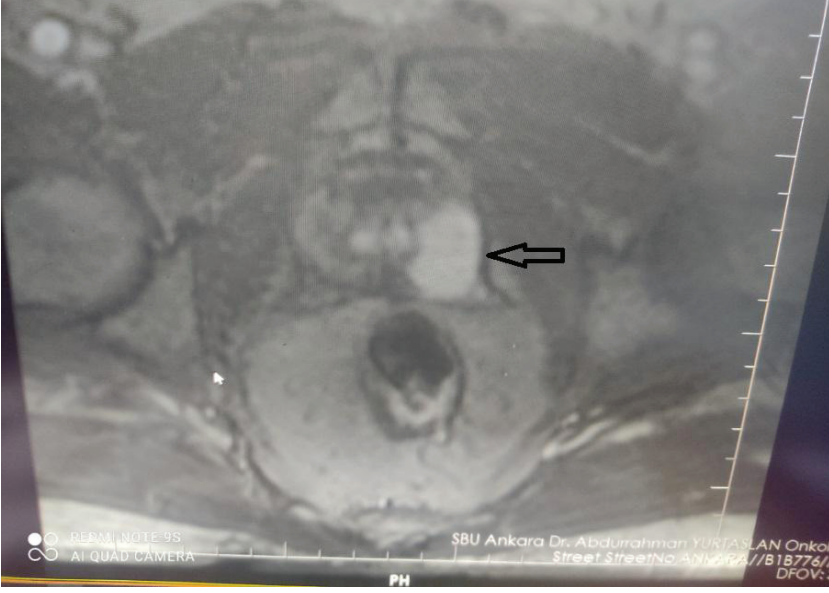
Kanser odağı ve tümörün extra-kapsüler uzanım tespiti için DKM kriteri; Asimetrik yüksek kontrast tutulumu, özellikle erken nodüler kontrastlanma paternidir. Bu kontrastlanma prostatik fossa ve pelvik kasların geri kalanının kontrastlanmasından önce gözlenir(Resim 4).



Resim 4a: Sol prostat glandında ve sağ transizyonel zonda kansere bağlı arteryel fazda yoğun kontrastlanma.



Resim 4b: Yaygın prostat kanseri tutulumuna bağlı, her iki prostat glandında bazis düzeyinde solda daha bariz olmak üzere yoğun arteryel kontrastlanma.



Resim 4c: Prostat sol periferik zonda erken arteriyel fazda yoğun nodüler asimetrik kontrastlanma (PIRADS-5)

DKM'in sınırlamaları şunlardır: Çoğunlukla rektal peristalsis ve endorektal bobin uygulamasının neden olduğu rahatsızlığa bağlı hasta hareketi; bunlar, gürültülü eğrilere ve bozuk düşük kaliteli dinamik görüntüleme neden olurlar. MRG'den 1-3 saat önce rektal lavman ile bağırsak hazırlığı, glukagon benzeri antiperistaltik ajan kullanımı ve 4-6 saat açlık bu engelleri aşmak için önerilebilir.^(1,14,21,29,31,34) Küçük kontrastlanmayan merkezi bez ve TZ içindeki tümörler kolayca yanlış teşhis edilebilir ve iyi huylu durumlarda kontrastlanma artımı; örneğin, prostatit, biyopsi sonrası kanama, glandüler hiperplazi, BPH ve fibrozis, DKM'nin yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarını artırır.^(1,3,4,14,15,21,31,33,35)

3 T Sınıfı bir MRG tarayıcıda DKM, Gradient eko görüntüleme nedeniyle aşağıdaki bazı sorun ve dezavantajlara neden olabilir: bunlar, daha düşük spesifik absorpsiyon oranı (SAR), yüksek duyarlılık artefaktları, çok daha geniş kimyasal shift, manyetik alan inhomojenitesine karşı daha yüksek hassasiyet, T1A sekanslar yerine T2A'da SNR'da daha yüksek kazanç ve gradyan eko sekansların 3 T sistemlerde daha fazla gözlenen artefaktları olarak sıralanabilir.^(6-8,16,17, 20,21,28)

İnce kesit gap aralığı olmadan boşluksuz 3D çekim ve küçük "field of view" (FOV) alanı uygulama ile DKM'da kullanılan gradyan-eko sekans limitasyonlarının üstesinden gelinebilir. EES'de T1 kısalması, yüksek SNR ve 3.0-T tarayıcılarda hızlı çekim süresi yüksek hassasiyet sağlar.^(6-8,14,16,20,21,28,32,34)

PI-RADS v2.1

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), prostat MRG değerlendirme ve raporlamayı standardize etmek için 2012 yılında PI-RADS adlı bir kılavuz yayınlamıştır.⁽¹⁷⁾ Klinik ve araştırma sahasındaki hızlı gelişmeler sonrasında birçok sınırlılığı olduğu görülmüş ve 2014 yılı sonlarında ikinci sürümü PI-RADS v2 yayınlanmıştır.

PI-RADS v2, mpMRG için asgari parametreler oluşturmak, terminolojide, yorumlamada ve raporlamada standardizasyonu sağlamak için geliştirilmiştir. Ayrıca, prostat kanseri şüphesi olan hastalarda lezyonu saptama, lokalize etme, karakterizasyon ve risk değerlendirmesinin daha iyi yapılabilmesi için dizayn edilmiştir. Bu sistemle olguların risk değerlendirme kategorileri oluşturularak biyopsi için hasta seçimi ve gözlem stratejileri belirlenir.^(18,19)

Radyolog, ürolog, patoloğ ve diğer doktorların MRG raporunda tariflenen bulguları iyi lokalize edebilmeleri ve hastayla biyopsi-tedavi opsiyonlarını tartışabilmek için PI-RADS v2 segmentasyon modeli oluşturulmuştur. PI-RADS v2 ile mpMRG raporlarını standardize etmek ve klinik-araştırma uygulamalarında patolojik korelasyonu sağlamak için “Klinik olarak anlamlı kanser” (KOAK)” tanımı yapılmıştır. Patoloji sonucu Gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve belirgin; ancak, baskın olmayan Gleason 4 komponentli) ve/veya 0,5 cc ve üstü hacim, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler KOAK olarak tanımlanır.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

ESUR uzmanlarının düzenlediği skorlama sistemine göre lezyonun KOAK olma olasılığı hesaplanmaktadır.

Prostat glandındaki her lezyona PI-RADS v2’de tanımlanan şekilde 1’den 5’e kadar puan verilerek Mp

MRG’deki T2A, DAG ve DKM görüntüleri incelenerek KOAK olasılığı araştırılır.

PI-RADS 1	Çok düşük	Klinik olarak anlamlı hastalık yüksek ihtimalle yok
PI-RADS 2	Düşük	Klinik olarak anlamlı kanser muhtemelen yok
PI-RADS 3	Orta	Klinik olarak anlamlı kanser olması şüpheli
PI-RADS 4	Yüksek	Klinik olarak anlamlı kanser olması muhtemel
PI-RADS 5	Çok yüksek	Klinik olarak anlamlı kanser olması kuvvetli ihtimal

PI-RADS 4 ve 5 lezyonlarına biyopsi gerekmektedir. PIRADS 2 ve 3 lezyonlarına ise hastanın klinik ve PSA değerlerine göre karar verilir. 2021’de halen kullanılmakta olan son sürüm PI-RADS v2.1 yayınlanmıştır.⁽⁶⁻⁸⁾

T2A imajlar için PI-RADS v2.1 Değerlendirmesi

(TZ)

1- Normal görünen TZ veya yuvarlak, tamamen kapsüllü bir nodül(“tipik nodül”)

2- Çoğunlukla kapsüllü bir nodül veya homojen sınırlı kapsülsüz nodül.(atipik nodül) veya nodüller arasında homojen hafif hipointens alan

3-Düzensiz oblitere kenar özellikli heterojen sinyal yoğunluğu beraberinde 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyecek bulgular

4- Merceksi veya düzensiz konturlu, homojen, orta derecede hipotens, ve en büyük boyutu <1.5 cm

5- 4 ile aynı; ancak, en büyük boyutta $\geq 1,5$ cm veya kesin ekstraprostatik yayılım özelliği.

(PZ)

1- Uniform hiperintens sinyal yoğunluğu(normal)

2- Doğrusal veya kama şeklinde hipointensite veya diffüz hafif hipointensite, genellikle düzensiz kenar boşluğu ile birlikte.

3- Heterojen sinyal yoğunluğu veya düzensiz sınırlandırılmış, yuvarlak, orta derecede hipointensite beraberinde 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyecek bulgular.

4- Sınırlı, homojen orta dereceli noktasal odak ve/veya kütle, prostatla sınırlı ve en büyük boyutu <1.5 cm

5- 4 ile aynı; ancak, en büyük boyutta $\geq 1,5$ cm veya kesin ekstraprostatik yayılım mevcut

DAG için PI-RADS v2.1 Değerlendirmesi

PZ veya TZ

1- DAG ve ADC normal (yüksek b-değeri ile)

2- Yüksek b-değerli DAG'de ve ADC haritalamada, lineer/kama şeklinde hipointens ve/veya lineer/kama şeklinde hiperintens sinyal.

3- ADC haritalamada fokal(ayrık ve arka plandan farklı) hipointens ve/veya yüksek b-değeri(>1000) DAG'de hiperintens, ADC'de belirgin şekilde hipointens veya yüksek b-değeri DAG'de belirgin hiperintens olabilir; ancak, ikisi birden değil.

4- Fokal odak, ADC'de belirgin şekilde hipointens ve yüksek b-değerli(>1000) DAG belirgin hiperintens; en büyük boyutta <1.5cm

5- 4 ile aynı; ancak, en büyük boyutta $\geq 1,5$ cm veya kesin ekstraprostatik yayılım mevcut.

DKM için PI-RADS v2.1 Değerlendirmesi

PZ veya TZ

Kontrast(-)

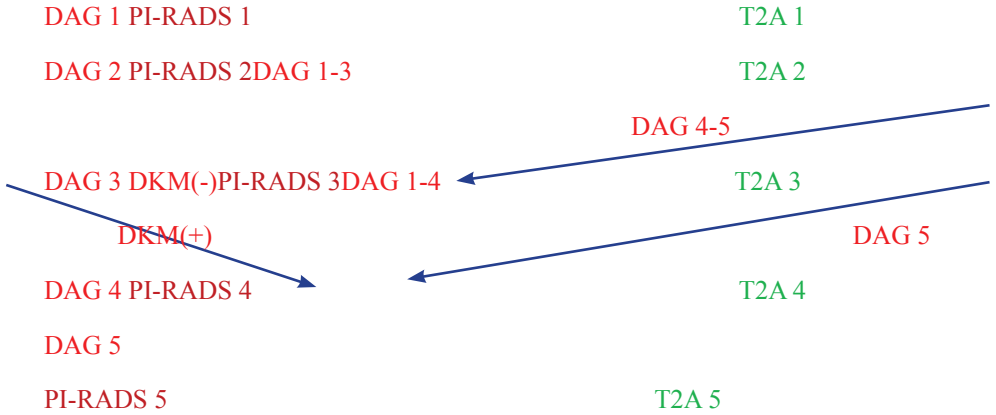
T2A'da 3,4,5 kriterli odak bulgularına karşılık gelmeyen, erken ve eş zamanlı ya da yaygın multifokal kontrastlanma yok ve/veya DAG veya T2A görüntülerde BPH özellikleri gösteren bir lezyona karşılık gelen (PZ'da ekstrizyon gösteren BPH nodül özellikleri dahil) fokal kontrastlanma

Kontrast(+)

Fokal odaksal ve aynı anda ya da normal prostat dokusuna göre daha erken kontrastlanma ve; T2A ve/veya DAG'de şüpheli odaklara karşılık gelen kontrastlanma.

PZ PI-RADS v2.1

TZ



DAG(1)+T2A(1) =PI-RADS 1

DAG(2)+T2A(2) =PI-RADS 2

DAG(1-3)+T2A(2) =PI-RADS 2

DAG(4-5)+T2A(2) =PI-RADS 3

DAG(3)+T2A(3)+DKM(-)=PI-RADS 3

DAG(1-4)+T2A(3)+DKM(-)=PI-RADS 3

DAG(3)+T2A(3)+DKM(+)=PI-RADS 4

DAG(5)+T2A(3)+DKM(-)=PI-RADS 4

DAG(4)+T2A(4) =PI-RADS 4

DAG(5)+T2A(5) =PI-RADS 5

PI-RADS 5

T2A 5

DAG(1)+T2A(1) =PI-RADS 1

DAG(2)+T2A(2) =PI-RADS 2

DAG(1-3)+T2A(2) =PI-RADS 2

DAG(4-5)+T2A(2) =PI-RADS 3

DAG(3)+T2A(3)+DKM(-)=PI-RADS 3

DAG(1-4)+T2A(3)+DKM(-)=PI-RADS 3

DAG(3)+T2A(3)+DKM(+)=PI-RADS 4

DAG(5)+T2A(3)+DKM(-)=PI-RADS 4

DAG(4)+T2A(4) =PI-RADS 4

DAG(5)+T2A(5) =PI-RADS 5

PI-RADS 5

T2A 5

MpMRG ile klinik uygulamalar ve kazanılmış tecrübeler

Ürologlar hastaları yüksek PSA seviyeleri ile mpMRG'ye sevk etmekte, MRG sonuçlarına göre de biyopsiye karar vermektedir. mpMRG'de extra-kapsüler tümöral uzanım varlığı, özellikle merkezi TZ'da yerleşik küçük tümörlerin saptanmasında ve olası opere edilebilir prostat kanseri hastalarında TRUS biyopsiden önce yapılabilir. Bu durumlar arasında cerrahi sonuçlar altın tanı standardıdır ve ameliyat öncesi TRUS biyopsi sonuçlarından farklılık gösterebilir.^(3,11,20,21,36.) Mevcut görüntüleme yaklaşımları arasında prostat kanseri odaklarını belirlemek için en iyi modalite MRG'dir. Ancak, şurası açıktır ki tek bir MRG sekansı tek başına kanseri saptamak için yeterli değildir. Her sekansın kendi avantajları ve eksiklikleri vardır; ancak, mpMRG yaklaşım prostat kanserinin saptanması için yüksek tanı profiline yol açar.^(3,10,11,37)

mpMRG(DAG+DKM ve T2A) sekanslarının kombine kullanımı bu sınırlamaların üstesinden gelmekte ve tümörü % 90-95'e varan yüksek hassasiyet ve özgüllük profilleri ile birlikte göstermektedir.^(3,11,14,15,38)

Son zamanlarda mp-MRG'in prostat kanserini saptamada tanısal doğruluğu iyileştirdiği gösterilmiş olup ayrıca PSA seviyeleri ve Gleason skorlarına dayalı kanser agresivitesinin tahmininde rapor edilmiştir^(4,20,21,37-40.)

mpMRG ile ilgili üç veya daha fazla sekans kullanımını içeren önceki raporlarda, Tamada ve ark, prostat kanseri tanısında T2A ile DAG ve DKM kombinasyonu ile %83 sensitivite bildirmiş, tek başına DKM ise %43 duyarlılık göstermiştir.⁽⁵⁾

Türkbey ve ark. dört sekans mpMRG yaklaşım (T2A, DKM, DAG ve H-MRS) %86 duyarlılık ve %100 özgüllük bildirmişlerdir ve mpMRG'ın PZ tümörlerinde santral bez tümörlerinden daha doğru sonuç verdiği belirtilmiştir.⁽¹⁰⁾ Delongchamps ve ark. üç sekans mpMRG yaklaşımı(T2A, DAG ve DKM) ile PZ'da kanser tespiti için performansın önemli ölçüde yüksekken, TZ tümörlerindeki performansın beklenen kadar yüksek olmadığını bildirmişlerdir.⁽¹¹⁾ Aydın ve ark. beş sekansın (T1A, T2A, DAG, DKM ve H MRS) kombine kullanımıyla kanserin saptanması için %91 duyarlılık ve %24 özgüllük öngörmüşler; özgüllüğü artırmak için ve yüksek yanlış negatif oranların üstesinden gelmek için pelvik-faz dizilimli bobinin endorektal bobin ile birlikte kullanılmasını önermişlerdir.⁽¹⁵⁾ Stabile ve ark.4 sekanslı incelemelerinde(T1A-T2A-DAG-DKM) PI-RADS v2.1 tabanlı analiz yapmışlar, klinik olarak anlamlı olmayan kanserlerde gereksiz tanı işlem sayısını azaltan mpMRG'ın füzyon biyopsi ile birlikte klinik olarak anlamlı kanserlerde tanı yüzdesini belirgin arttırdığını belirtmişlerdir.⁽³⁷⁾

Darius-Cata ve ark.meta-analizlerinde klinik olarak anlamlı prostat kanser teşhisinde mpMRG tabanlı Magnet içi biyopsi ve füzyon biyopsi ile %100.e yakın sensitivite ve spesifisite bildirmişler, in-bore biyopsinin özellikle apikal lezyonlarda füzyon biyopsiden üstün olduğunu belirtmişlerdir.⁽⁴¹⁾

Saout ve ark. 99 hastalık retrospektif çalışmalarında MRG ve PSA dansitesinin düşük riskli prostat kanser olgularının takibinde aktif yaşam gözetim standartını araştırmışlar; PSA dansitesi<0.15 ve PIRADS<3 ise aktif yaşam gözetimi % 72, PSA dansitesi<0.10 ve PIRADS<2 ise aktif yaşam gözetimi yaklaşık %83 olarak bildirmişlerdir. Negatif MRG bulguları ve PSA dansitesi<0.10 altındaki olgularda tedavi ve takipte %95lik negatif prediktif değer ortaya koymuşlardır; yalnızca, PIRADS>4 biyopsi ile takip edilen olgularda kanser riskinin arttığını gözlemişlerdir.⁽⁴²⁾ Meisnerr ve ark. mpMRG'de PIRADS>4 ve PSMA-PET'de >4 skorlu 25 hastada biyopsi olmaksızın Radikal prostatektomi yapmışlar ve tüm hastalarda grade>2 histopatolojik prostat kanseri bildirmişlerdir. ⁽⁴³⁾

Sathianathen ve ark. 42 çalışma ve 7321 hastalık meta-analizlerinde: negatif MRG bulguları ve KOAK yokluğunda biyopsi+ olgularda %96.1 negatif prediktif değer, pozitif MRG ve KOAK varlığında ise %97.1 negatif prediktif değer bildirmişlerdir. PI-RADS sınıflaması ve mpMRG'nin KOAK varlığı ispatında önemli bir yere sahip olduğunu; ancak, negatif prediktif değerlerde yer yer heterojeniteye de sebebiyet verdiklerini belirtmişlerdir.⁽⁴⁴⁾

Moore ve ark. PI-RADS tabanlı software destekli MRG verisinin US ile füzyonu ve bu şekilde yapılacak füzyon biyopsinin KOAK tanısında çok etkili ve yararlı olacağını bildirmişlerdir.⁽⁴⁵⁾

Son yıllarda mpMRG tetkiklerine yapay zeka uygulamaları ilave edilerek, tanıya katkıları araştırılmıştır; Antonelli ve ark. Gleason 4 komponenti olan PZve TZ tümörlerinde makine eğitilmiş gözlemcilerin patolojik tanıya ulaşmalarının konuda tecrübeli radyologlara göre belirgin artmış tanısal performanslarını çalışmalarında göstermişlerdir.⁽⁴⁶⁾

Toivonen ve ark, Strom ve ark. yapay zeka destekli prostat kanser tanısına yönelik mpMRG uygulamalarında T2-text analizi tabanlı malignitelerin Gleason skor analizini çalışmışlar ve rutin konvansiyonel mpMRG/Biyopsi analizlerinde daha yüksek sensitivite elde etmişlerdir.^(47,48) Stojadinovic ve ark., Ge ve ark. çalışmalarında mpMRG görüntüleri PSA tabanlı yapay zeka ağını birleştirmişler ve makine bazlı eğitim ağıının gereksiz

biyopsileri belirgin azalttığını bildirmişlerdir.^(49,50) Son yıllarda radikal prostat cerrahisi ve RT'ye alternatif HIFU, kriyoterapi, focal laser ablasyon, irreversible elektroporasyon gibi yöntemler tedavide kullanılabilmekte olup düşük-orta dereceli kanserlerde radikal tedavilerin olumsuz sonuçlarından uzaklaşma amaçlı MRG rehberliğinde uygulanmakta ve iyi sonuçlar verebilmektedirler.⁽⁵¹⁾

Biyopsiyi yönlendirmek için mpMRG kullanımı, MRG füzyon ve In-bore(magnet içi) biyopsi geleneksel transrektal ultrason rehberliğinde, prostat bezini örnekleyen sistematik 10-12 kor biyopsilerin rutin kullanımını bir hayli azaltmış ve hastaları gereksiz biyopsilerden önemli ölçüde korumuştur. Standard hedefe yönelik olmayan TRUS biyopsi yaklaşımında klinik olarak önemli hastalıkları gözden kaçırabilme, ön periüretal ve uzak apikal bezden örnekleme sınırlıdır; bu sınırlamalar, hedefe yönelik MRG eşliğinde yapılan biyopsilerle ortadan kaldırılmaktadır.^(52,53)

Evreleme için mpMRG kullanımıyla bezi çevreleyen kapsüler fibromusküler stromayı aşip periprostatik yağ ve seminal veziküllere yayılan prostat kanseri (T3) veya rektum, mesane ve pelvik yan duvara ulaşan (T4) tümörlerde, patolojik pelvik lenf nodlarının değerlendirilmesi ve extra-prostatik yayılımı rahatlıkla tanımlanabilir.^(3,44,53,54) MRG-TRUS yazılım tabanlı füzyon biyopsi TRUS erişilebilirliği ile mpMRG ve bir füzyon yazılım rehberliği altında gerçekleştirilir; tanısal doğruluğu birleştiren, -muhtemelen- en tekrarlanabilir hedefli biyopsi stratejisidir.⁽⁵⁴⁾ Önceki negatif standard biyopsiler sonrası %20'lere varan anlamlı KOAK saptamıştır. MRG füzyon biyopsinin klinik olarak önemsiz prostat kanserinin aşırı tespitini sınırladığı, beraberinde ve KOAK'leri standart biyopsiden çok daha iyi tespit edebildiği belirtilmiştir.⁽⁵³⁻⁵⁷⁾ mpMRG, Radyoterapi sonrası tümör nüksünü belirlemede kullanılabilir.^(3,20,21,32,35,37,39,57)

mpMRG'nin sistematik TRUS biyopsisi üzerindeki değeri tanının ilk yılından sonra belirgin azalır; bununla birlikte, risk sınıflandırması için non-invaziv bir yöntem olması ve özellikle satürasyon biyopsisi sıklığında bir azalmaya neden olması göz önüne alındığında, mpMRG aktif gözetime de dahil edilmektedir.^(53,58)

Sonuç:

mpMRG'nin temel faydaları prostat kanserinin tespiti, lokalizasyonu ve evrelemesi, aynı zamanda tümör nüksü varsa tesbitidir. Açıkça, 3T mpMRG hem endorektal hem de pelvik faz dizilimli koil uygulaması ile çoğu durumda düşük ila yüksek dereceli prostat kanserlerine doğru bir şekilde tanı koyabilir. Prostat kanserinin tespiti ve evrelemesi için mpMRG'in tanı oranını artırmak ve doğrulamak için prospektif çok kurumlu araştırmalara hala büyük bir ihtiyaç olduğuna inanıyoruz. Bu arada, prostat lezyonlarına yönelik tam karakterizasyon ve lokalizasyon için ultrason veya MRG eşliğinde biyopsiler yapılmaktadır; gerçekleştirilen kör prostat biyopsileri prostat bezi içindeki tümörleri kaçırabilir, daha düşük Gleason skorları ve agresivite hesaplamasına neden olurlar. Günümüzde mpMRG/TRUS füzyon biyopsi ya da Inbore biyopsiler rutinde kullanılmakta olan konvansiyonel standard prostat biyopsisine nispetle tümör tespiti ve histopatolojik tanıyı yüksek sensitivite ve spesifisite ile ortaya koymakta ve tedavi stratejilerinin planlanmasına yardımcı olmaktadır; böylece, klinik uygulama ve hasta takibinin de kalitesini arttırmaktadırlar.

Kaynaklar

- 1-Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging Localized Prostate cancer: Current approaches and new developments. AJR Am J Roentgenol 2009;192:1471-80.
- 2-Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MRG imaging at 3 T for detection-histopatologic correlation. Radiology 2010; 255: 89-99.
- 3- Turkbey B, Choyke PL. Multiparametric MRGI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. Curr Opin Urol 2012; 22:310-5.
- 4-Hakan Gençhellaç,Erdem YılmazProstat Görüntüleme.Trd Sem2015; 3: 138-148
- 5- Tamada T, Sone T, Higashi H, Jo Y, Yamamoto A, Kanki A, et al. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrastenhanced MRGI, and T2-weighted imaging. AJR Am J Roentgenol 2011;197:664-70.
- 6-PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System 2019 Version 2.1<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>
- 7-Yuranga Weerakkody. <https://radiopaedia.org/articles/prostate-imaging-reporting-and-data-system-pi-rads-v2.1.2022>
- 8-Robin Scott,Shalendra K. Misser,Dania Cioni,andEmanuele Neri. PI-RADS v2.1: What has changed and how to report.SA J Radiol.2021; 25(1): 2062.
- 9-Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast- enhanced MRG imaging and proton MRG spectroscopic imaging. Radiology 2006;241:449-58
- 10-Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. J Urol 2011;186: 1818-24.
- 11-Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. BJU Int 2011;107:1411-8.
- 12-- REN Huipeng, FAN Qing,WANG Xiaohu, REN Zhuanqin.The advantage of advanced diffusion-weighted imaging compared with single index DWI in differentiating transitional zone prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Chin J Magn Reson Imaging 2020, 11(07):552-6.
- 13-Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MRG imaging. Radiology 1988; 168:497e505.

14--Baki Hekimoğlu, Hasan Aydın, Volkan Kızılgöz, İdil Güneş Tatar, Ali Rıza Ugan, İrem Paker. Identification and Localization of Prostate Cancer with Combined Use of T2-Weighted, Diffusion Weighted MRGI and Proton MRG Spectroscopy, Correlation with Histopathology. *Advances in Molecular Imaging*, 2013; 3:23-36.

15-Hasan Aydın, Volkan Kızılgöz, İdil Gunes Tatar, Çağrı Damar, Ali Rıza Ugan, İrem Paker, Baki Hekimoglu., “Detection of Prostate Cancer With Magnetic Resonance Imaging: Optimization of T1-Weighted, T2-Weighted, Dynamic-Enhanced T1-Weighted, Diffusion-Weighted Imaging Apparent Diffusion Coefficient Mapping Sequences and MRG Spectroscopy, Correlated With Biopsy and Histopathological Findings”, *J OF COMP. ASSISTED TOMOGRAPHY (ISI)* 2012; 30-45 ,10.2214/AJR.12.9629

16-Hasan Aydın, Baki Hekimoglu, Volkan Kızılgöz., “A brief review for the combined use of T2-Weighted MRG imaging and Diffusion Weighted Imaging for prostate cancer diagnosis.”, *AJR* 2013 ;200(2): 219.

17-Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MRG guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746-57.

18-Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2, PI-RADS Steering Committee, 2014.

19-Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67: 1112-1121.

20--Mecit Kantarcı, Muşturay Karçaaltıncaba Türk Radyoloji Seminerleri-Multiparametrik Prostat MRG Gr Türk Radyoloji Seminerleri-Multiparametrik Prostat MRG 2017; 5: 3

21-Aydın hasan, volkan kızılgöz, berna okudan tekin Overview of current multiparametric magnetic resonance imaging approach in the diagnosis and staging of prostate cancer. *KJMS* 2015; 31:167-178.

22-Aydın, H., Kizilgoz, V., Hekimoglu, B. Is the quantitative Diffusion-Weighted MRG Imaging and ADC mapping with b-values of 50, 400, and 800 sec/mm² a reliable method for evaluation of meniscal tears in the knee? *Polish Journal of Radiology*. 2011; 76:30-40

23-Hasan Aydın, İdil Gunes Tatar, Baki Hekimoglu The Role of Diffusion Weighted MRG Imaging in the Diagnosis of Acute Pancreatitis *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience* 2014; 16:93-8

24-Aydın Z B, Aydın H, Birgi E, Hekimoglu B. Diagnostic Value of Diffusion-weighted Magnetic Resonance (MRG) Imaging, MRG Perfusion, and MRG Spectroscopy in Addition to Conventional MRG Imaging in Intracranial Space-occupying Lesions. *Cureus* 2019; 11(12): e6409. DOI 10.7759/cureus.6409

25-Hasan Aydın ,Volkan Kızılgöz, İdil Tatar, Çağrı Damar ,Hakan Güzel, Baki Hekimoğlu et al The role of proton MRG spectroscopy and apparent diffusion coefficient values in the diagnosis of malignant thyroid nodules: preliminary results. *Clinical Imaging* 2012; 36 323–33

26-Melike R. Metin, Hasan Aydın, Hüseyin Çetin, Evrim Özmen, Serra Kayaçetin The efficacy of diffusion weighted imaging and apparent diffusion coefficients mapping for liver metastasis of colonic adenocarcinomas Saudi Med J 2016; 37 (4): 379-85

27-Niu XK, Chen XH, Chen ZF, et al. Diagnostic Performance of Biparametric MRGI for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol 2018;211:369-78. ,

28-Boesen L, Norgaard N, Logager V, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Biparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men: The Biparametric MRGI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. JAMA Netw Open 2018;1:e180219.

29-Boesen L, Norgaard N, Logager V, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. Eur Urol Oncol 2019;2:311-9.

30-Manenti G, Cariani M, Mancino S, Colangelo V, Di Roma M, Squillaci E, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of prostate cancer. Invest Radiol 2007;42:412e9.

31- Hasan Aydın, Baki Hekimoglu, İdil Gunes Tatar., “Limitations, disabilities and pitfalls of Dynamic-contrast enhanced MRG imaging, as a diagnostic modality in prostate cancer”, AJR 2013 ;200(3): 326. DOI: 10.2214/AJR.12.9583

32- Aycan Uysal, Mustafa Özmen Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRGG TRD Sem 2017; 5: 402-11.

33- Scialpi M, Rondoni V, Aisa MC, Martorana E, D’Andrea A, Malaspina CM, et al. Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRGI? Transl Androl Urol 2017; 6: 499-509.

34-- Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, García-Martí G. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRGI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness. Eur J Radiol 2016; 85: 2119-26.

35- Greer MD, Shih JH, Lay N, Barrett T, Kayat Bittencourt L, Borofsky S, et al. Validation of the Dominant Sequence Paradigm and Role of Dynamic Contrast-enhanced Imaging in PI-RADS Version 2. Radiology 2017;285:859-69.

36-Bas Israël Marloes van der Leest Michiel Sedelaar Anwar R. Padhani Patrik Zámečník Jelle O. Barentsz Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 2: Interpretation. European Urology, April 2020;77(4): 469-480

37-Armando Stabile, Francesco Gigan i, Andrew B. Rosenkrantz, Samir S. Taneja, Geert Villeirs, Inderbir S. Gill, et al. Multiparametric MRGI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. Nature Reviews Urology 2020; 17:41–61

38--Richard C. Wu, Amir H. Lebastchi, Boris A. Hadaschik, Mark Emberton, Caroline Moore, Pilar Laguna, et al. Role of MRGI for the detection of prostate cancer. *World Journal of Urology* 2021; 39: 637–49

39-Andreas G.Wibmer, Robert A. LefkowitzYulia Lakhman Joshua Chaim Ines Nikolovski Evis Sala et al. MRGI-detectability of clinically significant prostate cancer relates to oncologic outcomes after prostatectomy *Clinical Genitourinary Cancer* 2022 <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.04.001>

40- Barth BK, De Visschere PJL, Cornelius A, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Short Dual-Pulse Sequence versus Standard Multiparametric MRG Imaging-A Multireader Study. *Radiology* 2017;284:725-36.

41-Emanuel Darius Cata, Iulia Andras, Teodora Telecan, Atilla Tamas-Szora, Radu-Tudor Coman, Dan-Vasile Stanca,et al.MRGI-targeted prostate biopsy: the next step forward. *Medicine and Pharmacy Reports* 2021; 94(2): 145-57-

42-Kevin Saout, Audrey Zambon,Truong AnNguyen,CarolineLucas,CharlottePayrard-Starck,Tristan Segalen et al.Impact of Multiparametric MRGI and PSA Density on the Initial Indication or the Maintaining in Active Surveillance During Follow-Up in low-Risk Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* 2022; 20(3):244-252

43--Valentin H.Meissner, IsabelRauscher, KristinaSchwambornJanNeumann, GregorMillerWolfgang Weber.et al.Radical Prostatectomy Without Prior Biopsy Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography.*European Radiology* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.11.019>

44-Niranjan J Sathianathan, Altan Omer,Eli Harriss, Lucy Davies, Veeru KasivisvanathanAlastair D Lamb.et al. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis.*European Urology* 2020; 78(3):DOI:10.1016/j.eururo.2020.03.048

45-Moore CM, Taneja SS. Integrating MRGI for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2016 ;26(5):466-71. doi: 10.1097/MOU.0000000000000323

46-Antonelli M, Johnston EW, Dikaio N, et al.Machine learning classifiers can predict Gleason pattern 4 prostate cancer with greater accuracy than experienced radiologists.*Eur Radiol.* 2019;29:4754–4764.

47-Toivonen J, Montoya Perez I, Movahedi P, et al. Radiomics and machine learning of multisequence multiparametric prostate MRGI: towards improved non-invasive prostate cancer characterization. *PLoS One.* 2019;14:e0217702. doi:10.1371/journal.pone.0217702

48-Strom P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based. Diagnostic Study, *Lancet Oncol.* 2020;21:222–232. doi:10.1016/S1470-2045(19)30738-7

49-Ge P, Gao F, Chen G. Predictive models for prostate cancer based on logistic regression and artificial neural network. 2015 IEEE International Conference on Mechatronics and Automation (ICMA) 2015;1472–1477

50-Stojadinovic M, Stojadinovic M, Pantic D. Decision tree analysis for prostate cancer prediction. *Srp Arh Celok Lek.* 2018;147:39.

51-Mathew MS, Oto A. MRGI-guided focal therapy of prostate cancer. *Future Oncol.* 2017; 13(6):537-49. doi: 10.2217/fon-2016-0201

52-Berman RM, Brown AM, Chang SD, Sankineni S, Kadakia M, Wood BJ, et al. DCE MRGI of prostate cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2016; 41(5):844-53. doi: 10.1007/s00261-015-0589-3.

53-Stempel CV, Dickinson L, Pendsé D. MRGI in the Management of Prostate Cancer. *Semin Ultrasound CT MRG*. 2020; 41(4):366-72. doi: 10.1053/j.sult.2020.04.003.

54-Manfredi M, Mele F, Garrou D, Walz J, Fütterer JJ, Russo F, et al. Multiparametric prostate MRGI: technical conduct, standardized report and clinical use. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 ; 70(1):9-21.

55-Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65:809-15.

56-Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MRG/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA* 2015;313:390-7.

57-HAN Siyuan, LI Chunmei, LIU Ming,ZHANG Wei,ZHU Jinxia,CHEN Min. Application of biparametric magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer: a contrastive study based on whole mount section after radical prostatectomy. *Chin J Magn Reson Imaging* 2021;12(05:30-4. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2021.05.007

58-Lee CH, Tan TW, Tan CH. Multiparametric MRGI in Active Surveillance of Prostate Cancer: An Overview and a Practical Approach. *Korean J Radiol*. 2021; 22(7):1087-99. doi: 10.3348/kjr.2020.1224

Bölüm 8

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemelerdeki Gelişmeler ve Üroloji Pratiğine Etkisi

Şehnaz Tezcan, Funda Ulu Öztürk

Giriş

Prostat kanseri en sık tanı alan ikinci kanser türü olup erkekler arasında kansere bağlı ölüm sebepleri içerisinde altıncı sıradadır.¹ Son yıllarda prostat kanserinde klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları içeren tanısal araçlarda kat edilen ilerlemeler hem hastalığın erken tanı olasılığını hem de tedavi başarısını artırmaktadır. Radyolojik tekniklerde meydana gelen hızlı gelişmeler sayesinde görüntüleme yöntemleri klinik kullanıma daha çok girmekte ve gerek tanısal aşamada gerekse tedavi sonrası takiplerde oldukça önemli rol oynamaktadır. Prostat kanserinde trans-rektal ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan görüntüleme teknikleridir. Prostat kanserinde tanı, evreleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede MRG oldukça güvenilir bir görüntüleme metodudur. MRG'nin artmış klinik kullanımının sebepleri arasında yüksek manyetik alana sahip magnetlerin geliştirilmesi, endorektal koil kullanımı, multiparametrik MRG (MpMRG) olarak da bilinen ve farklı kombinasyonlarda uygulanabilen yeni sekansların çeşitliliği sayılabilir. Prostat görüntüleme için çoğu radyolog en az 1.5T manyetik alan gücünün gerekliliği konusunda hemfikir olup akademik ya da yüksek hasta popülasyonlu merkezlerde 3T da tercih edilmektedir. Artmış manyetik alan gücü görüntü rezolüsyonunu artırırken çekim süresini de kısaltmaktadır. Uzaysal rezolüsyonu artırıp hareket artefaktını azaltan ve ilk defa 1989 yılında kullanıma giren endorektal koil ise artık günümüzde geliştirilmiş yeni MRG teknolojileri sebebiyle daha az kullanılmaktadır.²

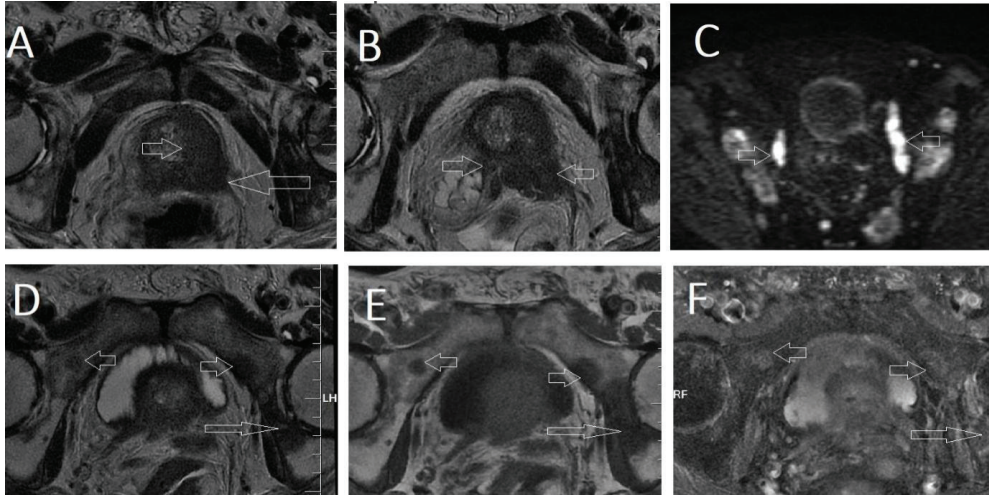
Radyolojik yöntemler hem tanı aşamasında hem de tedavi yönetiminde belirleyici olan evreleme ile ilgili de bilgi sağlamaktadır. Yeni tanı almış prostat kanserli olgularda Amerika Birleşmiş Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ve Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (The Union for International Cancer Control, UICC) tarafından oluşturulan evreleme sistemi primer tümör (T) yayılımı, lenf nodu (N) tutulumu, uzak metastaz (M) varlığı, serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve primer tümörün histolojik derecesine göre şekillenmektedir.³ Klinik TNM evrelemesinde görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır.

Lokelize Prostat Kanseri Görüntüleme

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan mpMRG prostat kanseri tanısının yanı sıra tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde, risk sınıflamasında, aktif izlemede, rekürrens değerlendirilmesinde, biyopsi ya da tedavilere rehberlik etmesi amacıyla ve evrelemede

sıkça kullanılmaktadır.^{4, 5} Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology, EAU) kılavuzuna göre lokal evreleme orta ve yüksek riskli hasta gruplarında endikedir.⁵ Yumuşak dokulardaki anatomik detayı göstermedeki üstünlüğü sebebiyle MRG cerrahi öncesi lokal T evrelemesinde doğruluğu yüksek bir tekniktir. MRG, indeks lezyonun belirlenmesi ve özelliklerinin tespiti dışında multifokal potansiyeli yüksek olan prostat kanserinde sistematik biyopsiye tanı konamayan diğer lezyonları da yüksek doğruluk oranları ile tespit edebilmektedir.^{5, 6}

Prostat kanserinde TNM'ye göre T1 ve T2 evrelerinde tümör prostat içinde sınırlı iken T3 evrede kapsül dışı yayılım(T3a) veya seminal vezikül invazyonu (T3b), T4 evrede ise komşu organ ve yapılara invazyon söz konusudur. MpMRG ile tümörün kapsül ile ilişkisi, seminal veziküller (SV), nörovasküler demet, rektum, mesane ve pelvik taban kas tutulumları değerlendirilebilmektedir (Resim 1). Hem tanı hem de lokal yayılımı değerlendirmek amacıyla en güncel form olan Prostat görüntüleme raporlama ve bilgi sistemi versiyon 2.1 (PI-RADS v2.1)'de üç plan yüksek rezolüsyonlu T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrastlı inceleme ve T1 perfüzyon kullanımı önerilmektedir.⁷



Resim 1. 77 Yaşında erkek hasta, PSA değeri 277 ng/ml. A. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü, prostat bezinde sol periferik zonda diffüz özellikte, anterior fibromusküler stroma ve transizyonel zona da uzanım, sol nörovasküler demeti infiltrate etmiş (uzun ok) PI-RADS 5 lezyon (kısa ok). B. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü, tanımlanan lezyonun her iki seminal veziküle invazyonu (oklar). C. Aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntü, her iki iliak zincirde belirgin difüzyon kısıtlaması gösteren metastatik lenf nodları (oklar). D. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü, E. Aksiyel T1 ağırlıklı görüntü, F. Aksiyel kontrastlı T1 ağırlıklı görüntü, her iki pubik ramusta (kısa oklar) ve sol asetebulumda (uzun ok) T1 (E) ve T2'de (D) hipointens özellikte, kontrastlı görüntüde (F) silik kontrastlanma gösteren kemik metastazları.

Prostat bezinin iç anatomik detayını, dış kapsül sınırlarını ve çevreyle olan ilişkisini en iyi T2 ağırlıklı görüntüler göstermektedir.PI-RADSv2.1'de tümörün kapsülle olan ilişkisi; tümörün kapsüle dayanması, kapsülde düzensizlik ya da fıtıklaşma oluşturmaması, kapsül invazyonu ve kapsül dışı yayılım ifadeleri ile tanımlanır.^{7, 8, 9} Tümörün kapsülle olan ilişkisini gösteren bir diğer önemli parametre de tümör-kapsül uzunluğudur. Tümör-kapsül uzunluğu, tümörün kapsülle komşuluk gösterdiği sınırın uzunluğu olupliteratürde en optimal eşik değerin 10-12 mm aralığında olduğu gösterilmiştir.¹⁰Yapılan bir çalışmada kapsül dışı

yayılımı göstermede, tümör-kapsül uzunluğunun kapsülde düzensizlik ya da fıtıklaşma kriterlerinden daha güçlü bir parametre olduğu gösterilmiştir.¹⁰ MRG kapsül dışı yayılımı göstermede düşük-orta derecede duyarlılığa ve yüksek özgüllüğe sahiptir. 1,5 Teslaya kıyasla 3 Tesla MRG sistemlerinde ise duyarlılığın arttığı gösterilmiştir.⁹ MRG'nin kapsül dışı yayımda duyarlılık oranları çok yüksek olmamakla beraber kapsülü aşmış yüksek dereceli tümörlerin MRG ile çevre anatomik yapılarla ilişkisini değerlendirebilmek tedavi yöntemlerinin tercihinde önemli rol oynar. Posterolateral yerleşimli ve kapsül dışı uzanımlı tümörlerde nörovasküler demet invazyonu riski artmaktadır. MRG, nörovasküler demet invazyonu tayini ile sinir koruyucu cerrahide taraf seçiminde cerraha yol gösterici olabilir. Ayrıca, MRG'de mesane, rektum ya da pelvik taban kaslarına invazyon bulgusu izlenmesi durumunda MRG hem seçilecek cerrahi teknikte hem de neoadjuvan radyoterapi kararında belirleyici olabilir.

MpMRG'de genelde pelvik faz dizilimli koil kullanılmaktadır. Endorektal koil ise pelvik faz dizilimli koile bağlı yetersiz görüntü kalitesi oluştuğunda özellikle de lokal evrelemede avantaj sağlayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada endorektal koilin lokal evrelemede daha yüksek tanısal performansa sahip olduğu gösterilmekle beraber kapsül dışı yayılımın belirlenmesinde ek bir katkısı olmadığını gösteren yayınlar da vardır.^{9, 11} Endorektal koil kullanımının literatürdeki kapsül dışı yayılımı göstermedeki değişken doğruluk oranları, maliyetinin yüksek olması, tetkik süresini uzatması, hasta konforsuzluğu ve görüntüde artefakt oluşturabilmesi nedeniyle popülaritesi yıllar içinde azalmıştır.

T3b hastalık tek veya her iki SV invazyonu olan olguları ifade etmektedir. T3b evresinde olan hastalarda lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve lokal rekürrens riski artmaktadır.¹² Bu nedenle cerrahi öncesi SV invazyonunun tespiti, seçilecek tedavi yöntemlerinde belirleyici olacaktır. SV invazyonu 3 yoldan gerçekleşmektedir. Tip 1'de ejakulator kanaldan yayılım ile, Tip 2'de komşu prostat bezindeki kitlenin kapsül dışı yayılımı ile, Tip 3'de ise metastatik yayılım ile olmaktadır. En sık Tip 1 ve Tip 2 yayılım görülmektedir.¹² SV, MRG'de en iyi T2 ağırlıklı serilerde değerlendirilmekte olup normal SV dokusu T2'de hiperintens sinyalde, kistik vasıfta ve ince duvarlı olarak izlenmektedir. Ancak, SV'de T2'deki hiperintens görünümünün kaybolması ve asimetrik duvar kalınlaşması izlenmesi, difüzyon kısıtlaması göstermesi ve dinamik incelemede erken arteriyel kontrastlanma gözlenmesi, SV'nin prostat ile arasındaki yağ planlarının silinmesive komşu prostat bezindeki kitlenin SV'ye aşık ar uzanımı SV invazyonuna işaret etmektedir. Tüm bu MRG bulgularına rağmen patolojik analiz öncesi SV invazyonunun saptanması her zaman kolay olmamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda endorektal koil ve 3 Tesla MRG sistemlerinin kullanımının, SV invazyonunun saptanma olasılığını artırdığı bildirilmiştir.^{13, 14} Yapılan güncel bir meta-analizde, 1,5 ya da 3 Tesla sistemlerde ister endorektal koilli olsun ister pelvik faz dizilimli koilli olsun MRG'nin SV invazyonunu göstermedeki duyarlılık oranları %50-65 arasında değişiyorken özgüllük oranları ise %90'ın üzerinde bulunmuştur.⁹ Yapılan başka bir çalışmada ise MRG bulguları ile PSA değerleri ve Gleason skoru gibi klinik parametrelerin beraber kullanılmasının SV invazyonu tahmininde duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir.¹³

İleri Evre Prostat Kanserinde Görüntüleme

Prostat kanseri teşhis edildikten sonra farklı amaçlar için radyolojik görüntüleme tekrar gündeme gelmektedir. Yeni tanı almış hastalar için orta ya da yüksek risk olarak da bilinen lokal ileri evre hastalıkta, Avrupa Üroloji Derneği 2017 ve Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) versiyon 3.2018 kılavuzları tarafından metastatik hastalık araştırılması amaçlı ileri görüntüleme önerilmektedir.¹⁵ Diğer yandan, biyokimyasal rekürrens, tedavi cevabı ve komplikasyonların değerlendirilmesi için de görüntülemeye başvurulmaktadır. Görüntülemenin sıklığı prostat kanserinin hormona duyarlılığı, anatomik konumu ve metastatik hastalık yayılımına bağlı olmakla birlikte değişmektedir.^{15, 16}

Prostat kanseri genel olarak kemik, lenf nodu, karaciğer, akciğer ve nadiren de beyin metastazı yapma eğilimindedir. Yeni tanı almış metastatik prostat kanseri olan hastaların yaklaşık %62'si ve kastrasyon dirençli prostat kanserinin %40'tan fazlası iskelet sisteminde tanımlanmış metastatik hastalığa sahiptir.^{17, 18} Uzak metastaz için BT ve kemik tarama yöntemlerinin tanıda yeri kısıtlıdır, çünkü metastatik hastalıkta tedaviye cevabı göstermede yetersiz kalabildiği için tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir.¹⁹ Bunun yerine hastalık değerlendirmede tüm vücut MRG, pozitron emisyon tomografi (PET)/BT, PET/MR gibi yeni jenerasyon görüntüleme modaliteleri tercih edilmeye başlanmıştır.²⁰

A- Lenf Nodu Tutulumunda Görüntüleme

Yeni tanı orta veya yüksek riskli prostat kanserinde evreleme için lenf nodu tutulumuna yönelik olarak yapılacak olan ek görüntüleme seçenekleri arasında sıklıkla başvuru alan ve invaziv olmayan yöntemler BT ve MRG'dir.²¹ Bu iki yöntem prostat kanserinin lenf nodu tutulumunu göstermede literatürdeki pek çok çalışmaya göre oldukça yüksek özgüllük göstermektedir. Wolf ve ark. BT ve MRG'nin lenf nodu saptamadaki özgüllüğünü %97 olarak bildirmişlerdir.²² Ancak, diğer taraftan BT ve MRG'nin metastatik lenf nodu saptamada duyarlılığı ancak %36'ya kadar çıkabilmiştir. Bu sebeple, Wolf ve ark. nodal görüntülemeyi sadece %45 ve üzeri lenf nodu metastazı ihtimali olan hastalar için gerçekleştirmeyi önermişlerdir. Yine bir meta-analizde, BT ve MRG'nin metastatik lenf nodu teşhisinde benzer derecede düşük performans sergilemekte olduğu bildirilmiştir ve standart protokollerin ek bilgi sağlamayacağından dolayı hasta değerlendirmede kullanılmaması önerilmiştir.²¹

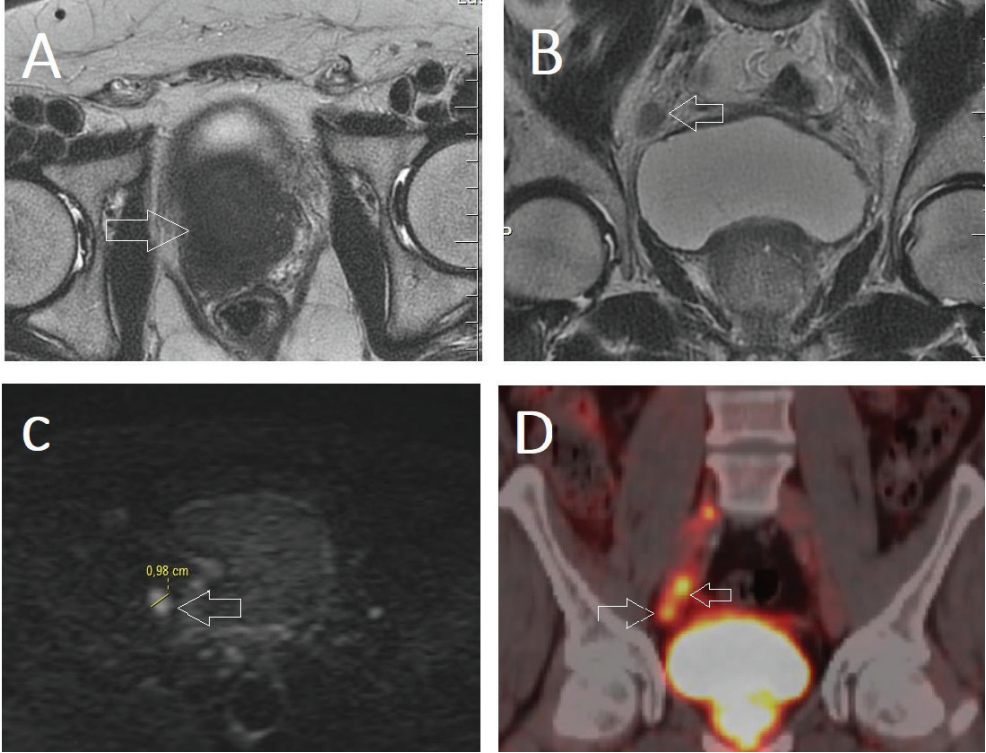
1) Bilgisayarlı Tomografi

Konvansiyonel BT ve MRG'nin lenf nodu değerlendirmedeki etkinliği oldukça zayıftır; çünkü, boyut kriterine dayalı olan bu yöntemler kullanıldığında benign reaktif ve metastatik lenf nodları arasında ciddi bir örtüşme söz konusudur.²¹ Nodal metastazı değerlendirmede BT'nin ve konvansiyonel anatomik T1 ve T2 ağırlıklı sekansları içeren MRG'nin duyarlılığı çok düşüktür.²³ Lenf nodu boyutu göz önüne alındığında (kısa aksı 0.5-2 cm) tanınabilir duyarlılığı pek çok çalışmada %40'ın altında tanımlanmıştır.^{21, 22, 24} Bu durum, mikrometastazların gösterdiği yüksek prevalanstan kaynaklanmaktadır. Bu sebeple, primer prostat kanseri cerrahisinde lenf nodu diseksiyonu kararı klinik nomografiye göre yapılmaktadır. Görüntüleme, "normal cerrahi alan" dışında kalan şüpheli bölgelerdeki lenf nodu diseksiyonlarına kılavuzluk etmek için kullanılmaktadır.^{25, 26} Prostat kanseri yönetiminde

gün geçtikçe artan talepler üzerine güncellenmeye devam eden bu yöntemlerden BT için yeni geliştirilmiş tekniklere dual enerji BT ve foton sayma BT örnek olarak verilebilir.²⁷

2) Manyetik Rezonans Görüntüleme

Konvansiyonel MRG'nin düşük duyarlılık kısıtlaması sebebi ile kullanılan farklı tekniklerden en sık başvurulunu difüzyon ağırlıklı görüntülemedir (DAG). DAG, dokular arası suyun geçiş farklılıklarına hassas olup bu yöntemle görülebilir difüzyon katsayısı (ADC) hesaplaması da yapılabilir. Malign lenf nodlarında benignlere göre daha düşük ADC değerleri izlenir. Ancak, bu parametre için de malign ve benign lenf nodları arasında bir örtüşme vardır.²⁸ Bu nedenle lenf nodu evrelemesinde DAG'nin konvansiyonel MRG'ye katkısı ancak orta düzeydedir (Resim 2).



Resim 2. 60 yaş erkek hasta, PSA değeri 67 ng/ml. A. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü, prostat bezinde periferik zon ve transizyonel zonun tamamını ilgilendiren hipointens PI-RADS 5 lezyon (ok). B. Koronal T2 ağırlıklı görüntü, sağ iliak zincirde kısa aksı 1 cm ölçülen metastatik lenf nodu (ok). C. Aksiyel Difüzyon ağırlıklı görüntü, sağ iliak zincirde difüzyon kısıtlaması gösteren kısa aksı yaklaşık 1 cm ölçülen metastatik lenf nodu (ok). D. Galyum (GA)-68 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET/BT görüntüsü, sağ iliak zincirde izlenen lenf nodlarında patolojik Ga-68 PSMA tutulumu izlenmiştir (SUVmax: 8.40).

Ultraküçük süperparamanyetik demir oksit parçası içeren kontrastlı MRG (USPIO-MRG), prostat kanseri lenf nodu evrelemesinde umut vadeden oldukça yeni bir yöntemdir.²³
²⁷ Üzerine çok çalışma yapılmış ve hala yapılmakta olan bu yöntemde kontrast madde,

enjeksiyon sonrası ekstrasvasküler mesafeye sızarak lenfatik sistemle lenf nodlarına taşınır. Makrofajlar tarafından lenf nodunda 24-36 saat içinde yok edilen kontrast maddeden açığa çıkan intrasellüler demir oksit, T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal düşüşüne neden olur. Metastatik lenf nodunda ise bazal görüntüye göre bir sinyal değişikliği gerçekleşmez. Bir meta-analize göre DAG ile USPIO-MRG birlikte kullanıldığında lenf nodu saptamadaki duyarlılık artmaktadır.²⁹

B- Kemik Metastazında Görüntüleme

1) Standart Kemik Tarama ve Bilgisayarlı Tomografi

Teknesyum 99m difosfonat kemik tarama, prostat kanseri hastalarında kemik metastazı araştırılmasında en sık kullanılan yöntem olup kemik matrikste metastaza bağlı artmış osteoblastik aktiviteyi ve kemik döngüsünü gösterir. Ancak, kemik iliğinde sınırlı kalan erken metastatik olgularda radyoaktif madde tutulumu olmayabileceğinden metastaz tanısı kısıtlıdır. Bu yöneme tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) eklenmesi tanısal doğruluğu artırmaktadır.³⁰

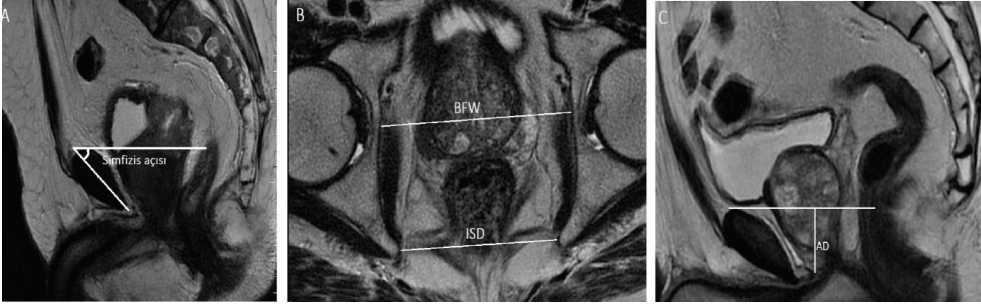
BT, kemik metastazı tanısında orta derecede tanısal doğruluğa sahiptir. BT'nin kemik metastazında duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %73 ve %95'tir. Bunun sebebi, kemik iliğindeki küçük lezyonlar yağlı ilikten güçlkle ayırt edilebilmekte ve lezyon BT ile görülebilir hale gelene kadar kemik yıkımı ya da yeni kemik yapımı gerçekleşmesi gerekmektedir.³¹

2) Tüm Vücut Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kemik tarama ve BT ile karşılaştırıldığında MRG, kemik metastazlarının tanısında daha doğru bilgi vermektedir.³⁰ T1 veya T2 ağırlıklı sekanslar, short time inversion recovery (STIR) sekansı gibi morfolojik sekanslar içeren bu yöneme DAG eklendiğinde tanısal doğruluk daha da artmaktadır.³² Bir çalışmaya göre, kemik metastazı tanısında kolin PET/BT'ye kıyasla duyarlılığı daha yüksek olan tüm vücut MRG'nin özgüllüğü nispeten düşüktür.³⁰ Tüm vücut MRG Avrupa'da genellikle konvansiyonel görüntülemenin şüpheli olduğu ya da negatif olup hastanın yüksek riskli prostat kanseri grubunda olması durumlarında tercih edilmektedir.³³

MpMRG, lokalize ve ileri evre prostat kanseri tanısında ve evrelemesinde kullanıldığı gibi anatomik detay konusunda üstünlüğü sebebiyle cerraha ameliyat öncesi seçilecek cerrahi tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde veya operasyon sırasında karşısına çıkabilecek birtakım anatomik engeller ya da zorluklar hakkında bilgi vererek tedavinin başarısı üzerinde olumlu rol oynayabilir. Prostat cerrahisi çok sık uygulanan bir tedavi yöntemi olsa da prostat bezinin kemik pelvisin oldukça derininde yerleşimli olması veya kemik pelvisin dar ve derin olması cerrahın prostat bezine ulaşımını zorlaştırmakta ve ameliyat sürecini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Hastaların pelvis şeklinin, prostat bezi derinliğinin ve boyutunun tedavi başarısı üzerinde etkin rolü olduğu gösterilmiştir.¹⁰ İrksal farklılıklar bile gösterebilen kemik pelvis şekli hakkında MRG'de birtakım ölçümlerle bilgi elde edilebilmektedir. Bu ölçümler pelvimetrik ölçümler olarak adlandırılmaktadır. Bu pelvimetrik ölçümler, interspinöz mesafe (her iki spina iskiadika arası mesafe, ISD), apikal derinlik (AD), kemik-femoral genişliği (her iki femur başı santral kesimi düzeyinde aksiyel kemik pelvis genişliği, BFW), simfizis açısı (simfizis pubis uzun aksına çizilen paralel çizgi ile horizontal çizgi arası açı), yumuşak doku

genişliğinden (her iki levator kasları arasındaki en dar mesafe, SW) oluşmaktadır (Resim 3). Yukarıda tanımlanan ölçümlerden geliştirilen pelvik boyut indeksi (ISD/AD), kemik genişlik indeksi (BFW/AD) ve yumuşak doku indeksi (SW/AD) ile hastaların pelvis şekliyle ilgili yorumlar yapılabilir.³⁴ Bir çalışmada cerrahi sınır pozitif hasta grubunun, negatif cerrahi sınırlı gruba göre AD'nin daha yüksek olduğu; ancak, pelvik boyut indeksi, kemik genişlik indeksi ve yumuşak doku indeksinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{10, 34} Bunların yanı sıra kemik pelviste ileri yaşa bağlı gelişebilen kemik çıkıntılar ve osteofitler ameliyat öncesi MRG ile belirlenip ameliyat sırasında bu alanların rezeksiyonu ile cerrahın çalışma alanı rahatlatılabilir.



Resim 3. A. Sagittal T2 ağırlıklı görüntü, simfizis açısı (mid-sagittal hatta simfizis pubis uzun aksına çizilen paralel çizgi ile horizontal çizgi arası açı). B. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntü, interspinöz mesafe (her iki spina iskiadika arası mesafe, ISD), kemik-femoral genişliği (her iki femur başı santral kesimi düzeyinde aksiyel kemik pelvis genişliği, BFW). C. Sagittal T2 ağırlıklı görüntü, apikal derinlik (mid-sagittal hatta simfizis pubis proksimal sınırından prostatik apeks alt sınırı arasındaki kranio-kaudal mesafe, AD)

MRG ameliyat öncesi hastaların anatomik şekliyle ilgili bilgi sağlamanın yanı sıra ameliyatta gelişebilecek birtakım komplikasyonlarla ilgili de bilgi sağlayabilir. Bilindiği gibi prostat cerrahisinde gelişebilen kanama komplikasyonu sıklıkla periprostatik venöz pleksuslardan kaynaklanmaktadır. Özellikle, apeks komşuluğunda yerleşimli, 5 mm'den büyük çaplı ve kıvrımlı olan bu venöz ağ prominent periprostatik venöz pleksus olarak adlandırılmakta ve bu yapılar MRG ile ameliyat öncesi dönemde saptanabilmektedir.

MpMRG, son yıllarda meydana gelen teknolojik gelişmelerle de beraber üroloji pratiğine günden güne daha çok entegre olmaktadır. Gerek tanıda, gerek evrelemede ve gerekse de cerrahi sonrası takiplerde aktif olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, ameliyat öncesi dönemde üroloji ve radyoloji kliniklerinin bir araya gelerek MRG ile hastaların anatomik detayları hakkında fikir alışverişinde bulunmaları hem cerrahın ameliyata hazırlık sürecini olumlu yönde etkileyecek, hem de tedavi başarısını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):38-52.
2. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology*. 1989 Aug;172(2):570-4.
3. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, et al. Prostate. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.715. Corrected at 4th printing, 2018.
4. Purysko AS, Bittencourt LK, Bullen JA, Mostardeiro TR, Herts BR, Klein EA. Accuracy and Interobserver Agreement for Prostate Imaging Reporting and Data System, Version 2, for the Characterization of Lesions Identified on Multiparametric MRI of the Prostate. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Aug;209(2):339-349.
5. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243-262.
6. Brizmohun Appayya M, Adshead J, Ahmed HU, Allen C, Bainbridge A, Barrett T, et al. National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection - recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int* 2018; 122: 13-25.
7. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340-351.
8. Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Kimura T, Yoshida S, Saito K, et al. Impact of the Prostate Imaging Reporting and Data System, Version 2, on MRI Diagnosis for Extracapsular Extension of Prostate Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Aug;209(2):W76-W84.
9. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):233-45.
10. McEvoy SH, Raeside MC, Chaim J, Ehdaie B, Akin O. Preoperative Prostate MRI: A Road Map for Surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Aug;211(2):383-391.
11. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*. 2007 Jul;244(1):184-95.
12. Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI - local staging of prostate cancer and beyond. *Radiol Oncol*. 2019 May 8;53(2):159-170.
13. Lim B, Choi SY, Kyung YS, You D, Jeong IG, Hong JH, et al. Value of clinical parameters and MRI with PI-RADS V2 in predicting seminal vesicle invasion of prostate cancer. *Scand J Urol*. 2021 Feb;55(1):17-21.

14. Grivas N, Hinnen K, de Jong J, Heemsbergen W, Moonen L, Witteveen T, et al. Seminalvesicleinvasion on multi-parametricmagneticresonanceimaging: Correlationwithhistopathology. *Eur J Radiol.* 2018 Jan;98:107-112.
15. NationalComprehensiveCancer Network. NCCN GuidelinesVersion 3.2018: ProstateCancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Published 2018.
16. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on ProstateCancer. Part 1: Screening, Diagnosis, andLocalTreatmentwithCurativeIntent. *EurUrol.* 2017 Apr;71(4):618-629.
17. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. SurvivalwithNewlyDiagnosedMetastaticProstateCancer in the “DocetaxelEra”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *EurUrol.* 2015 Jun;67(6):1028-1038.
18. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al Meta-Analysis EvaluatingtheImpact of Site of Metastasis on OverallSurvival in Men WithCastration-ResistantProstateCancer. *J ClinOncol.* 2016 May 10;34(14):1652-9.
19. Spratt DE, Zumsteg ZS, Feng FY, Tomlins SA. Translationalandclinicalimplications of thegeneticlandscape of prostatecancer. *NatRevClinOncol.* 2016 Oct;13(10):597-610.
20. Perez-Lopez R, Tunariu N, Padhani AR, Oyen WJG, Fanti S, Vargas HA, et al. ImagingDiagnosisandFollow-up of Advanced ProstateCancer: ClinicalPerspectivesandState of the Art. *Radiology.* 2019 Aug;292(2):273-286.
21. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. Thediagnosticaccuracy of CT and MRI in thestaging of pelvilymphnodes in patientswithprostatecancer: a meta-analysis. *ClinRadiol.* 2008 Apr;63(4):387-95.
22. Wolf JS Jr, Cher M, Dall’era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. Theuseandaccuracy of cross-sectionalimagingandfineneedleaspirationcytologyfordetection of pelvilymphnode metastasesbeforeradicalprostatectomy. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):993-9.
23. Thoeny HC, Barbieri S, Froehlich JM, Turkbey B, Choyke PL. FunctionalandTargetedLymphNodeImaging in ProstateCancer: CurrentStatusandFutureChallenges. *Radiology.* 2017 Dec;285(3):728-743.
24. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasivedetection of clinicallyoccultlymph-nodemetastases in prostatecancer. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348(25):2491-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003 Sep 4;349(10):1010.
25. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogrampredictinglymphnodeinvasion in patientswithprostatecancerundergoingextendedpelviclymphnodedissection: theessentialimportance of percentage of positivecores. *EurUrol.* 2012 Mar;61(3):480-7.
26. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell’Oglio P, Bravi CA, et al. Development andInternalValidation of a Novel Model toIdentifytheCandidatesforExtendedPelvicLymphNodeDissection in ProstateCancer. *EurUrol.* 2017 Oct;72(4):632-640.

27. Daryanani A, Turkbey B. Recent Advancements in CT and MR Imaging of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022 May;52(3):365-373.
28. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, Huesler J, Bains LJ, Vermathen P, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2014 Oct;273(1):125-35.
29. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Lymph Node Metastasis in Bladder and Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Mar;210(3):W95-W109.
30. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014 Nov;43(11):1503-13.
31. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2604-17.
32. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-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.* 2016 May;195(5):1436-1443.
33. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1963-1996.
34. Matikainen MP, von Bodman CJ, Secin FP, Yunis LH, Vora K, Guillonneau B, et al. The depth of the prostatic apex is an independent predictor of positive apical margins at radical prostatectomy. *BJU Int.* 2010 Sep;106(5):622-6.

Bölüm 9

PROSTAT BİYOPSİSİ

Selahattin Bedir, Can Sicimli, Engin Kaya

Giriş

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanserlerden olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹ Prostat kanseri tanısında parmakla rektal muayene, yüksek serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri yol gösterici olmakta; ancak, kesin tanı yapılan prostat biyopsisi spesmenlerinin patolojik incelemesi sonrası koyulabilmektedir. Bu nedenle, üroloji hekimlerinin prostat biyopsisi konusunda güncel tetkik ve teknikler hakkında bilgi sahibi olması gereklidir.

Prostat Kanseri Tanısı

PSA ilk olarak 1970 yılında prostat dokusunda gösterilmiş ve 1980 yılında serumda ölçülmeye başlanmıştır.² Ancak, PSA'nın prostat kanserine spesifik olmaması nedeniyle prostat biyopsisi öncesi hasta seçiminde yardımcı olacak ve prostat biyopsisine kılavuzluk edecek yeni tanı yöntemleri araştırılmıştır. Bu nedenle, yeni belirteçler araştırılmakta ve multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme teknikleri geliştirilmektedir.³

Prostat kanseri tanısı PSA'nın klinik uygulamaya girişi öncesi parmakla rektal muayene kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri ile konulmaktaydı. Parmakla rektal muayene kılavuzluğunda yapılan bu biyopsiler önceleri transperineal yolla daha sonra ise transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır. Sadece parmakla rektal muayenede saptanan lezyonlar ile %18 hastaya prostat biyopsisi ile prostat kanseri tanısı konulabilmektedir.⁴ Günümüzde en sık transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi uygulanmaktadır. Tanıda PSA yüksekliği yanında Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntülemesi (mpMRG) de kılavuzluk etmekte ve MR füzyon biyopsi tekniği ile direkt olarak şüpheli lezyonu hedefleyen biyopsilerin alınabilmesi de mümkün olmaktadır. Tüm görüntülemeler arasında bir konsensus sağlanması amacıyla PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) skorlaması oluşturulmuştur. PIRADS skorlarına göre prostat kanseri görülme oranları tablo 1'de verilmiştir.⁵

PIRADS skoru	Prostat kanseri RİSKİ
PIRADS 1	Klinik anlamlı prostat kanseri şüphesi çok düşük
PIRADS 2	Klinik anlamlı prostat kanseri şüphesi düşük
PIRADS 3	Klinik anlamlı prostat kanseri orta riskli
PIRADS 4	Klinik anlamlı prostat kanseri şüphesi yüksek
PIRADS 5	Klinik anlamlı prostat kanseri şüphesi çok yüksek

Tablo 1. PIRADS skorları ve prostat kanseri ile ilişkileri

Prostat kanseri tanısında yüksek çözünürlüklü mikro-ultrason (ExactVu™)MRG'ye benzer şekilde, duktal anatomideki değişiklikleri tespit etmeye dayalı olarak prostat kanserini düşündürecek lezyonları görüntüleme yeteneğine sahiptir. Bu teknoloji, mpMRG ile karşılaştırıldığında nispeten düşük maliyet, basitlik ve erişilebilirlik gibi potansiyel avantajlara sahiptir. Ancak, rutin kullanımı öncesi geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.⁶

Prostat Biyopsisi Endikasyonları

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında serum PSA düzeyi yüksek olan, parmakla rektal muayenede şüpheli bulgusu olan ve mpMRG tetkikinde şüpheli bulguları olan hastalarda prostat biyopsisi yapılması gerektiği belirtilmektedir. Prostat kanseri için tüm popülasyonun taranmasının hem maliyet etkin olmadığı hem de hastalarda gereksiz tedaviyi ve buna bağlı komplikasyonları arttıracak gösterilmektedir. Bu nedenle, PSA taramalarının hastanın komorbidite ve beklenen yaşam süresi göz önünde bulundurularak yapılması gerekmektedir. Güncel kılavuzlarda prostat biyopsisi öncesi mpMRG yapılmasıyla gereksiz prostat biyopsilerinin önüne geçilebileceği belirtilmekte; MRG bulgusu olmayan hastalarda, klinik olarak prostat kanseri riski düşük ise - örneğin, PSA dansitesi 0,15 altında olan ve parmakla rektal muayene bulguları olmayan hastalarda - prostat biyopsisi alınmadan PSA kinetiğinin takibinin ve MRG ile takibin yeterli olabileceği de bildirilmektedir.⁷

Daha önce prostat biyopsisi alınmış ve negatif olarak sonuçlanmış olan hastalarda PSA yükselmeye devam ediyorsa ve parmakla rektal muayene bulguları varsa tekrar biyopsi yapılması ve bu biyopsilerin öncesinde mutlaka mpMRG tetkikinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir.⁸

Biyopsinin kontrendike olduğu durumlar ciddi koagülopati, ağırlı anorektal durumlar, rektum tümörü, şiddetli immünsüpresyon, akut prostatit ve son 6 hafta içinde geçirilmiş bakteriyel prostatittir. Şiddetli hemoroid, anal fissür, abdominoperineal rezeksiyon gibi durumlarda biyopsi transperineal yoldan gerçekleştirilebilir.⁹

Prostat Biyopsisi Komplikasyonları ve Hasta Hazırlığı

Prostat biyopsisi kararı verilirken hastaya muhtemel komplikasyonlar hakkında bilgi verilmeli bu komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla prosedür öncesi hazırlıklar tam yapılmalıdır. Rutin hazırlığın yanında her hastanın tıbbi geçmişi bilinerek hasta özelinde hazırlık yapılması hastanın komorbiditeleri gibi bireysel risklerin gözden geçirilmesi önemlidir. Prostat biyopsisi sonrası en korkulan komplikasyonlar enfeksiyon ve buna bağlı gelişebilecek sepsis tablosu ve kontrol altına alınamayan kanamalardır. En sık görülen komplikasyonlar tablo 2'de gösterilmiştir.¹⁰

KOMPLİKASYONLAR	GÖRÜLME YÜZDELERİ
Hematospermi	%37
Hematüri<1 gün	%14,5
Rektal Kanama <2 gün	%2,2
Prostatit	%1
Ateş	%0,8
Epididimit	%0,7
Cerrahi girişim gerektirir rektal kanama	%0,7
Üriner Retansiyon	%0,2
Diğer hastaneye yatış gerektiren komplikasyonlar	%0,3

Tablo 2 . Prostat Biyopsisi Sonrası Görülen Komplikasyonlar ve Görülme Oranları

İşlem sonrası kanamanın en sık görülen komplikasyon olması nedeniyle antikoagülan kullanan hastalarda bu ilaçları kesilmesi ve gereken durumlarda köprüleme tedavisinin yapılması gerekmektedir. Antikoagülan kullanan hastaların bu ilaçların primer olarak başladığı kardiyoloji, nöroloji gibi bölümlere konsülte edilerek ilaçlarını hangi süre ile kesecekleri ve ek tedaviye gereksinim duyulup duyulmadığı belirlenmelidir.¹¹

Prostat biyopsisi transrektal yolla gerçekleştirilecek ise bağırsak temizliği yapılması birçok merkezde uygulanmaktadır. Bağırsak temizliği ile hem ultrasonografide daha net bir görüntü elde edilmesi sağlanabilmekte hem de enfektif komplikasyonlar engellenebilmektedir. Biyopsi öncesi bağırsak temizliği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Kılavuzlarda kesinlikle uygulanması yönünde öneri bulunmamaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzları transrektal biyopsi öncesi rektal povidon iyot uygulamasını bağırsak temizliği açısından önermektedir. Biz merkezimizde biyopsi öncesi rektal yolla fosfat enema ile mekanik bağırsak temizliği sonrası rektal yolla povidon iyot uygulamaktayız.

Enfektif komplikasyonların önlenmesinde bir diğer tartışmalı konu da antibiyotik profilaksisi ve hangi antibiyotiklerin kullanılacağı konusudur. Prostat biyopsisi öncesi antibiyotik profilaksisi kullanılması bakteriüri, bakteriyemi, ateş ve hastaneye yatışı azaltmaktadır.

Enfektif komplikasyonların önlenmesinde çalışmalar transperineal biyopsi uygulanmasının bu komplikasyonları daha da azaltabileceğine dikkat çekmektedir.¹² Her iki yöntemde de antibiyotik profilaksisi uygulanmakta transperineal biyopside perineal cilt temizliği transrektal biyopside rektal povidon iyot ve bağırsak temizliği kullanılmaktadır. Antibiyotik seçiminde özellikle yerel direnç oranlarının dikkate alınması gerekmektedir. Bunun yanında seçilecek antibiyotikler hem cilt florasına hem de üriner sistem florasındaki gram pozitif ve gram negatif etkenleri kapsayacak prostat dokusuna geçişi iyi olacak antibiyotikler olmalıdır. Biyopsi öncesi temiz idrar kültürü görülmesi de işlem sonrası komplikasyonları azaltacaktır.

Florokinolonlar bu profilaksi amacıyla çok sıklıkla kullanılan ajanlardır; ancak, son yıllarda sık kullanımları nedeni gelişen direnç oranları ve yan etki profillerinden dolayı Avrupa Komisyonu kararı ile prostat biyopsi profilaksisi amacıyla kullanımları artık önerilmemektedir. Hedefe yönelik profilaktik antibiyotikler rektal sürüntü ve gaita kültürleri

çalışmaları ile hastaya özel olarak belirlenebilmektedir. Eğer ampirik profilaksi uygulanacak ise alternatif ajanlar fosfomisin, sefalosporinler veya aminoglikozid grubu antibiyotiklerden seçilebilir.¹³

İşlem sonrası idrar retansiyonu düşük oranda görülse de hastalarda oluşturduğu rahatsızlık nedenli önemli bir komplikasyondur. Daha önce retansiyon öyküsü olan ve IPSS skorları işlem öncesi yüksek olan hastalar retansiyon açısından daha risklidirler. İşlem sonrası alfa bloker ilaçların kullanımı ve retansiyon sonrası üretralkateterin alfa bloker ilaçlar ile birlikte kullanılması bu grup hastaların yönetiminde uygun bir yaklaşımdır.

Prostat biyopsisi yatış gerektirmeyen kolay bir işlem gibi görülse de ağrılı ve hasta konforunu azaltan bir işlemdir. Çoğunlukla lokal anestezi altında uygulanabilir ve genel anestezi gerektirmez. Lokal anestezi uygulanır iken önerilen ultrason kılavuzluğunda periprostatik blokajdır. Seminal veziküller ile prostat arasındaki plana uygulanacak lokal anestezinin hastanın ağrısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Transperineal biyopside de cilt ve cilt altına lokal anestezi uygulaması önerilmektedir. Ayrıca, transrektal biyopside lokalpomadların anal sfinkter gerginliğini ve proba bağlı rahatsızlık hissini giderebileceği gösterilmiştir.¹⁵ Tüm bu işlemler sedoanaljezi, genel anestezi ve spinal anestezi altında da gerçekleştirilebilmektedir.

Prostat Biyopsi Teknikleri

Prostat biyopsi kararı verilmesi sonrası hasta hazırlığı tamamlandıktan sonra hastanın daha önce yapılan biyopsileri, mpMRG sonucunda lezyon yerleşimi ve PIRADS skoru, prostat volümü gibi durumlar değerlendirilerek prostat biyopsi tekniğine karar verilmelidir. Sistematik biyopsi tekniğinin tanımlanması sonrası transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi altın standart hale gelmiştir. Standart biyopside 12 kadran biyopsi halen güncelliğini korumaktadır. 30 cc üzeri prostat volümü olan hastalarda 10-12 kadran biyopsi alınması standart hale gelmiştir.¹⁶ Daha yüksek volümlü prostat ve transizyonel zon tümörü şüphesinde ilk olarak 2000 yılında tanımlanan en az 20 kor biyopsi alınan satürasyon biyopsisi de taniya yardımcı olmaktadır.¹⁷

Prostat biyopsisi transrektal yol dışında transperineal yolla şablon (template) şeklinde de uygulanabilmektedir. Transperineal prostat biyopsisi özellikle anterior bölge tümörlerinde daha doğru örneklemeye sağlamak ve işlem sonrası enfeksiyon riski oldukça düşüktür.

Prostatik lezyonlar transrektal ultrason ile görüntülenemediği için lezyonu hedeflemek mümkün olmamaktadır. mpMRG'lerinin kognitif olarak ultrasonografide lezyon yerinin tahmin edilmesi veya görüntülerin yazılımsal olarak füzyon edilmesi şeklinde ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsiler ise MR füzyon biyopsi olarak adlandırılmaktadırlar.

Transperineal Prostat Biyopsisi

Transperineal prostat biyopsisi tekniğinde hasta litotomi pozisyonuna alındıktan sonra skrotum süperiora doğru alınır. Perineal bölge cilt temizliği yapıldıktan sonra işlem lokal veya genel anestezi altında uygulanabilir. Ultrason transrektal olarak yerleştirildikten sonra perine üzerine şablon yerleştirilir ve standart biyopsi veya füzyon biyopsi bu şablon üzerindeki noktalardan cilt ve cilt altı geçilerek tru-cut biyopsi alınabilir.

Transperineal yolla yapılan biyopside rektal yola göre enfektif komplikasyonların görülme oranı daha düşüktür. Transperineal yolla transrektal yola göre anterior bölgeden biyopsi alınması mümkün olabilir. Ancak, bu yolla yapılan biyopsiler sonrası üriner retansiyonun daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. İşlem klasik transrektal biyopsiye göre hasta pozisyonu ve anestezi gereksiniminin daha fazla olması nedeni ile daha fazla zaman ve ekipman gerektirmektedir. Rektal ve anal patolojiler, daha önce negatif biyopsiler ve MR ile gösterilmiş anterior bölge lezyonları olması durumunda transperineal yol tercih edilebilir. Güncel Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları enfektif komplikasyonların önlenmesi amacıyla transperineal biyopsi yapılabilenkte ise transrektal biyopsi öncesinde tercih edilebileceğini belirtmektedir.¹⁸

Transrektal Prostat Biyopsisi

Transrektal prostat biyopsisi transrektal ultrasonografi probu üzerine yerleştirilmiş trucut biyopsi tabancasının ve lokal anestezi uygulama iğnesinin istenen düzlemde hareketini sağlayan bir aparat yerleştirilmesi sayesinde uygulanabilmektedir. (Resim 1)

Hasta genellikle sol lateral dekübit pozisyona alınır. Ancak, litotomi pozisyonunda da işlem gerçekleştirilebilir. Poliklinik şartlarında lokal anestezi altında uygulanabilmektedir. Prostat volümüne göre satürasyon veya 12 kor standart biyopsi alınabilir. İşlem öncesi transrektal povidon iyot uygulanması ile enfektif komplikasyonların engellenebileceği belirtilmektedir.¹⁹



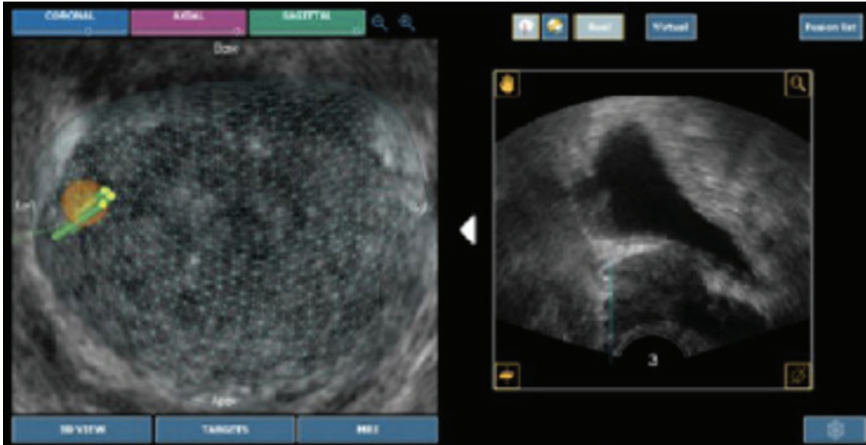
Resim 1. Transrektal Ultrasonografi probu ve biyopsi aparatı görülmekte

Hedefe Yönelik Prostat Biyopsisi

Son yıllarda prostat MRG yöntemlerinin ve raporlamada standart oluşturan PIRADS skorlama sisteminin gelişimi ile biyopsilerin bu görüntüleme yönteminde saptanan lezyonlara odaklanarak gerçekleştirilmesi söz konusu olmuştur. MRG tekniklerinin biyopside kullanılması ile daha fazla klinik anlamlı prostat kanseri saptanması söz konusu olsa da standart 12 kor biyopsinin mutlaka bu füzyon biyopsilere ek olarak gerçekleştirilmesi gerektiği kılavuzlarda önerilmektedir.

MR görüntüleri kullanılarak prostat biyopsisi eş zamanlı MR (in-bore) cihazı içerisinde veya görüntülerin ultrasonografi ile füzyon edilmesi şeklinde gerçekleştirilebilir. Füzyon biyopside yazılım kullanılarak MR lezyonları ultrasonografi görüntüsü üzerinde eş zamanlı gösterilebilmekte ve hedefe yönelik biyopsi alınması mümkün olmaktadır. Bir diğer yöntem ise biyopsi öncesi incelenen görüntülemelerde saptanan lezyonların üretra, prostat içi kistik lezyonlar gibi noktalara göre yerleşiminin tahmin edilerek uygulayıcının bu lezyon yerleşiminden biyopsi alması şeklinde kognitif füzyon şeklinde de gerçekleştirilebilir.

Yazılım destekli füzyon biyopside daha önce çekim yapılan MR görüntülemelerinin üç boyutlu modellenmesi sağlanır ve modellerde lezyonların işaretlenip tek bir görüntü elde edilmesi sağlanır. Oluşturulan model biyopsi işlemi sırasında kullanılacak olan prostatın MR ve ultrasonografi füzyon modelidir. Böylece, mpMRG'de daha önce işaretlenen lezyonlar gerçek zamanlı ultrasonografi görüntüsünde haritalandırılmış olur. Haritalanan model, biyopsiyi uygulayan kişinin gerçek zamanlı TRUS görüntüsünde lezyonları görmesini ve bu alanlardan biyopsi alınmasını sağlar. Bu füzyon sırasında görüntü aktarımındaki farklılıklarına göre cihazlar rijit veya elastik transformasyon olarak farklılık göstermektedirler.²⁰ Rijit transformasyon MR görüntülerinde bir değişiklik yapmaksızın her iki görüntüyü üst üste bindirir. Elastik yöntemde ise, mesane doluluğu, hasta pozisyonu, MR çekimi sırasında endorektalkoil kullanımı gibi prostatta görüntü ve şekil değişikliğine neden olabilecek nedenler elimine edilmek üzere yazılım desteği ile MR görüntüsünde ufak düzenlemeler yapılarak TRUS görüntü konturu ile eşleştirme yapılır. (Resim 2)



Resim 2. Multiparametrik prostat MRG'de saptanan lezyonun yazılım destekli olarak füzyonu ile sistematik biyopsi yanında hedefe yönelik biyopsi örneklerinin alınması²³

Yazılım destekli füzyon biyopsi cihazlarında izleme (navigasyon) yöntemleri de farklılık göstermektedirler. Görüntünün değişimi açısından 3 farklı izleme yöntemi vardır. Bunlar mekanik konum kodlu izleme, elektromanyetik izleme ve organ bazlı izlemedir.²¹ Mekanik konum kodlu izlemede TRUS biyopsi probunun hareketini doğrudan kontrol eden mekanik kollardaki pozisyon sensörleri ile izleme gerçekleştirilir. Bu kollar probun sabit bir eksen boyunca sınırlı serbestlik derecesi ile hareketine izin verir ve böylece uzman kaynaklı probe hareket hatalarını en aza indirir. Elektromanyetik izlemede TRUS biyopsi probuna küçük bir sensör yerleştirilir ve bu sensörün pozisyonu ve hareketleri harici bir manyetik

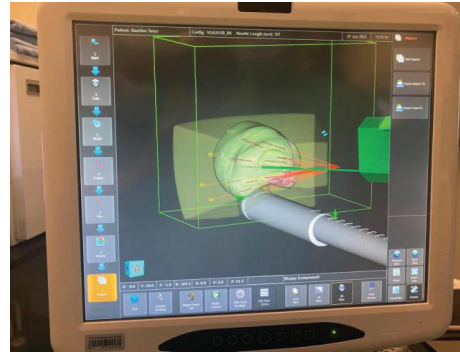
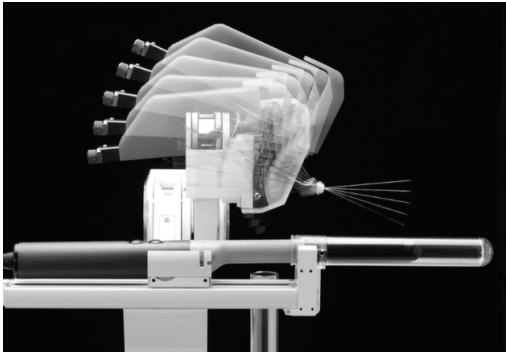
alan jeneratörü yardımıyla sürekli olarak bilgisayara aktarılır. Elektromanyetik izlemenin temel avantajı probun serbest el hareketlerine izin vermesidir. Temel dezavantajı ise iğne yerleştirme sırasında el titremeleri ve hareketlerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek olası yanlış hedeflemelerdir. Görüntü organ bazlı izleme yönteminde de segmente edilen 3 boyutlu US ve MR görüntülerinin füzyonu prostatı takip için kullanılır. Uygulayıcı her seferinde hedef lokasyonunu tanımlamak istediğinde, sistemin yeni bir 3 boyutlu ultrason veri setini sisteme getirmesi gerekmektedir.²²⁻²³

MR ünitesi içerisinde gerçekleştirilen in-bore biyopside MR görüntülemesi eş zamanlı gerçekleştirildiği için doğru lokalizasyondan biyopsi alınması ve daha küçük lezyonlardan biyopsi alınabilmesi mümkün olmaktadır. MR uyumlu cihazlar gerektirmesi ve işlemin maliyeti nedeniyle sıklıkla uygulanan bir yöntem değildir. Maliyet açısından en uygun yöntem kognitif füzyon biyopsisi olmakla beraber, uygulayıcı tecrübesi gerektirmekte ve doğru alandan biyopsi alınması daha zor gerçekleşebilmektedir.²⁴

Robotik Yardımlı Prostat Biyopsisi

Gelişen teknoloji ile birlikte ürolojik cerrahide robotik yardımcı laparoskopik cerrahi ve robotik yardımcı retrograd intrarenal cerrahinin yanında robotik yardımcı prostat biyopsisi de kullanıma girmiştir. Biyopsi tabancası robotik bir kol yardımıyla, işaretlenmiş şüpheli MR bölgelerine yarı otomatik olarak yönlendirilip daha önceden belirlenen hedeflerden biyopsi alma işlemi yapılır. Böylece, şüpheli odaklara yüksek hassasiyet ile ulaşılabilmesi sağlanarak tanının yüksek doğruluk ile konabilmesi mümkün olmaktadır.²⁵

iSR'obot™ Mona Lisa robotik transperineal biyopsi cihazı, bir Micro-Touch™ stabilizatör aracılığıyla ameliyat masasına monte edilen yazılım kontrollü bir robotik kol kullanır. Mona Lisa sistemi, prostatın TRUS görüntüsünü sağlamak için robotik kola monte edilen bir transrektal prob ile bir ultrasonografi cihazına bağlanır. Daha önce oluşturulmuş 3-D prostat modelinin ve şüpheli kanser lezyonlarının yüklenmesi daha sonra gerçekleştirilir. Yazılım destekli füzyon sayesinde hedeflenmiş biyopsi alınması gerçekleştirilir. Bu yöntemle cerraha bağlı el titremesi ortadan kaldırılmıştır. Derinlik ayarı sayesinde hedefe yönelik biyopsiler arasında ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, bir template içermemesi ve sadece 2 perineal noktadan biyopsinin yapılması bir diğer avantajıdır.²⁶



Resim 3. Robotik yardımcı prostat biyopsi cihazı iSR'obot MonaLisa (Biobot Surgical Ltd, Singapur) ve 3D konfigürasyon görüntüsü²⁷

Sonuç

Erkeklerde en sık görülen kanser olması nedeniyle prostat kanseri üroloji pratiğinde önemli bir yere sahiptir. Standart biyopsinin yanında gelişen teknoloji ile birlikte yeni teknik ve yeni teknolojilerin kullanılması ve bu konuda bilgi sahibi olunması, hastalarda uygun endikasyon ile doğru tekniklerin kullanılması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

- 1- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
- 2- Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res*. 1980 Dec;40(12):4658-62. PMID: 6159971.
- 3- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempny CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eur uro.2015.08.052. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427566; PMCID: PMC6467207.
- 4- Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar;16(2):149-154. doi: 10.1370/afm.2205. PMID: 29531107; PMCID: PMC5847354.
- 5- Scott R, Misser SK, Cioni D, Neri E. PI-RADS v2.1: What has changed and how to report. *SA J Radiol*. 2021 Jun 1;25(1):2062. doi: 10.4102/sajr.v25i1.2062. PMID: 34230862; PMCID: PMC8252188.
- 6- Klotz L, Lughezzani G, Maffei D, Sánchez A, Pereira JG, Staerman F, Cash H, Luger F, Lopez L, Sanchez-Salas R, Abouassaly R, Shore ND, Eure G, Paciotti M, Astobieta A, Wiemer L, Hofbauer S, Heckmann R, Gusenleitner A, Kaar J, Mayr C, Loidl W, Rouffilange J, Gaston R, Cathelineau X, Klein E. Comparison of micro-ultrasound and multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A multicenter, prospective analysis. *Can Urol Assoc J*. 2021 Jan;15(1):E11-E16. doi: 10.5489/cuaj.6712. Erratum in: *Can Urol Assoc J*. 2022 Feb;16(2):E111. PMID: 32701437; PMCID: PMC7769516.
- 7- Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 2021 Feb;127(2):175-178. doi: 10.1111/bju.15277. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33089586; PMCID: PMC7894174.
- 8- Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaitre L, Rabilloud M, Grenier N; MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100-109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30470502.

- 9- Alan C., Eren A.E. Prostat Biyopsisi: Endikasyon ve Kontrendikasyonlar TurkUrol Sem 2011; 2: 210-4
- 10-Tamhankar, A.S., et al. The clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies in the NHS: analysis of Hospital Episode Statistics data 2008-2019. BJU Int, 2020. 126: 133.
- 11-Bhindi B, Margel D, Hamilton RJ, Fernandes KA, Trottier G, Hersey KM, Finelli A, Trachtenberg J, Zlotta A, Kulkarni GS, Toi A, Evans A, van der Kwast TH, Fleshner NE. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. Urology. 2014 Nov;84(5):1073-80. doi: 10.1016/j.urology.2014.05.071. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25443907.
- 12-Singh, S., et al. Comparison of infective complications in Transperineal versus Transrectal Ultrasound Guided Prostatic Biopsy in patients suspected to have prostate cancer. Indian J Urol, 2017. 33: S43.
- 13-Pilatz, A., et al. Antibiotic Prophylax is for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2020. 204: 224.
- 14-Von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol, 2002. 41: 508.
- 15-Adamakis, I., et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. World J Urol, 2004. 22: 281.
- 16-Presti, J.C.,Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? UrolOncol, 2003. 21: 135.
- 17-Nakai, Y., et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. BMC Urol, 2017. 17: 28.
- 18-Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, Hanegbi U, Landau A, Snow R, Grummet J. Zero hospitaladmissionsforinfectionafter 577 transperinealp rostatebiopsiesusingsingle-dosecephazolinprophylaxis. World J Urol. 2017 Aug;35(8):1199-1203. doi: 10.1007/s00345-016-1985-1. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27987032.
- 19-Abughosh, Z., et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol, 2013. 189: 1326.
- 20-Costa DN, Pedrosa I, Donato F Jr, Roehrborn CG, Rofsky NM. MR Imaging-Transrectal US Fusion for Targeted Prostate Biopsies: Implications for Diagnosis and Clinical Management. Radiographics. 2015;35(3):696-708.
- 21-Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. Curr OpinUrol 2013;23(1):43–50.

22-Bedir S., Kaya E., Yalçın S., Zor M. Current Overview of Software Assisted Magnetic Resonance Ultrasound Fusion Biopsy Techniques. *Endourol Bull.* 2020; 12(1): 78-86.

23-Erbin A, Demirtaş A, Bakır B, Kadioğlu A. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları. 2018. p5-11.

24-Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, Bosch JLHR, Barentsz JO, Somford DM, vanMelick HHE. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target BiopsyTechniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):582-590. doi: 10.1016/j.eur uro.2018.11.040. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30522912.

25-Fütterer J. J.,Barentsz J. O. MRI-guided and robotic-assisted prostate biopsy. *Current opinion in urology* 22.4 (2012): 316-319.

26-Xu H, Lasso A, Vikal S, Guion P, Krieger A, Kaushal A, Whitcomb LL, Fichtinger G. MRI-guided obotic prostate biopsy: a clinical accuracy validation. *Med Image Comput AssistInterv.* 2010;13(Pt 3):383-91. doi: 10.1007/978-3-642-15711-0_48. PMID: 20879423; PMCID: PMC2976594.

27-Miah S, Servian P, Patel A, Lovegrove C, Skelton L, Shah TT, Eldred-Evans D, Arya M, Tam H, Ahmed HU, Winkler M. A prospective analysis of robotic targeted MRI-US fusion prostate biopsy using the centroid targeting approach. *J Robot Surg.* 2020 Feb;14(1):69-74. doi: 10.1007/s11701-019-00929-y. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30783886; PMCID: PMC7000504.

Bölüm 10

Yeni Tanı Almış Prostat Kanseri Hastada Risk Sınıflandırması ve Tedavi Seçimi

Halil Çağatay Mert, Erdem Öztürk

Giriş

Prostat kanseri (PK) Avrupa’da erkeklerde cilt kanserinden sonra 2. sıradadır. Klinik olarak saptanan prostat kanseri 200/100.000 üzerindedir.¹ Dış etkenler olarak diyet, kronik inflamasyon, seksüel davranış ve ultraviyole ışınlarına az maruziyet sayılabilir.² Metabolik sendrom prostat kanseri riskini artırmaktadır.³ Hipogonadal erkeklerde daha az risk bulunmaktadır;⁴ fakat, testosteron tedavisi prostat kanseri riskini arttırmaz.⁵ Prostat kanserini önlemede herhangi bir ilaç veya gıda önerisi yoktur. Yaş, Afrika kökenli olmak ve aile hikayesi belirgin risk faktörleridir.⁶ Birinci dereceden bir akrabada PK varsa risk 1.8 kat, baba veya kardeşte olması 5.5 kat, baba ve iki kardeşte olması 7.7 kat prostat kanseri riskini arttırmaktadır.⁷ BRCA1-2 gen mutasyonu olması prostat kanserli hastaların %6’sında mevcuttur.⁸ HOXB13 veya ATM gen mutasyonları bulunması aile bireylerinde yüksek risk olduğunu gösterebilir.⁹ BRCA2 gen mutasyonu bulunmasının hastalığın agresif seyirli olması ile ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰

Prostat kanserinde tedavi planı evrelemeye göre belirlenmektedir. Prostat kanseri evrelendirmesinde AJCC (Amerikan kanser ortak komitesi)’nin 2017 TNM sınıflandırması kullanılmaktadır.¹¹ Evreleme kanserin organa sınırlı olması, bölgesel lenf nodlarına yayılması veya uzak metastaz yapması ile değerlendirilir.¹² Prostat kanserinin organa sınırlı olup olmadığının belirlenmesi için kullanılan T evrelemesinde parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS), kanda PSA (prostat spesifik antijen) bakılması ve multiparametrik MR görüntüleme (mpMRG) kullanılmaktadır. Bu şekilde hastaya en uygun tedavi planı belirlenmektedir. PRM ile prostat kanseri saptanması %60’ın altındadır, mutlaka serum PSA seviyesi bakılmalıdır.¹³ PSA ve Gleason skor (GS) yardımı ile risk grupları saptanır ve hasta için en uygun tedaviye karar verilir. Lenf nodu metastazı için N evrelemesinde ise bilgisayarlı tomografi, MR görüntüme ve lenf nodu örneklemesi kullanılmaktadır. Son olarak, uzak metastaz için ise toraks ve üst-alt batin tomografisi, tüm vücut kemik sintigrafisi ve PSMA-PET kullanılmaktadır.¹⁴ Prostat kanserinde risk grupları belirlenerek gereksiz ileri tetkiklerin önüne geçilmektedir. Ancak, 50 yaş ve üzeri olanlar, ailede prostat kanseri öyküsü bulunanlarda 45 yaş ve üzeri olmak, Afrika kökenliler gibi yüksek risk grubunda olanlarda ileri görüntüleme gerekebilir.¹⁵

Lokalize prostat kanseri için (OncotypeDx, Prolaris, Decipher, Decipher PORTOS ve ProMark) ASCO, EAU ve AUA tarafından doku bazlı belirteçler olarak kabul görmüştür. Bu testler yeni tanı almış prostat kanserli hastaların hangilerinde aktif izlem, küratif tedavi ve radikal prostatektomi yapılabileceği konusunda yol gösterici olmaktadır. Doku belirteci testleri ve MRG’nin birlikte kullanımı klinik olarak önemli prostat kanseri tanısında yardımcı olmaktadır. Ancak, hangi hastalarda daha iyi sonuç verdiği şu an için bilinmiyor; bu konuda, uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.¹⁶

NCCN (National Comprehensive ve Cancer Network) kılavuzunda prostat kanseri için risk grupları çok düşük, düşük, orta yüksek, çok yüksek ve metastatik olarak altı sınıfa ayrılmıştır. Buna karşılık D'Amico prostat kanseri risk sınıflandırması daha pratik olması nedeniyle günümüzde sıkça kullanılmaktadır.¹⁷ (Tablo 1)

Tablo 1- Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflaması

Tanım	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
	PSA<10ng/ml ve GS<7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya GS7 veya cT2c	PSA>20 ng/ml veya GS>7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gleason skorları cT3-T4 veya cN+
	Lokalize			Lokal ileri

Klinik olarak önemli prostat kanseri orta ve yüksek risk grubundakilerdir; bu grup hastalara yardımcı radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Buna karşılık, düşük risk grubundaki hastalara ek radyolojik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. Orta risk grubunda PSA >10 ng/ml veya birincil Gleason skoru 4 ise TVKS (tüm vücut kemik sintigrafisi), BT, MRG yapılması önerilir. Yüksek risk grubundaki bütün hastalara TVKS, bilgisayarlı tomografi ve MR görüntüleme yapılmalıdır.

EAU risk grubu sınıflandırması (Tablo 2), lokal tedavi sonrası hastalardaki benzer biyokimyasal nöks riskine göre yapılmıştır. Yeni görüntüleme yöntemleri, MR füzyon biyopsi ve PSMA-PETtomografi kullanımının yaygınlaşması ile risk grupları arasındaki ayrımlar daha belirgin bir şekilde yapılabilmekte ve tedavi şekline karar vermede faydalı olmaktadır.

Tablo 2- EAU'nun lokal ve lokal ileri evre prostat kanserinde biyokimyasal rekürrense göre risk grupları sınıflandırması

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA<10 ng/ml ve ISUP grade 1 (GS<7) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya ISUP grade 2/3 (GS 7) veya cT2b	PSA>20 ng/ml veya ISUP grade 4/5 (GS>7) veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri ve tüm GS (tüm ISUP grade), cT3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal İleri

GS: Gleason skoru, ISUP: International society for Urological Pathology, PSA: Prostat spesifik antijen

ISUP 2005 yılında prostat kanserinin evrelemesinde Gleason skorlamasını modifiye etmiştir. 2014 ISUP GleasonEvreleme Konferansı'nda en az agresif prostat kanserinin GS<6 olduğunu ve GS 7 olanları da 3+4 ve 4+3 olarak sınıflandırılması gerektiğini ortaya koymuştur (Tablo 3).

Tablo 3-International Society of Urological Pathology 2014 grade

Gleason skoru	ISUP Grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7(4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 derece grupları

ISUP Patolojik Evreleme sistemi

Evre 1 kanser: Gleason skoru 3+3

Bağımsız, ayrık, iyi şekilli hücreler

Evre 2 kanser: Gleason skoru 3+4

Çoğunluk iyi şekilli, az bir kısmı iyi şekilli değil, birleşmiş veya delikli şekilde

Evre 3 kanser: Gleason skoru 4+3

Çoğunluk iyi şekilli değil, birleşmiş veya delikli şekilde

Evre 4 kanser: Gleason skoru 4+4, 3+5 ve 5+3

Sadece kötü şekilli hücreler, birleşmiş, delikli veya iyi şekilli hücreler arasında boş alanlar

Evre 5 kanser: Gleason skoru 4+5, 5+4 ve 5+5

Hücre formasyonu yok veya nekroz, beraberinde kötü şekilli, birleşmiş veya delikli hücreler

Ulusal Kapsamlı Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması (NCCN)

Çok Düşük Risk

T1c evresi, GS $\leq$ 6, PSA< 10ng/ml, $\leq$ 3 biyopsi örneğinde %50 veya daha az kanser saptanmış, PSA dansitesi <0.15 ng/ml/g.

Düşük Risk

Klinik evre T1-T2a, GS $\leq$ 6, PSA< 10ng/ml, $\leq$ 3 biyopsi örneğinde %50 veya daha az kanser saptanmış.

Orta Risk

Klinik evresi T2b-T2c, GS 7, PSA 10-20 ng/ml

Yüksek Risk

Klinik evre T3a, GS 8-10, PSA>20ng/ml

Çok Yüksek Risk

Klinik evre T3b-T4, primer Gleason paterni 5 veya 4 biyopsi örneğinden fazlasında GS 8-10 (12).

Prostat Kanseri Nomogramları

PK heterojenite gösteren bir kanser olup tedavi sonrası seyir de farklı olabilir. Bu nedenle, tedavi sonrası hastalığın seyrini öngörmeye nomogramlar geliştirilmiştir. Bu nomogramlarda yaş, tanı PSA değeri, parmakla rektal muayene (PRM), biyopsideki pozitif kor sayısı, kordaki tümör yüzdesi, klinik evre, GS gibi prognostik faktörler/parametreler kullanılır. Nomogramlar hasta prognozu, tedavi şekli ve takibi ile ilgili “biyokimyasal rekürrens, yaşa bağlı kanser spesifik sağkalım, metastatik yayılım” gibi önemli konularda “risk değerlendirmeleri ve öngörülerde bulunmamıza katkı sağlar. Radikal prostatektomi (RP) patolojisini öngören Partin ve PSA relapssız yaşam beklentisini öngören Kattan nomogramları en sık kullanılan nomogramlardır.¹⁸

Prostat Kanseri Risk Değerlendirmesi (CAPRA Skor)

Skorlama 0-10 arası olup değerlendirme yaş, tanı PSA seviyesi, Gleasonskor, klinik evre (T stage) ve kanser saptanan biyopsi yüzdesine göre yapılır.

Düşük risk skoru 0-2

Orta risk skoru 3-5

Yüksek risk skoru 6-10.¹⁹

Yeni Tanı Almış Prostat Kanseri Hastalarında Tedavi

Prostat kanserinde tedavi risk grupları belirlenerek RP, radyoterapi (RT) ve hormonal tedavi (HT) seçeneklerinin tek başına veya beraber kullanımı ile gerçekleştirilir. Tüm risk grupları göz önüne alındığında prostat kanserinde tedavi hastanın yaşı (yaşam beklentisi en az 10 yıl), mevcut ek hastalıkları ve aile öyküsü ile planlanmalıdır.

Düşük riskli prostat kanserinde tedavi: Aktif izlem, radyoterapi veya radikal prostatektomidir. Aktif izlemede ilk yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir total PSA ve yıllık parmakla rektal muayene yapılmalıdır, tanı sonrası 3-6 ayda biyopsi yapılmadıysa, birinci yıl sonunda ve sonra iki yılda bir re-biyopsi yapılmalıdır. Tedaviye geçiş (klinik önem kazanma) PSA ikilenme zamanı (doubling time)<1-3 yıl ise veya biyopside Gleason skoru yükselmesi durumunda veya hastanın izlemi tolere edememesi durumunda olmalıdır.

Orta riskli prostat kanserinde tedavi: RT ± HT(6-9 ay kısa dönem) veya RP'dir.

Yüksek riskli prostat kanserinde tedavi: Yüksek riskli hastalarda lenf nodu pozitif (N1) veya lokal ileri evre, Gleason skor ≥8 gibi klinik bulgular vardır, metastaz yoktur. Tedavi RT ±HT (2-3 yıl uzun dönem) veya RP'dir. Bu grup hastalarda kombine tedavi yapmak için ayrıntılı değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Ekstraprostatik tutulumda, cerrahi sınır pozitifliğinde, veziküloseminalis tutulumunda veya lenf nodu pozitifliğinde adjuvan radyoterapi (aRT) uygulanmalıdır. Buna karşılık, cerrahi sonrası PSA artışında (PSA ≥0.2 ng/ml) kurtarma (salvage) radyoterapi (sRT) önerilir.

İleri evre hastalık:

Radikal prostatektomi veya radyoterapi alan hastaların %27- %53'ünde serum PSA seviyesinde artış olmakta, biyokimyasal nüks gelişmektedir. Klinisyenler yeni ortaya çıkmış metastatik hastalığın tedavisinde gecikme ya da total yaşam beklentisini etkilemeyecek fazladan tedavi (overtreatment) arasında kalmaktadırlar. Radikal prostatektomi sonrası serum PSA >0.4 ng/ml olması ve artması metastaz belirtici olarak ortaya çıkmaktadır.²⁰ Biyokimyasal nüks gelişimi uzak metastaz ve kansere bağlı sağkalımı etkilemektedir.²¹ Radikal prostatektomi sonrasında ek görüntüleme yapmadan kurtarma radyoterapisi biyokimyasal nüks olduğunda ilk başvurulacak yöntemdir. PSA >1ng/ml iken PSMA-PET tomografi daha sensitif sonuçlar vermektedir.²² Radyoterapiden 18-24 ay sonrasında biyokimyasal nüks olduğunda prostat biyopsisi önerilmektedir.²³ Radikal prostatektomi sonrası prostatik fossa ve vezikal seminülleri içeren radyoterapi en az 66 Gy olmalıdır.²⁴ Kurtarma radyoterapisine androjen deprivasyon tedavisi (ADT) eklenmesi ile 5 yıllık izlemde progresyondan bağımsız sağkalımda artış olmaktadır.²⁵ 1125 Hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile ortaya çıkan çalışmada hastaların Gleason skoru > 8ng/ml, kurtarma radyoterapisi sırasında PSA >5ng/ml ve evre > T3b olması risk faktörleri olarak ele alınmış olup risk faktörlerinden en az bir tanesi bulunan hastalar ADT tedavisinden belirgin fayda görmüşlerdir.²⁶ Radyoterapi sonrası PSA yükselmesi durumunda lokal kurtarma tedavisi sadece düşük komorbiditeli, beklenen yaşam süresi 10 yıldan fazla, PSA <10 ng/ml, başlangıç ISUP <3, başlangıç evresi T1 veya T2 ve lenf nodu negatif olan hastalara uygulanmalıdır. Kurtarma radikal prostatektomi sadece lokal kontrol sağlamaktadır; bununla beraber, ameliyatın getirdiği anastomoz striktürü, rektal yaralanma ve erektil disfonksiyon gibi önemli komplikasyonlar da gelişebilir.²⁷ Kurtarma kriyoablasyon tedavisi ve HIFU da yeni tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaya uygulanacak tedavi yaşam beklentisi, genel durum (performans durumu), PSA ikilenme hızı göz önüne alınarak belirlenmelidir. İzleme alınan hastalar için izlemde kaldığı sürece 6-12 ayda bir görüntüleme ile metastaz taraması, 3 ayda bir PSA ölçümü yapılmalıdır.

Metastatik prostat kanseri temel olarak ikiye ayrılır; birincisi ADT duyarlı [hormon naive] olanlar (hiç HT almamış) ve kastrasyona dirençli (daha önce çok defalar HT almış) olanlardır. Bu hastalarda sistemik tedaviler uygulanır. Hormon duyarlı metastatik prostat kanserinde LHRH analogları/antagonistleri veya bilateral orşiektomi uygulanabilir. Tedavisiz izlem ise sıkı takip ile progresyon durumunda müdahale şeklinde planlanabilir. ADT ile kemoterapinin (KT) beraber uygulanmasının yaşam süresi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bununla ilgili olarak yapılan CHAARTED çalışmasında yeni tanı aldığında metastatik olan yüksek volümlü hastalarda androjen baskılanmasına ilave edilen altı (6) kür dosetaksel tedavisi ile sağkalımda ileri derecede anlamlı artış gösterilmiştir.²⁸

Kemoterapinin sağkalıma etkisini değerlendiren STAMPEDE çalışmasında isemetastatik tanı konan veya takipte metastaz gelişen hastalarda risk grubu ayırt etmeksizin- kemoterapinin sağkalıma katkısı olduğu gösterilmiştir.²⁹ ESMO klavuzları hormon duyarlı metastatik prostat kanseri tedavisinde uygun olan hasta gruplarına ADT+Dosetaksel uygulamasını önermektedir.³⁰ Kastrasyona direnç gelişen hastalarda androjen baskılanmasına devam edilmesi önerilmektedir.

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDPK) tanımı serum testosteron<50 ng/dl ve birer haftalık aralarla yapılan üç PSA ölçümünün ikisinde >%50 PSA yükselmesi, PSA>2mg/ml olması ya da radyolojik olarak progresyon olması (kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi) olarak tanımlanmaktadır.³¹ KDPK tedavisinde dosetaksel öncesi abirateron, enzalutamid ve immünoterapi (minimal metastatik semptomsuz hastalık için) verilebilir; buna karşılık, dosetaksel sonrası kabazitaksel, abirateron veya enzalutamid önerilebilir. Bu tedaviler sırasında ADT'ye devam edilmelidir. Kemik metastazı varsa; kemik hedefli ajanlar (zoledronik asit, bifosfonat, denosumab, RANK-ligand inhibitörleri) verilebilir. Ayrıca, Radyum-223 (sadece kemik metastazı olan KDPK hastalarında) ve gerekli olgularda palyatif RT uygulanabilir.³²

Kaynaklar

1-Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer observatory. *Eur J Cancer* 2015;51:1164–87.

2-Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1–11

3-Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol üInvest* 2013;36:132–9

4-Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, et al. Low free testosterone and prostate cancer risk: a collaborative analysis of 20 prospective studies. *Eur Urol* 2018;74:585–94.

5-Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015;193:80–6.

6-Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostatecancer risk predictionbased on completeprostatecancerfamilyhistory. *Prostate* 2015;75:390–8.

7-Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017;44:47–56.

8-Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019;5:523–8.

9-Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer* 2016;138:2579–91.

10-Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, et al. Prostate cancer risks for male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *EurUrol* 2020;77:24–35.

11-Brierley JD, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. Ed. 8. UICC International Union Against Cancer. Wiley-Blackwell. 2017.

12-Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer, version 1.2015.

13-Zorlu F. Üroonkoloji Derneği Adına. Türkiye’de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK).

14-Mottet N, Bellmunt J, Briers M, et al. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2015.

15-James ND. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). 2015 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 5001)

16-12-Egger SE, Rumble RB, Armstrong AJ, et al. Molecular biomarkers in localized prostate cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38:1474–94.

17-D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. 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.

18-Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst. 2006;98 (10):715-717.

19-Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straight forward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2005;173(6):1938-1942.

20-Roach 3rd M, Hanks G, Thames Jr H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:965–7.

21-Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2019;75:967–87.

22-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;56:1185–90.

23-Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol 2010;20:1254–66.

24-Pisansky TM, Agrawal S, Hamstra DA, et al. Salvage radiation therapy dose response for biochemical failure of prostate cancer after prostatectomy—a multi-institutional observational study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:1046–53.

25-Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:112–8.

26-Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, et al. Use of concomitant androgen deprivation therapy in patients treated with early salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: long-term results from a large, multi-institutional series. *Eur Urol* 2018;73:512–8.

27-Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.

28- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.

29- James ND. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). 2015 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 5001).

30- Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 (suppl 5):v69-v77.

31-Mottet N, Bellmunt J, Briers M, et al. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2015.

32- James ND. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). 2015 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 5001)

33-Prostat Kanseri Yol Haritası: Uluslararası Kılavuzlar ve Klinik Deneyimler Işığında. Prostat Kanserine Yaklaşım Önerileri. Prof. Dr. Mert Başaran ve ark. <http://uroonkoloji.org>

Bölüm 11

Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem

Öner Odabaş, Yusuf Kasap

Giriş

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen malignite olmakla birlikte genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır ve yaşam boyu bu hastalığa bağlı ölüm riski %2,71 olarak bildirilmiştir.¹ Hastalığın doğal seyri hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında 50 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık %50'sinde prostat kanseri saptanmıştır.^{2,3} Ancak, bu tümörlerin %80'e varan oranlarda 0,5 cm'den küçük ve düşük dereceli olduğu ve çoğunluğunun da olasılıkla klinik olarak önemsiz tümörler olacağı bildirilmiştir.^{2,3}

Lokalize prostat kanserinde aktif izlem (Aİ) seçeneği hakkında mevcut literatürü gözden geçirmeden önce olası kavram karışıklığının engellenmesi için iki önemli tanımlamanın hatırlatılması yararlı olacaktır: “Bekle-Gör (Watchful Waiting)” seçeneği, belirgin eşlik eden morbiditeleri olan yaşlı prostat kanseri hastalarında semptomlar ortaya çıkana kadar tedavinin ertelenmesi ve semptomlar ortaya çıktığında da hastaya palyatif amaçlı androjen yoksunluk tedavisi ya da ek tedavi seçeneklerinin önerilmesidir.⁴

“Aktif izlem (active surveillance)” seçeneği ise; düşük riskli prostat kanseri olarak adlandırılan düşük evreli ve dereceli hastalığı olan erkek hastaların belli aralıklarla PSA ölçümleri, parmakla rektal muayene ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilerek hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanması ve küratif amaçlı tedavi yapılması şansının korunması yaklaşımıdır.⁴

Lokalize prostat kanserinde Aİ düşük riskli kanserlerde gereksiz veya fazladan erken tedavi uygulamaktan kaçınma amacı taşımaktadır. Aİ önerilen hastalarda ilk değerlendirme, agresif seyredecek tümörü gözden kaçırmamak üzere yapılırken, takip için yapılan sonraki incelemeler tümörün progresyonunu zamanında ve hasta zarar görmeden tespit etmeye yöneliktir.

ABD’de ve dünyada düşük riskli PK’nin yönetiminde konservatif tedavinin kullanımı çok hızlı olmasa da giderek artmaktadır. “Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor” datasının kullanıldığı farklı çalışmalarda ABD’de 2000’li yılların başında %6,2 oranında Aİ tercih edilirken; 2006’da %10, 2010-2013 döneminde ise bu oran düşük riskli tümörlerde %40'lara kadar yükselmiştir. 75 Yaş üstü hastalarda ise bu oran %76,2 olarak bildirilmiştir.⁵ Buna karşın, 2014 yılında Japonya’da yapılan bir araştırmada ürologların %26,9’unun Aİ’i hiç tercih etmediği; %50,6’sının ise %5’ten az oranda tercih ettiği bildirilmiştir.⁶ Tüm bu verileri değerlendirdiğimizde, düşük riskli hastalıkta aşırı tedavi oranı azalırken konservatif tedaviye artan bir eğilim vardır.

Prostat Kanserinin Doğal Seyri

PK genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır. Bununla birlikte lokalize hastalıkta tedavi ile kür şansımız varken, metastaz halinde kür sağlamak pek mümkün değildir. Klinisyenler arasında “Acaba erken tedavi edip sistemik hale gelmesini önleyelim mi; yoksa, izleyip progresyon gelişince mi tedavi edelim!?” tartışması devam etmektedir. Lu-Yao ve ark. prostat spesifik antijen (PSA) öncesi ve sonrası dönemde tanı konulan, herhangi bir yöntemle tedavi edilmeyen orta (Gleason 5-7) ve kötü (Gleason 8-10) diferansiye kanserleri karşılaştırmış; 15 yıllık kansere özgü mortalite oranlarını orta diferansiye tümörlerde %2-6, kötü diferansiyelerde ise %25-38 olarak saptamışlardır.⁷ Sonuç olarak, bu hastalığın tedavi edilmediği durumlarda dahi 10-15 yıllık dönemde kansere özgü düşük mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.⁸ Uygun kriterlere sahip 5023 hastadan yalnızca 731 tanesinin randomize edilebildiği “Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial” (PIVOT) çalışmasında ise ortalama 12 yıllık izlemde düşük risk grubundaki hastalarda PK’e bağlı mortalitenin düşük olduğu (%2,7) ve radikal prostatektomi (RP)nin Bekle-Gör yaklaşımına bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.⁹ Bu oran orta ve yüksek risk grubunda ise sırasıyla %10,8 ve %17,5 olarak bildirilmiştir. “Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4”, (SPCG4) çalışmasında ise 695 hasta izlem ve RP kollarına randomize edilmiş; 23,2 yıllık takip sonrası sonuçlarda RP kolunun izleme göre kansere özgü sağkalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir (%17,7 vs. %28,7).¹⁰ Tabii ki, bu 2 çalışmada böyle büyük bir farkın çıkma nedenlerine bakacak olursak SPCG-4 çalışmasında hastaların daha fazla oranda klinik anlamlı PK’e sahip olduğunu görüyoruz. Bununla birlikte PIVOT çalışmasında da orta ve yüksek risk gruplarında benzer şekilde RP’nin sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır.

Aktif İzlem Kriterleri

Lokalize prostat kanserinde aktif izlem seçeneği beraberinde dikkatli hasta seçimi gerekliliğini de getirmektedir. Uygun hasta seçimi tümörün derecesi, kişinin klinik özellikleri ve tabii ki tercihine bağlıdır. Tümöre bağlı özellikler Gleason skoru başta olmak üzere PSA ve evre hastalığın progresyonu ve yaygınlığı hakkında bize bilgi verir.⁵ PK çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırılmıştır. Risk sınıflaması, uygulanabilecek tedavi alternatifleri arasından en doğru kararı vermemize yardımcı olur. Yavaş seyirli bir hastalık olan PK’de hastanın yaşı, komorbiditeleri, beklenen yaşam süresi, hastanın kanserle ve tedavi yan etkileriyle yaşamayı tercih etmesi..., karar vermede rol oynayan diğer önemli parametrelerdir.^{5,6,11} Bununla birlikte iğne biyopsisi ile konulan primer tanının her zaman doğru olmayabileceği, düşük risk sınıfında tanımlanan hastalığın aslında yüksek riskli grupta olabileceği araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Epstein ve ark. iğne biyopsisinde Gleason 5-6 olan ve RP uygulanan 7643 hastanın total spesimenlerini değerlendirdiklerinde gerçekte %36’sının yüksek dereceli tümöre sahip olduğunu göstermiştir.¹² Literatürdeki çalışmalarda kullanılan ve merkezler arası bazı farklılıklar içeren kriterler Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu seriler ise genellikle T1c ve T2a evresinde, Gleason skoru <7, PSA <10 ng/mL ve pozitif korlarda %50’den az tutulum olan hastaları içermektedir.¹³⁻²¹ Amerika ve Avrupa üroloji kılavuzlarında Aİ ile ilgili benzer öneriler mevcut olup düşük progresyon riski olan hastalara Aİ önerilmektedir. Bununla birlikte, Aİ sadece risk grubuna göre değil; hastanın genel sağlık durumu, yaşam beklentisi ve kişisel seçimleri de göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır.

Kullanılan kriterlerin ideal olmadığı gerçeğine ek olarak aktif izlem yaklaşımı ile ilgili ilave bazı potansiyel sorunlar bulunmaktadır. Örneğin, hasta seçimi sırasında belki de en önemli verileri sağlayan prostat iğne biyopsisinin tekniği ve yeterliliği tartışma konusudur. Yapılan aktif izlem çalışmalarında, biyopsi konvansiyonel transrektal ultrasonografi rehberliğindeki prostat biyopsileri şeklinde uygulanmış ve alınan kor sayıları 6 ile 14 arasında tutulmuştur. Ancak, prostat iğne biyopsisi hakkında yapılan yakın tarihli çalışmalarda, genişletilmiş biyopsi teknikleriyle daha az sayıda örnek alınan yöntemlere göre daha çok sayıda ve daha yüksek hacimli ve / veya yüksek dereceli hastalık tanısı konulduğu gösterilmiştir.²²⁻²⁵

Prostat biyopsisi tekniğinin aktif izlem seçeneği önerilecek hastalardaki önemini gösteren yakın tarihli 3 çalışma mevcuttur. Transrektal yolla alınan örnek sayısının artırılmasının aktif izlem kararını nasıl etkilediğini inceleyen bir çalışmada odak sayısının 12'den 21'e çıkartılmasının etkileri incelenmiş ve 12 odaklı inceleme ile aktif izlem kriterlerine uyan hastaların, 21 odaklı inceleme ile aktif izlem kriterlerine uyan hastalara oranla belirgin olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir.²³ Transrektal yol yerine transperineal yolla prostat biyopsilerinin alınmasının aktif izlem seçeneğini nasıl etkileyebileceğinin incelendiği çalışmalarda ise, transrektal alınan örneklerle oranla transperineal yolla alınan biyopsi örneklerinde Gleason skorunda %7-27 arasında derece artışı ve tümör hacminde de %31 oranında artış saptandığı bildirilmiştir.^{24,25}

Aktif izlemdeki hastaların takibinde günümüzde öne çıkan bir diğer konu da multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG)'nin kullanımı ve gerekliliğidir. Avrupa Üroloji Derneği, görüntülemede fokal lezyon saptanırsa sistematik biyopsiye ek olarak hedefe yönelik biyopsi ile doğrulama biyopsisinden önce (genellikle aktif izlemin ilk yılında yapılır) mpMRG'yi önermektedir.²⁶ Bununla birlikte, literatürdeki bazı çalışmalara göre doğrulayıcı biyopsiden önce mpMRG'nin faydası şüpheli görünmektedir. Doğrulayıcı biyopsi için kombine hedefli ve sistematik yaklaşım, aktif izlemede uygunluk için yeniden sınıflandırmayı geliştirirken, diğer çalışmalar sistematik biyopsiye göre hedefe yönelik biyopsinin önemli bir avantajı olmadığını göstermektedir.²⁷ Aktif izlemin ilk yılından sonra, mpMRG klinik anlamlı prostat kanseri için oldukça yüksek negatif prediktif değerlere sahipken (%93'e kadar), pozitif prediktif değerlerin %50-70 düzeylerinde kaldığı görülmektedir.^{28,29} Bu bilgiler ışığında mpMRG'nin aktif izlemdeki etkin rolü Avrupa Üroloji Kılavuzları tarafından vurgulansa da düşük pozitif prediktif değeri göz önünde bulundurulması gereken bir antitedir.

Hasta Seçiminde Görüntülemenin Rolü

Aİ programına alınacak hastaların belirlenmesinde ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin rolü araştırmalara konu olmuştur ve gelişen teknoloji ile birlikte halen popülerliğini korumaktadır. Doppler ultrasonografi ve elastografinin PK'ni tespit etmedeki etkinliği, kanser volümü veya belirsiz kanser tanısında çok da faydalı olmadığı bildirilmiştir.³⁰ Günümüzde artan sıklıkta kullanılan ve giderek popüler hale gelen mpMRG anatomik ve fonksiyonel sekansların kullanımı ile prostat bezi ve tümör odağının belirlenmesinde ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Hastalığın tanısında, evrelemesinde, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte daha fazla hedefe yönelik biyopsilere olanak sağlaması ile düşük dereceli tümörlere gereksiz tanı konulmasını önler. Seçilmiş olgularda Aİ veya aktif tedavi uygulanmasına ilişkin, karar vermede de potansiyel yardımcı olabilir.³¹⁻³³

Aktif İzlem Protokolleri ve Progresyonu Belirten Kriterler

Aİ altında olan hastalarda takip protokolü konusunda fikir birliği olmamakla birlikte genellikle yılda 2 kez PSA ölçümü ve parmakla rektal muayene (PRM), 1-2 yıllık aralıklarla da prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir. Tablo 2’de farklı merkezlerin uygulamış olduğu takip protokolleri özetlenmiştir.¹³⁻²¹ Genel olarak, Aİ’den definitif tedaviye geçmedeki nedenler progresyon olmadığı halde hastanın tercihi veya hastada oluşturduğu anksiyete, başlangıçtaki yüksek veya izlemde yükselen PSA değerleri, başlangıçtaki veya tekrar biyopsilerde saptanan yüksek evre, Gleason skor veya korlardaki yüksek kanser oranıdır.³⁴

Tablo 1. Dahil edilme kriterleri					
Merkez	Gleason skoru	Pozitif kor sayısı	Pozitif korda tümör yüzdesi	PSA değeri	T evresi
Johns Hopkins	≤3+3	≤2 kor	≤%50	≤10 mg/mL PSAD ≤0,15 ng/mL	≤2a
Toronto Üniversitesi	≤3+3	≤2 kor	≤%50	≤10 mg/mL	-
Göteborg	≤3+3	≤2 kor	-	≤10 mg/mL	≤2a
Kaliforniya Üniversitesi	≤3+3	≤ %33(total)	≤%50	≤10 mg/mL	≤2a
Royal Marsden	≤3+4	-	≤%50	≤15 mg/mL	≤2a
Avustralya	≤3+3	≤%20 (total)	≤%30	≤10 mg/mL	≤2a
PRIAS	≤3+3	≤2 kor	-	≤10 mg/mL PSAD ≤0,2 ng/mL	≤2a
Kopenhag	≤3+3	≤3 kor	≤%50	≤10 mg/mL	≤2a
Miami Üniversitesi	≤3+3	≤2 kor	≤%20	≤10 mg/mL	≤2a
PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi					

Belirteçler

Prostat Spesifik Antijen Kinetikleri

Bugün için hastalığın progresyonunu gösterebilecek PSA kinetiği konusunda veya eşik PSA değeri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.³⁴ PSA ikilenme zamanı (PSADT) ve PSA velositesi (PSAV) Aİ programlarında prognostik faktör olarak incelenmiş ve girişim gerekebilecek olguları belirlemede kullanılmıştır.³⁵ PSADT <3 yıl olan ve RP yapılan Aİ hastalarının bazılarının evre pT3 olması bu kriterde de sorunlar olduğunu göstermektedir. PSADT 6 yıldan uzun olan 19 hastanın cerrahi sonrası üçünde evre pT3 olarak saptanmış

olup iki tanesinde de lenf nodları pozitif olarak saptanmıştır.³⁶ Ancak, Hopkins grubunda progrese olan ve olmayanlar arasında PSADT açısından fark saptanmamıştır (2,5 yıla karşı 3,1 yıl).³⁷ PSAV’de aynı şekilde çalışılmış ve PSA hızı ameliyat öncesi dönemde >2 ng/mL olan hastalarda RP ameliyatına rağmen kansere bağlı ölüm oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir.³⁸ PSA izoformlarının (serbest PSA oranı, proPSA) agresif PK ile ilgili olabileceği bildirilmiştir.³⁹ Tosoian ve ark. Aİ hastalarında başlangıçta ve takipte prostat sağlık indeksi (PHI), total PSA, serbest PSA, pro2PSA/serbest PSA oranlarını eş zamanlı olarak değerlendirmişler; total PSA dışındaki tüm bu değerlerin anlamlı olarak “upgrading” ile ilgili olduğunu, PHI ve pro2PSA’nın yüksek dereceli tümörlerde en fazla prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir.⁴⁰ Bu bulgular ışığında PSA kinetiklerinin Aİ hastalarının izlenmesinde önemli olduğu; ancak, tedavi önerilmesi gereken değeri saptamak için uygun değerlerin daha fazla araştırılması gerektiği görülmektedir.

İdrar Belirteçleri

PK’de fazla miktarda sentezlenen ve hastaların idrarında ölçülebilen prostat kanser antijeni 3(PCA3)’ün, tümör volümü ve grade ile ilgili olduğu saptanmıştır.⁴¹ Yine, idrar analizinde değerlendirilen transmembran proteaz serin-2 ve ERG transkripsiyon faktörünün direkt olarak tümör hacmi ve Gleason derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ne yazık ki Aİ popülasyonunda bu belirteçlerin kullanımı tek başına PSA ile karşılaştırıldığında ek katkı sağlamamaktadır.⁴²

Genomik Testler

Aİ’deki hastaların biyopsi gereksinimlerini azaltmak ve progresyon durumunda tedavide geç kalmamak adına minimal invaziv yaklaşımlar araştırmacılar arasında merak uyandırmıştır. Bu araştırmacılar bazı genlerin (APC, CRIP3, GSTP1, HOXD3, HOXD8, KLK10, TBX15, TGFβ2) hipermetilasyonunu RP spesimenlerinde ve DRE sonrası idrar örneklerinde değerlendirmişler; sonuç olarak, bu genlerin yüksek dereceli tümör ve kötü prognozla ilgili olduğunu göstermişlerdir.⁴³ Prolaris®, OncotypeDx®, Decipher® gibi gen ekspresyon testlerinin nasıl performans göstereceği ve düşük riskli hastalığı nasıl öngöreceği açık değildir. Genetik biyobelirteçler uzun vadede risk altındaki hastaları daha iyi öngörebilecektir. Rutinde uygulamaları henüz olmamasına rağmen devam eden doğrulama çalışmaları ve karşılaştırmalar ile gelecekte bize daha iyi yol göstereceklerdir.⁴⁴

Parmakla Rektal Muayene

Aİ seçeneği düşük riskli PK hastalarının; belirli aralıklarla yapılan PSA ölçümleri, PRM ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilmesine dayanan ve böylece hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanarak küratif amaçlı tedavi uygulama şansının korunduğu bir yaklaşımdır.⁴⁵ PRM, Aİ hastalarının takibinde izlem kriterleri arasında önemli rol oynadığı düşünülmekle beraber kanser progresyonunun gösterilmesinde tek başına bağımsız bir faktör olarak gösterilmemiştir.

Biyopsi

Aİ takip protokollerinde prostat biyopsisinin tekrarlanması mutlaka yer almalıdır. 23,000'den fazla hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, primer-sekonder Gleason 4-5 patern ve de seminal vezikül invazyonunun kansere bağlı mortalitede en önemli patolojik parametreler olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bu nedenle de izlem aşamasının başında konfirmasyon biyopsileri önerilmektedir. Aİ ile takip edilecek hastalarda tanı anındaki biyopsi derecesinin doğruluğu teyit etmek ve yanlış sınıflandırmayı önlemek için aynı zamanda izlem sırasında yükselen PSA'yı değerlendirmek için klasik 12 kor biyopsi yerine transrektal satürasyon veya transperineal biyopsi şemaları değerlendirilmiştir. Transrektal satürasyon ile 12 kor biyopsinin karşılaştırıldığı 2 çalışmada da gruplar arası Gleason skor açısından fark saptanmamıştır. Bazı yazarlar ise Aİ öncesi mpMRG ile birlikte kullanılmasının yüksek riskli hastalığı ekarte etmede faydalı olacağına inanmaktadırlar.⁴⁶ Zamanlamada standart olmamakla birlikte konfirmasyon biyopsisi sonrası genellikle 6-12 ay içinde, sonra da merkeze göre değişmekle birlikte yıllık veya 3-4 yıllık periyotlarla yapılmaktadır.¹³⁻¹⁵ Konfirmasyon biyopsisi sonrası hasta seçimine ve biyopsi tekniğine bağlı değişmekle birlikte %2,5- 28 oranında Gleason derecesinde değişiklik bildirilmiştir.¹⁵ Takip biyopsilerinde ise farklı merkezlerde %22-30 oranında progresyon saptanmıştır.¹⁴⁻¹⁶

Tablo 2. Takip aralıkları

Merkez	PSA (ay)	Muayene (ay)	Zorunlu doğrulayıcı biyopsi (≤1 yıl)	Sonraki biyopsiler (yıl)
Johns Hopkins	6	6	Evet	1
Toronto Üniversitesi	3 (x2 yıl) sonra 6		Evet	3-4
Göteborg	3-6	3-6	Hayır	2-3
Kaliforniya Üniversitesi	3	6	Evet	1-2
Royal Marsden	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Hayır (≤2 yıl)	2
Avustralya	3 (x3 yıl) sonra 6	6 (x3 yıl) sonra 12	Evet	1-2, sonra 3-5
PRIAS	3-6		Evet	3
Kopenhag	3	3	Evet	Değişken
Miami Üniversitesi	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Evet	1
PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen				

Görüntüleme

MpMRG yüksek dereceli PK'de yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğundan dolayı Aİ düşünülen hastaların tanı anında hastalığın yanlış sınıflandırılmasını önlemede, hasta seçimi ve takibinde oldukça önemlidir.⁴⁷ Aİ'de mpMRG'nin değeri hakkında birçok yayın mevcut olmasına rağmen hiçbiri mpMRG'yi tedavi endikasyonu olarak kullanmamıştır. Mevcut bilgiler ışığında mpMRG'nin Aİ'de hasta seçimi ve takipte kullanılabileceği ve tekrar biyopsi gereksinimini önleyebileceği ifade edilmiştir.⁴⁸ Transrektal ultrasonografi prostat hacmi veya periferik zondaki hipoeoik alanların boyut ve sayısındaki değişimleri belirlemede kullanılmıştır. Bu kriterler ile PSA değişim oranı arasında ilişki kurulamamıştır. Aİ programındaki hastalarda hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde rolü sınırlı bulunmuştur.⁴⁹ Kemik sintigrafisi ile yapılan takip değerlendirmelerde de bu yöntemin faydalı olmadığı belirtilmiştir.⁵⁰

Progresyon Kriterleri

Aİ takip protokolü şu an için seri PSA ölçümleri, klinik değerlendirme, DRE ve tekrar biyopsilerle yapılmaktadır. Standart biyopsi şeması hakkında literatürde henüz fikir birliği sağlanamamıştır. Tüm bu bilgiler ışığında Aİ'deki hastaların takibi esnasında definitif tedavi önerilmesi gereken durumları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (Tablo 3):

Biyopside histolojik progresyon:

- Gleason skorun 7 veya üzerinde olması
- Artan pozitif kor sayısı
- Kor tutulum oranında artış
- PSA progresyonu; özellikle PSADT <3 yıl
- Klinik progresyon, prostat muayenesinde veya radyolojik değerlendirmede progresyon
- Hasta isteği (%10).
-

Tablo 3. Progresyon kriterleri

Merkez	Gleason skoru	Pozitif parça	Kanser oranı %	PSAV	PSADT (yıl)
Johns Hopkins	>6	>2	>50		
Toronto Üniversitesi	Artış				<3
Kaliforniya Üniversitesi	>6	>%33	>50		
Royal Marsden	≥4+3	>%50		>1	
Avustralya	>6	>%20	>8 mm	>0,75	<3
PRIAS	>6	>2			<3
Kopenhag	≥4+3	>3			<3
Miami Üniversitesi	>6	>2	Artış		
PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSAV: Prostat spesifik antijen velositesi, PSADT: Prostat spesifik antijen ikilenme zamanı					

Progresyon Sonrası Definitif Tedavi

AI veya bekle-gör ile takip edilen PK'lı hastalarda progresyon geliştiğinde farklı yaklaşımlar tercih edilmektedir. Bekle-Gör'de genellikle semptomatik veya metastatik progresyon için antiandrojen tedavisi kullanılırken, AI'de küratif tedavi uygulanmaktadır. Tablo 4'te görüldüğü üzere AI programına dahil edilen, sonrasında progresyon görülen ve aktif tedavi uygulanan hasta oranı %14-38 arasında bildirilmiştir. Johns Hopkins çalışmasında 15 yıllık takip sonrasında hastaların %57'sine küratif girişim gerekmiştir. Bunda rol oynayan en önemli 2 faktörü artmış PSADT ve pozitif kor sayısı olarak bildirmişlerdir. Progresyon sonrası 138 hastaya gecikmiş RP, 149'una ise radyoterapi uygulanmıştır. Her iki tedavi kolunda da %8 oranında biyokimyasal nüks görülmüş ve hiçbir hastada metastatik hastalık veya PK'e bağlı mortalite saptanmamıştır.¹³ RP'den sonra kanserlerin çoğunluğu (%65) organ sınırlı olarak rapor edilmiştir. Kaliforniya Üniversitesi San Francisco çalışmasında takip edilen 500'ün üzerindeki aktif izlem hastasının %24'üne ortalama 3 yıl sonrasında tedavi uygulandığı ve tedavi endikasyonunun kontrol biyopsilerinde derece progresyonu ve Gleason skorlarında artış olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Duffield ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ortalama 29,5 ay aktif izlemde takip edilen ve kontrol biyopsisinde progresyon nedeniyle radikal cerrahi uygulanan hastaların %65'inde organa sınırlı hastalık saptanmasına rağmen; kapsül dışı yayılım, Gleason skoru 4 ya da tümör hacminin >1 cm³ olması gibi istenmeyen patolojik özelliklerden en az birinin hastaların %71'inde var olduğu bildirilmiştir.⁵¹ Düşük riskli prostat kanseri hastalarında aktif izlem sonrası radikal prostatektomi sonuçlarının bildirildiği uluslararası çok merkezli

prospektif PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) çalışmasında, 1,3 yıllık ortalama süre sonrasında radikal cerrahi uygulanan hastaların %80,8'inde organa sınırlı hastalık saptanmasına rağmen hastaların %29'unda istenmeyen patolojik özellikler olan pT3-4 hastalık ve / veya Gleason skoru $\geq 4+3$ bildirilmiştir.⁵²

Sunnybrook deneyiminde ise 15 yıllık takip sonrası Hopkins grubuna göre daha az oranda (%45) kütatif tedavi gerekmiştir. RP ile tedavi edilen 35 hasta ve radyoterapi ile tedavi edilen 90 hastada ise daha yüksek PSA başarısızlık oranları (%50,4) bildirilmiştir.¹⁴ On beş yıllık süreç sonunda hastalığa bağlı metastaz %2,8; mortalite %1,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %21'inin orta risk grubunda olduğu, Johns Hopkins grubunda ise sadece düşük ve çok düşük risk grubunda olduğu unutulmamalıdır.

Aİ, RP ve RT nin karşılaştırıldığı ProtecT çalışmasının sonuçları da aktif izlemin etkinliğini destekler sonuçlar doğurmuştur. %56 sı düşük risk, kalan hastaların büyük kısmının orta risk grubunda olduğu 1643 hastanın 10 yıllık takiplerinde prostat kanserine özgü sağkalım her üç grupta (Aİ, RP, RT) sırasıyla %98,8 , %99 ve %99,6 ($p=0.48$) olarak saptanmıştır. Metastatik hastalık gelişimi izlem grubunda tedavi edilen gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (Sırasıyla, %6 ve %2,6). mpMRG'nin kullanıma girmesinden önce hastaların randomize edilmiş olması, düzenli aralıklarla protokol biyopsilerinin olmaması ve hastaların yaklaşık %40 nın orta risk grubunda olmasına rağmen; ProtecT çalışması, düşük dereceli erken evre hastalıkta Aİ sonrası definitif tedavinin aktif kütatif tedaviye alternatifiğini güçlendirmiştir.⁵³

Tablo 4. Literatürdeki aktif izlem serilerinin sonuçları

Merkez	n	Gs ≥ 7 (%)	Ortanca yaş (yıl)	Ortanca takip süresi (yıl)	GS (%)	KSS (%)	Tedavi uygulanan (%)
Johns Hopkins	1298	0	66	5,0	69	99,9	36
Toronto Üniversitesi	993	13	68	6,4	62	94,3	27
Göteborg	439	NR	65	6,0	81		37
Kaliforniya Üniversitesi	810	8	62	5,0	98	99	NR
Royal Marsden	471	7	66	5,7	94	99	31
Avustralya	650	14	63	4,6		100	38
PRIAS	2494	0	66	1,6	99,3	100	21
Kopenhag	167	6	65	3,4			35
Miami Üniversitesi	230	0	64	3,7	100	100	14
Toplam	7552	0-14	63-68	1,6-6,4			14-38
GS: Genel sağkalım, KSS: Kanserle özgü sağkalım, NR: Belirtilmemiş, PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, Gs: Gleason score							

Aktif izlem seçeneğinin psikolojik etkileri

Prostat kanseri tedavisinde şu an için mevcut radikal tedavilerin belirgin istenmeyen / yan etkileri olması nedeniyle, düşük riskli prostat kanseri hastalarında aktif izlem seçeneği bir grup hastanın bu etkilerden belli bir süre ya da hayatları boyunca korunması anlamına gelebilmektedir. Bu hastalarla uğraşan hekimler için aktif izlem seçeneğinin gerekçeleri makul gözükebilir; ancak, hastalar ve aileleri için tedavi edilebilir evredeki potansiyel olarak ölümcül bir hastalığın tedavi edilmemesinin gerekçeleri her zaman yeteri kadar anlaşılamayabilir. Daha önce de belirtildiği gibi, aktif izlem yaklaşımı halen uzun dönem sonuçlarına sahip olmayan bir tedavi seçeneğidir. Yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada aktif izlemi seçen hastaların tanı aşamasında ve izlem sırasındaki psikolojik durumları da incelenmiştir. Tanı aşamasında aktif izlemi seçen hastaların bu seçimin gerekçesi olarak belirttikleri ana neden: radikal tedavilerin idrar kaçırma ve erektil disfonksiyon gibi olası yan etkilerinin geciktirilmesi olarak ortaya çıkmaktadır.^{54,55} Yine, tanı anında aktif izlemin seçilmemesinin ana nedeni ise kanserin tedavi edilemeyecek bir evreye ilerlemesinden duyulan endişe olarak belirtilmiştir.^{54,56}

Aktif izlem protokolüne alınan hastaların psikolojik durumlarının incelendiği çalışmalar PRIAS çalışmasının Danimarka ve Finlandiya kolları tarafından yayımlanmıştır (P, R). Hayat kalitesi sorgulama formları ile yapılan takiplerde aktif izlem seçen hastalardaki endişe ve kaygı düzeyleri tanı anında ve 9. ayda yapılan karşılaştırmalarda birbirinden farksız ve düşük saptanmıştır. Yine takipler sırasında radikal cerrahiye geçişte rol oynayan faktörler arasında hastalıkla ilgili endişe ve kaygı genellikle az sayıda hastada (%0-17) saptanmıştır.^{57,58}

Yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında tanı anında ve izlemde hasta ile hekim arasında net bir iletişim kurulması, hastanın hastalığı ve mevcut sağlık durumu hakkında bilgilendirilmesi ve mümkünse destek grupları oluşturularak benzer durumdaki hastaların hastalıkları hakkında paylaşımda bulunmalarının sağlanması, aktif izlemdeki hastaların endişelerinin giderilmesi ve tedaviye uyumları açısından önemli ve gerekli görünmektedir.⁵⁹

Sonuç

PSA testinin yaygın kullanımı ve tarama testleri, erken evre klinik önemsiz PK oranında belirgin bir artmaya yol açmıştır. Son 15 yılda tedavi gerektirmeyecek klinik önemsiz PK'leri belirlemek için farklı preoperatif kriterler tanımlanmıştır ve merkezlerde Aİ en uygun tedavi zamanlaması için önemli bir izlem protokolü olarak hastalara sunulmaktadır.

Sonuç olarak yayınlanmış Aİ serilerinde, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları benzer riskli hastalara hemen uygulanan RP veya radyoterapi gibi definitif tedavi yöntemlerinin sonuçları ile benzerdir. Aynı şekilde, Aİ'de iken progresyon sonrası RP veya radyoterapi uygulanan hastalarda da sonuçlar yüz güldürücüdür. Ancak, ne yazık ki hasta seçim kriterleri, takip protokolleri, sıklığı ve tedavi endikasyonları hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Aİ alınacak hastalara bu seçimin olası riskleri ve avantajları ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Hasta seçiminde ve izlemde aktif tedaviye geçişte PSA kinetikleri ve tekrar biyopsi halen en önemli parametredir.

PK'nin klinik önemsiz olup olmadığını belirlemek için kullanılan serum, idrar belirteçleri ve genomik testlerin uygulanma girmesi ve mpMRG'nin anlamlı kanseri tespit etmedeki rolünün artması yakın bir gelecekte Aİ kararı konusunda bize daha iyi yol gösterecektir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
2. Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol*. 1980; 14: 29-35.
3. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmenann, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982; 29: 611-6.
4. Cooperberg MPMRG, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (27): 3669-76.
5. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary State of Practice. *Nat Rev Urol* 2016;13:205-215.
6. Mitsuzuka K, Koga H, Sugimoto M, Arai Y, Ohyama C, Kakehi Y et al. Current use of active surveillance for localized prostate cancer: A nationwide survey in Japan. *Int J Urol* 2015;22:754-759.
7. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Lin Di Paola S, Yao SL. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:805-811.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostatecancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
9. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213.
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C et al. *N Engl J Med* 2014;370:932-942.
11. Huland H, Graefen M. Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? *Eur Urol* 2015;68:175-178.
12. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1019-1024.
13. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ et al. Intermediate and Longer Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-3385.
14. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients with Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277.

15. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101-107.

16. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, Shinohara K, Perez N, Greene KL et al. Extended Follow up and Risk Factors for Disease Reclassification in a Large Active Surveillance Cohort for Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2015;193:807-811.

17. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amissah R, Horwich A et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-987.

18. Thompson JE, Hayen A, Landau A, Haynes AM, Kalapara A, Ischia J et al. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int* 2015;115:884-891.

19. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles P, Kakehi Y, Rannikko A et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.

20. Thomsen FB, Roder MA, Hvarness H, Iversen P, Brasso K. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60:A4575.

21. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-835.

22. Lees K, Durve M, Parker C. Active surveillance in prostate cancer: patient selection and triggers for intervention. *Curr Opin Urol*. 2012.

23. Ploussard G, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A et al. The role of biopsy core number in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol*. 2009; 56(6): 891-8.

24. Barqawi A, Rove K, Gholizadeh S, O'Donnell CI, Koul H, Crawford ED. Role of 3-dimensional mapping biopsies in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol* 2011; 186: 80-85.

25. Ayres BE, Montgomery BS, Barber NJ, Pereira N, Langley SE, Denham P et al. The role of transperineal template prostate biopsies in restaging men with prostate cancer managed by active surveillance. *BJU Int*. 2012; 109(8): 1170-6.

26. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27568654.

27. Yoo S, Hong JH, Byun SS, Lee JY, Chung BH, Kim CS. Is suspicious upstaging on multiparametric magnetic resonance imaging useful in improving the reliability of Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) criteria? Use of the K-CaP registry. *Urol Oncol*. 2017;35:459.e7-459.e13.

28. Thurtle D, Barrett T, Thankappan-Nair V, Koo B, Warren A, Kastner C. Progression and treatment rates using an active surveillance protocol incorporating image-guided baseline biopsies and multiparametric magnetic resonance imaging monitoring for men with favourable-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2018;122:59–65.
29. Eineluoto JT, Järvinen P, Kenttämies A, Kilpeläinen TP, Vasarainen H, Sandeman K. Repeat multiparametric MPMRG in prostate cancer patients on active surveillance. *PLoS One.* 2017;12:e0189272.
30. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, Budäus L, Schlomm T et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:1354-1362.
31. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-1968.
32. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-1824.
33. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MPMRG imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259:453-461.
34. Umbehre MH, Platz EA, Peskoe SB, Bhavsar NA, Epstein JI, Landis P et al. Serum prostate-specific antigen (PSA) concentration is positively associated with rate of disease reclassification on subsequent active surveillance prostate biopsy in men with low PSA density. *BJU Int* 2014;113:561-567.
35. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MPMRG et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-983.
36. Egawa S, Arai Y, Tobisu K, Kuwano S, Kamoto T, Kakehi Y et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:269-274.
37. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012;36:1346-1352.
38. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-135.
39. Carter HB. Differentiation of lethal and non lethal prostate cancer: PSA and PSA isoforms and kinetics. *Asian J Androl* 2012;14:355-360.

40. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ et al. Association of [-2] proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1131-1136.
41. van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109:360-366.
42. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res* 2013;19:2442-2450.
43. Zhao F, Olkhov-Mitsel E, van der Kwast T, Sykes J, Zdravic D, Venkateswaran V et al. Urinary DNA Methylation Biomarkers for Noninvasive Prediction of Aggressive Disease in Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol* 2017;197:335-341.
44. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, Fegan JE, Haregewoin A, Kaldate RR et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1025-1031.
45. Akgül HM, Garayev A, Tinay İ. Active Surveillance in Prostate Cancer: Can We Expand the Indications? *Bull Urooncol* 2016;15:163-166.
46. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 2014;65:809-815.
47. Hoeks CM, Somford DM, van Oort IM, Vergunst H, Oddens JR, Smits GA et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk restratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. *Invest Radiol* 2014;49:165-172.
48. Özden E, Mercimek MN. Active Surveillance-Factors Affecting the Treatment Decision: 3M: Marker, Mapping, MPMRGI. *Bull Urooncol* 2015;14:156-160.
49. Hruby G, Choo R, Klotz L, Danjoux C, Murphy J, Deboer G et al. The role of serial transrectal ultrasonography in a 'watchful waiting' protocol for men with localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87:643-647.
50. Yap BK, Choo R, Deboer G, Klotz L, Danjoux C, Morton G. Are serial bone scans useful for the follow-up of clinically localized, low to intermediate grade prostate cancer managed with watchful observation alone? *BJU Int* 2003;91:613-617.
51. Duffield AS, Lee TK, Miyamoto H, Carter HB, Epstein JI. Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *J Urol* 2009; 182; 2274-8.
52. Bul M, Zhu X, Rannikko A, Staerman F, Valdagni R, Pickles T et al. Radical Prostatectomy for Low-Risk Prostate Cancer Following Initial Active Surveillance: Results From a Prospective Observational Study. *Eur Urol*. 2012 [Epub ahead of print]

53. Bryant RJ, Oxley J, Young GJ, Lane JA, Metcalfe C, Davis M et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int*, 2020. 125: 506.
54. van den Bergh RC, Korfage IJ, Bangma CH. Psychological aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol*. 2012; 22(3): 237-42
55. van den Bergh RC, van Vugt HA, Korfage IJ, Steyerberg EW, Roobol MJ, Schröder FH et al. Disease insight and treatment perception of men on active surveillance for early prostate cancer. *BJU Int*. 2010; 105(3): 322-8
56. Xu J, Dailey RK, Eggly S, Neale AV, Schwartz KL. Men's perspectives on selecting their prostate cancer treatment. *J Natl Med Assoc* 2011; 103: 468-78
57. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol* 2010; 183:1786–1791.
58. Vasarainen H, Lokman U, Ruutu M, Taari K, Rannikko A. Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life: results of the Finnish arm of the prospective trial. *BJU Int*. 2011 [Epub ahead of print]
59. Pickles T, Ruether JD, Weir L, Carlson L, Jakulj F; SCRN Communication Team. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance. *BJU Int*. 2007; 100(3): 544-51

Bölüm 12

Açık Radikal Retropubik Prostatektomi

Cavit Ceylan, Sedat Yahşi

Giriş

Organa sınırlı prostat kanserinde en etkin tedavi yöntemi prostat ve eklerini cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi yöntem olarak çok eskiden beri uygulana gelen açık radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomi, metastazı, ilerlemeyi ve hastalıktan ölümü azaltmak için randomize kontrollü bir çalışmada gösterilen lokalize prostat kanseri için tek tedavi şeklidir.^{1,2} Teknik olarak radikal retropubik prostatektomi (RRP) üroloji alanındaki en zor ameliyatlardan biri olsada, periprostatik anatominin daha iyi anlaşılması ile günümüzde daha az kanama ve postoperatif kontinans ve potens oranlarında iyileşmeye de beraberinde getirmiştir. Bu prosedürdeki üç temel amaç; başarılı bir kanser kontrolü, idrar tutma ve cinsel işlevin korunması olarak sıralanabilir. Üçüne de ulaşmak için cerrahi adaylarının ve ameliyat tekniğinin seçiminde büyük beceri ve deneyim gereklidir. Bu bölümde RRP konusu aşamaaşama en temelden sıralanacaktır.

Cerrahi Anatomi

Arteriyel ve Venöz Anatomi

Prostatın venleri Santorini pleksusuna boşalır. Aşırı kanamayı önlemek ve membranöz üretra ve prostat apeksini ortaya çıkarmada kansız bir alan sağlamak için bu damarları tam olarak anlamak gerekir. Derin dorsal ven, korpuskavernosumlar arasında, Buck fasyasının altında penisi terk eder. Buradan ürogenital diyaframı penetre ederek süperfisial dal ile sağ ve sol lateral venöz pleksusları oluşturur. Puboprostatik bağlar arasında dolaşan yüzeyel dal, mesane boynu ve prostatın üzerinde yer alan merkezi bir damardır. Bu damar, retropubik operasyonlarda erken dönemde kolaylıkla görselleştirilebilir ve üzerinde dalları vardır.

Ortak gövde ve lateral venöz pleksuslar prostat ve endopelvik fasya tarafından örtülür ve gizlenir. Lateral venöz pleksuslar posterolateral olarak hareket eder ve pudendal, obturator ve vezikal pleksuslarla serbestçe iletişim kurar. Puboprostatik bağların yakınında, lateral pleksustan küçük dallar sıklıkla pelvik yan duvar kas sistemine girer ve internal pudendal ven ile iletişim kurar. Lateral pleksus, diğer venöz sistemlerle birleşerek internal iliyak vene boşalan inferior vezikal veni oluşturur. Yayvan şekilde anastomoz yapan damar ve pleksus kompleksi ile, bu kırılgan yapıların herhangi bir yırtılması önemli ölçüde kan kaybına yol açabilir.

Prostat, inferior vezikal arterden beslenir. Inferior vezikal arter seminal vezikül ile mesane ve prostatın tabanına küçük dallar sağladıktan sonra üretral ve kapsüler arter olarak iki büyük prostatik damar grubunda sonlanır. Üretral damarlar prostata posterolateral vezikoprostatik bileşkeden girer ve vezikal boynu besler.

Kapsüler dallar, prostatın posterolateralindeki lateral pelvik fasyada pelvik yan duvar boyunca uzanır ve prostatın dış kısmını beslemek için ventral ve dorsal olarak seyreden dallar sağlar. Kapsüler damarlar, pelvik tabanı besleyen küçük bir damar kümesi olarak sonlanır. Histolojik incelemede kapsüler arterler ve damarlar geniş bir sinir ağı ile çevrilidir.

Bu kapsüler damarlar, corpora cavernosa'yı innerve eden pelvik pleksusun mikroskobik dallarının tanımlanmasına yardımcı olmak için makroskopik dönüm noktası sağlar.

Korpus kavernozumlarının arteriyel kaynağı internal pudendal arterden gelir. Ancak, pudendal arterler obturator, inferior vezikal ve superior vezikal arterlerden de dal alabilir. Bu anormal dallar mesanenin alt kısmı ve prostatın anterolateral yüzeyi boyunca hareket ettikleri için radikal prostatektomi sırasında bölünürler. Bu, özellikle sınırda penil kan akımı olan yaşlı hastalarda penise arteriyel beslemeyi tehlikeye atabilir.

Pelvik Pleksus

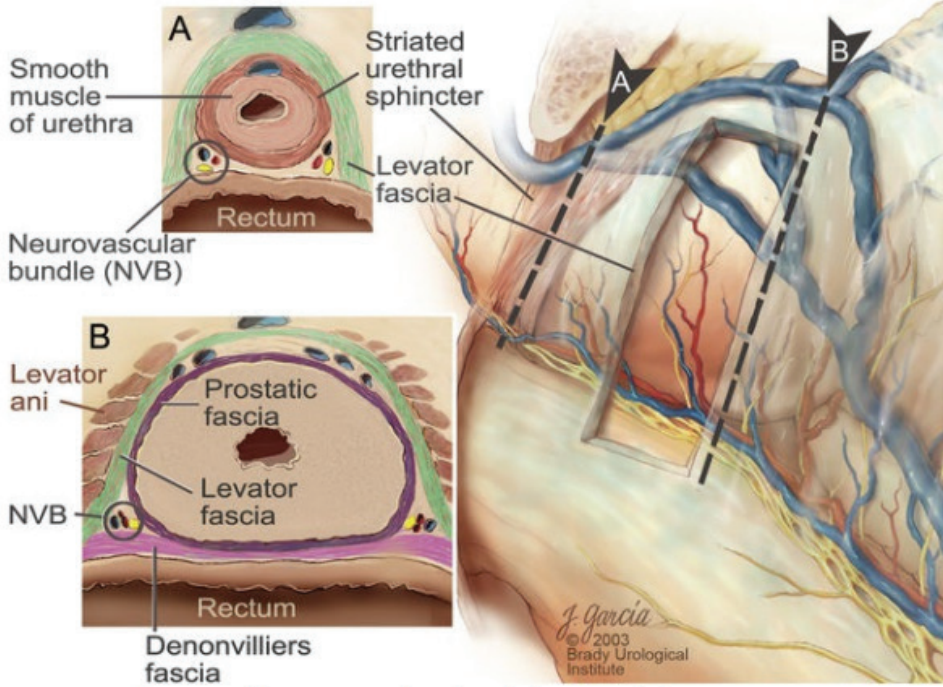
Pelvik organların ve dış genital organların otonom innervasyonu, sakral merkezden çıkan parasempatik, visseral, efferent, preganglionik lifler (S2 ila S4) ve torakolomberden hipogastrik sinir yoluyla sempatik liflerden oluşan pelvik pleksustan kaynaklanır.

Erkeklerde pelvik pleksus retroperitoneal olarak anal sınırdan 5 ila 11 cm uzaklıkta rektumun yanında yer alır ve orta noktası seminal vezikül ucu seviyesinde olacak şekilde sagittal düzlemde pencereci dikdörtgen bir plaka oluşturur.

Mesaneyi ve prostatı besleyen inferior vezikal arter ve ven dalları pelvik pleksus'u deler. Bu nedenle lateral pedikül ligasyonu sadece damarları kesmekle kalmaz, aynı zamanda prostat, üretra ve korpus kavernozumdaki sinirleri de keser. Prostatı innerve eden sinirler prostatın kapsülünün dışında seyreder. Bu sinirler mikroskobik olmalarına rağmen, anatomik konumları kapsüler damarlar kullanılarak intraoperatif olarak tahmin edilebilir. Nörovasküler demet (NVD) olarak adlandırılan bu yapı prostat fasyası ile levator fasyası arasındaki lateral pelvik fasyada bulunur. Prostatın apexinde, kavernöz cisimlere ve çizgili sfinktere giden sinirlerin dalları da geniş varyasyonla hem ön hem de arkada spreng benzeri bir dağılıma sahiptir. Ürogenital diyaframı deldikten sonra sinir dalları korpus kavernozumuna girmeden önce dorsal penil arter ve dorsal penil sinirin arkasından geçer.

Çizgili Üretral Sfinkter

Erişkinlerde prostatın apexindeki lifler at nalı şeklindedir ve membranöz üretrayı çevreleyen boru şeklinde, çizgili bir sfinkter oluşturur. Prostatın apexine yakın kenarlar orta hatta arkada birleşir. Myers ve ark. (1987) dış çizgili sfinkterin apekse yakın prostatın fasyası üzerinde geniş bağlantılara sahip olduğunu göstermişlerdir.³ Bu, ameliyat sonrası kontinansın korunması için üretranın apikal diseksiyonunun ve rekonstrüksiyonun ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. (Resim.1)



Resim.1 (A) Prostatın apeks komşuluğunda düz-çizgili sfinkter komşuluğundaki NVD ilişkisi. (B) Levator fasyası, Denonvilliers fasyası ve prostat fasyası arasındaki ilişkiyi gösteren prostatın orta kısmından bir kesit. (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Çizgili sfinkter pasif üriner kontrolden sorumlu, yorgunluğa dirençli, yavaş kasılan lifler içerir. Aktif kontinans prostatın apeksini ve membranöz üretrayı çevreleyen levator ani kasının istemli kasılması ile sağlanır. Levator ani'nin bazı lifleri (levator üretra, puboüretralis) proksimal üretrayı ve prostatın apeksini çevreler ve posterior olarak orta hattan perineal gövdeye girer.

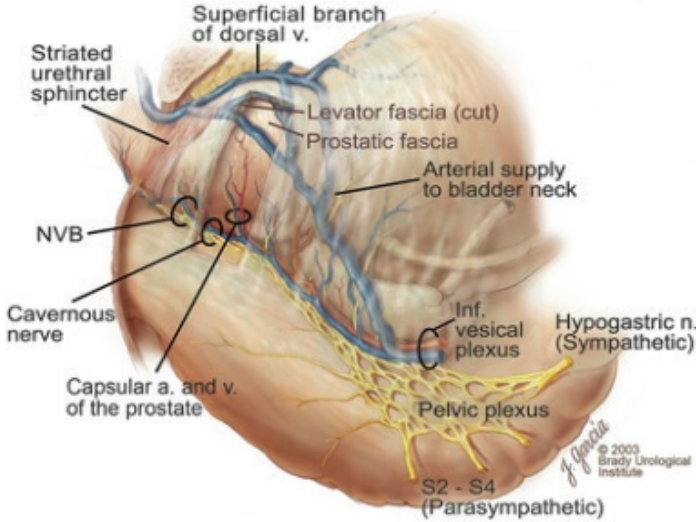
Pudental sinir, çizgili sfinkter ve levator ani kasının innervasyonundan sorumludur. Hastaların ameliyat sonrası yaptıkları sfinkter egzersizleri aslında levator ani kaslarını çalıştırmaktadır. Ancak, benzer innervasyona sahip olduğu için hastalar çizgili üretral sfinkteri de çalıştırmaktadır.

Pelvik Fasya

Prostatdenonvilliers fasyası, prostat kapsülü ve levator fasyası olarak üç farklı fasya ile sarılıdır.

Denonvilliers fasyası, rektum ön duvarı ile prostat arasında yer alan ince bir bağ dokusu tabakasıdır. Bu fasyal tabaka seminal veziküllerin arka yüzeyini örtmek için kranial olarak uzanır ve posterior prostatik kapsüle doğru sıkı bir şekilde uzanır. Bu fasya prostat tabanı ve seminal veziküllerin yakınında en yoğundur. Çizgili üretral sfinkterdeki sonlanmasına doğru giderek incilir. Mikroskopik incelemede bu fasyanın arka ve ön katmanlarını ayırt etmek imkansızdır.⁵

Prostat fasyası anteriorda ve anterolateralde prostat parankimi ile doğrudan devamlılık içindedir. Penisin dorsal veninin ve Santorini pleksusunun ana dalları, ön prostat fasyası içinde hareket eder. Prostat fasyası pelvik kas sistemini kaplayan levator fasyası ile birleşerek lateral pelvik fasyayı oluşturur. Levator fasyası ise posterolateralde prostattan ayrılır ve rektumu çevreleyen pelvik kas sistemine hemen bitişik olarak hareket eder. Prostat, arteriyel beslemesi ve otonomik innervasyonu levator fasyası ile prostat kapsülü arasında seyrederek (Resim.2).



Resim.2 Prostat arteriyel beslemesi ve otonomik innervasyonu (Campell Walsh Wein Urology)⁴

RRP yapılırken prostatın bu fasyal yapılarının dışından yaklaşılr. Bu nedenle, dorsal ven kompleksi bağlanmalı ve lateral pelvik fasya ayrılmalıdır.

Cerrahi Teknik

Ameliyat Öncesi Hazırlık

Ameliyat öncesi değerlendirme tam medikal ve cerrahi öykü, fizik muayene ve rutin preoperatif laboratuvar testlerini içerir. RRP ile ilişkili yaşamı tehdit eden komplikasyonlar nadir olup miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, kardiyak aritmiler, pulmoner emboli, kanama ve anestezi reaksiyonlarını içerir. Preoperatif değerlendirme risk altında olan hastaları belirlemek için eksiksiz yapılmalıdır. Preoperatif değerlendirilme geçirilmiş abdominal veya pelvik cerrahiler, ışınlama, önceki transüretral cerrahi, kapsamlı prostat biyopsileri, önemli inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü, kasık veya pelvik cerrahi sırasında daha önce meş kullanımı da dahil olmak üzere cerrahi prosedürün teknik zorluğuna katkıda bulunabilecek işlemleri de kapsamalıdır.

NVD'leri intraoperatif olarak korumayı ve rektal yaralanmayı önlemek için prostatın iğne biyopsisinden sonra en az 6-8 hafta ve transüretral prostat rezeksiyonu sonrası 12 hafta

cerrahi ertelenir. Bu gecikme, inflamatuvar adezyonların veya hematomların çözülmesini sağlar, böylece prostat ve çevresindeki yapılar arasındaki anatomik ilişkiler ameliyattan önce neredeyse normal duruma döner.

İdrar yoluna girişim içeren açık veya laparoskopik cerrahi için önerilen profilaktik rejimlerde olduğu gibi RRP’de de antibiyotik profilaksi birinci veya ikinci nesil sefalosporin veya metronidazol veya klindamisin ile kombinasyon halinde bir aminoglikozittir.

Protez kapaklar, atriyal fibrilasyon ve koroner arter stent implantları gibi spesifik tıbbi durumların tedavisinde kullanılan antikoagülanların ve antiagregan ajanların ameliyat öncesi yönetimi dahiliye uzmanı veya kardiyolog ile birlikte gerçekleştirilmelidir. Vakaların çoğunda, stent trombozu yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla sonuçlanan katastrofik bir olaydır. Optimal preoperatif rejim anestezi ekibi ile tedavi eden doktor arasındaki iletişim yoluyla geliştirilir. Hastalara ameliyattan önceki gün berrak sıvı diyet verilir, magnezyum sitrat içmeleri istenir ve ameliyat sabahı lavman yaptırılır.

Özel Aletler

İşlemin çoğu, görüntülemenin zor olabileceği bir bölgede pubisin altında gerçekleştirildiği için fiberoptik bir ışık kaynağı gereklidir. Hem dar hem de geniş kaşıklara sahip standart bir Balfour ekartörü, lenf nodu diseksiyonu sırasında faydalıdır ve radikal prostatektomi sırasında periton ve mesanede kraniyal ve posterior retraksiyon sağlamak için gereklidir. Bipolar koterizasyon forcepsi, right-angled klempler, Metzenbaum ve Jamison makası, 2,5-4,5 büyütme sağlayan loop, mevcut olması gereken diğer özel aletlerdir.

Anestezi, İnsizyon ve Lenfadenektomi

Genel endotrakeal anestezi tercih edilen anestezidir. Hasta sırtüstü pozisyonda yatırılır. Obez erkeklerde göbek ile pubis arasındaki mesafeyi artırmak için masa fleksiyona getirilebilir.⁶ 16 Frfoley kateter mesaneye yerleştirilir. 20 mL salin ile şişirilir ve steril, kapalı, sürekli drenaja bağlanır.

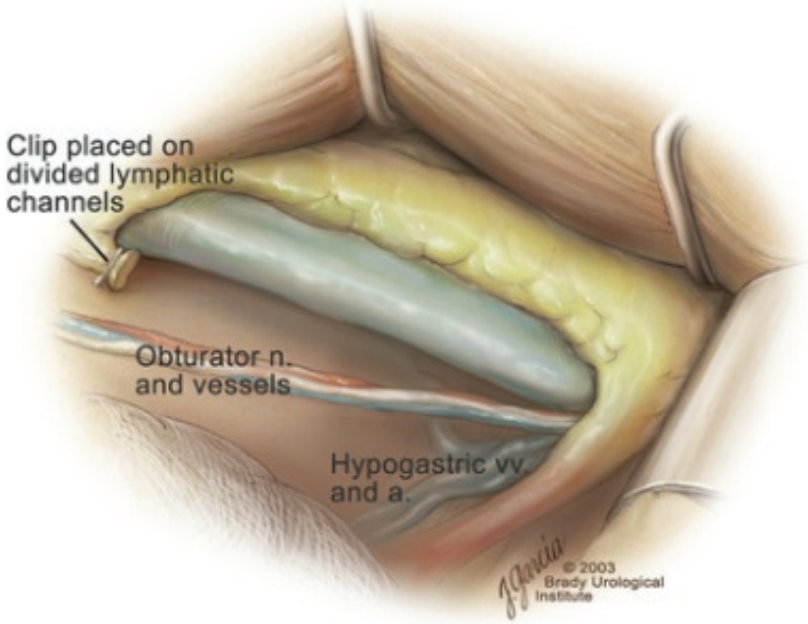
Pubik ramusun bir parmak üzerinden umblikusa uzanan göbek altı orta hat kesisi yapılır. Anterior fasya pubise kadar kesilir, rektus kasları orta hatta ayrılır ve Retzius boşluğunu ortaya çıkarmak için transversalis fasyası keskin bir şekilde açılır. Lateral olarak, periton eksternal iliak damarlardan ana iliak arterin çatallanmasına kadar mobilize edilir.

Alt ekstremitayı drene eden lenfatiklerin bulunduğu eksternal iliak arter üzerindeki lenfatik dokuyu korumaya özen gösterilir. Bu lenfatiklerin kesintiye uğraması alt ekstremitede ödem ve lenföset oluşumuna neden olabilir.

Lenf nodu diseksiyonu için, Balfour ekartörü ile peritonu yukarıya doğru mobilize edilir. Mesaneyi medial olarak ekarte etmek için derin bir Deaver ekartörü yerleştirmek faydalı olur.

Radikal prostatektomi öncesi pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılır. Diseksiyon, prostattaki majör tümörün ipsilateral tarafında, adventisyayı eksternal iliak ven üzerinden ayırarak başlar. Günümüzde lenf nod diseksiyon için birçok seviye tanımlanmışsa da eksternal iliak arteri örten lenfatikler korunur. Diseksiyon eksternal iliak venin altından pelvik yan duvara

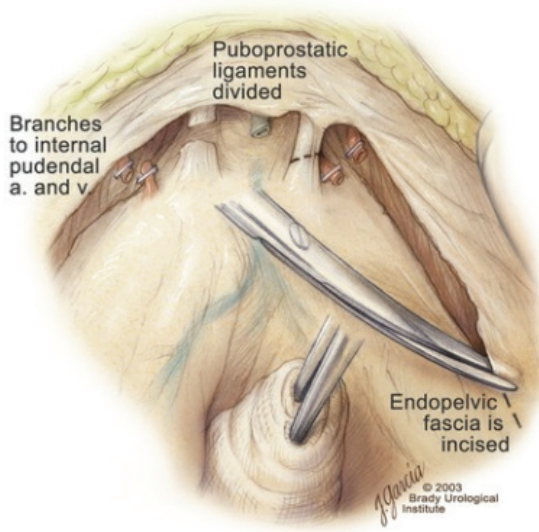
doğru ilerler ve daha sonra inferiorda lenfatik kanalların uygun bir noktada bağlandığı femoral kanala doğru devam eder. Cloquet düğümünü kaldırmaya gerek yoktur. Diseksiyon daha sonra pelvik yan duvar boyunca kranial olarak, eksternal iliak ve hipogastrik arterler arasındaki açıda bulunan lenf düğümlerinin çıkarıldığı common iliak arterin çatallanmasına doğru ilerler. Obturator sinirin yaralanmasını önlemek için obturator lenf düğümleri dikkatle çıkarılır.(Resim.3) Diseksiyon daha sonra pelvik tabana kadar devam eder ve hipogastrik damarları açığa çıkarır. Bu genişletilmiş bir diseksiyondur ve sınırlı olandan daha fazla lenf nodu çıkarır, evrelemeyi iyileştirir ve bazı hastalarda potansiyel terapötik fayda sağlar.^{7,8} Karşı tarafta da benzer işlem gerçekleştirilir.



Resim.3 Pelvik bölge lenf diseksiyonu ve arter ven sinir komşuluğu (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Endopelvik Fasya İnsizyonu

Prostatı saran fibroadipoz doku, pelvik fasyayı, puboprostatik bağları ve dorsal venin yüzeysel dalını ortaya çıkarmak için dikkatlice diseke edilir. Endopelvik fasyaya pelvik yan duvarda yapıştığı yerden, mesane ve prostatla olan bağlantılarından uzak bir noktadan girilir (Resim.4). Kesi noktası, fasyanın şeffaf olduğu ve alttaki levator ani kas yapısını ortaya çıkardığı yerdir. Daha medial bir kesi, prostatın yanında uzanan Santorini'nin lateral venöz pleksusunda yaralanmaya ve ciddi venöz kanamaya neden olabilir. Bu venöz kompleksin altında prostat arterleri ve pelvik pleksusun prostata, üretraya ve corpora cavernosa'ya doğru uzanan dalları bulunur.



Resim.4 Endopelvik fasyada insizyon ve puboprostatik bağların bölünmesi (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Endopelvik fasyadaki insizyon daha sonra dikkatlice anteromedial yönde puboprostatik ligamentlere doğru uzatılır. Bu, cerrahın prostatın yan yüzeyini palpe etmesine izin verir. Bu noktada, prostatı beslemek için pelvik kas sistemini perforan eden pudendal damarlardan gelen küçük arteriyel ve venöz dalları görülür. Bu damarlar, pubik ramus boyunca ilerlerken bu kasın hemen derinliklerinde bulunan pudendal arter ve sinirde koagülasyon hasarını önlemek için klipslerle bağlanmalıdır.

Puboprostatik Ligamentlerin Kesilmesi

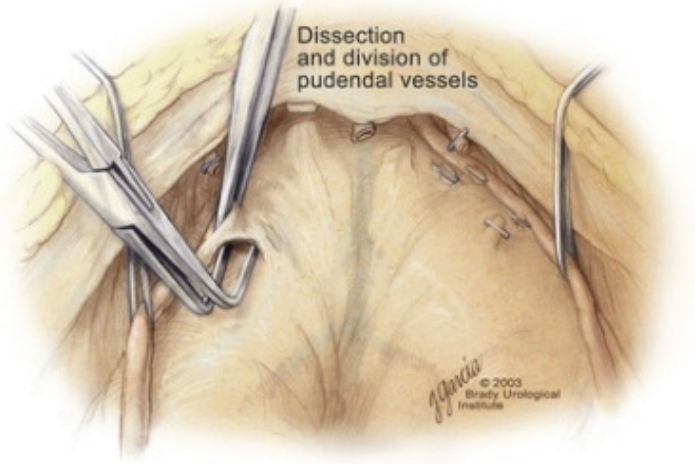
Dorsal venin yüzeysel dalını ve puboprostatik bağları saran fibroadipöz doku, dorsal venin yüzeysel dalına zarar vermeden bağların kesilmesine hazırlanmak için hafifçe disseke edilir. Yüzeysel dal ligamanların medial kenarından disseke edildikten sonra koagüle edilir ve bölünür. Tüm fibroadipöz doku çıkarıldıktan sonra, prostatı arkaya doğru hafifçe kaydırmak için bir tampon monte kullanılır ve her bir bağı bölmek için makas kullanılır.

Diseksiyon, prostatın apeksi ile dorsal ven kompleksinin bölüneceği noktadaki ön yüzeyi arasındaki bağlantıyı ortaya çıkaracak kadar aşağıya doğru devam etmelidir. Çizgili üretral sfinkterin pubise anterior fiksasyonunu korumak için kompleksin puboüretral bileşeni korunmalıdır.⁹

Aksesuar Pudendal Arterlerin Korunması

Sinir koruyucu RRP sonrası hastalarda erektil disfonksiyonu önlemeye katkı sağlayabileceğinden prostatın anterolateral yüzeyinden geçen aksesuar pudendal arterler korunmalıdır. Bu arterler selektif internal pudendal anjiyografi ile kadavra diseksiyonlarının

%70'inde ve hastaların %7'sinde bulunmuştur. Büyük, görünür aksesuar pudendal arterler erkeklerin %4'ünde mevcuttur. Bu damarlar belirgin görüldüğünde ve tek taraflı olduğunda, endopelvik fasya ve puboprostatik ligament öncelikle karşı tarafta diseke edilmelidir. Arterlerin korunmasına yönelik cerrahi teknik, damarların lateralindeki endopelvik fasyanın açılması ve puboprostatik ligamanın kesilmesiyle başlar.¹⁰ Ardından, arteri eleve etmek için bir vessel loop kullanılır; daha sonra, keskin diseksiyon ve right-angled klemp ile aksesuar arteri kaplayan fasyasından ayrılır. (Resim.5) Diseksiyon ilerledikçe, venöz kollar bölünür. Bazen prostat üzerindeki venöz kompleksten önemli miktarda kan kaybiolabilir; bununla birlikte hemostaz, genellikle 4.0 absorbable sütür ile kolayca sağlanır. Diseksiyon, dorsal ven kompleksinin kesileceği bölgenin ötesine kaudal olarak uzanmalıdır.

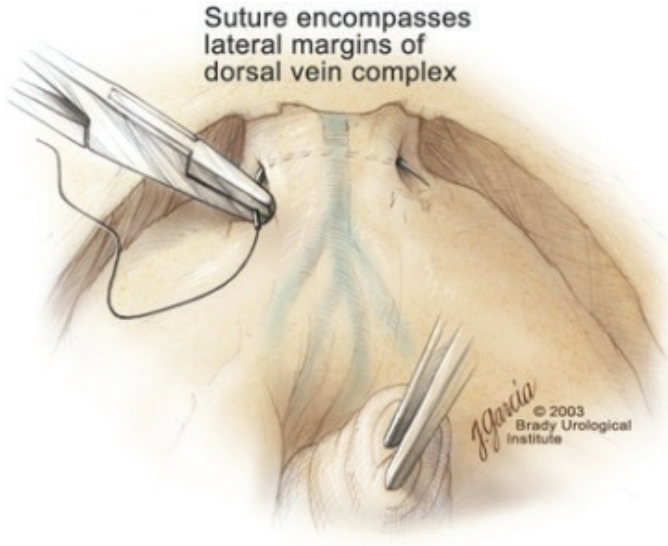


Resim.5 Bilateral büyük aksesuar pudendal arterlerin korunması (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Dorsal Ven Kompleksinin Ligasyonu ve Kesilmesi

Amaç, çizgili sfinktere zarar vermeden ve prostatın ön apeksine yanlışlıkla girmeden kompleksin minimum kan kaybıyla kesilmesidir. Apeks diseke edildikten sonra endopelvik fasyanın iki kenarını birleştirmek için bir Babcock klemp kullanılır. Daha sonra Endo GIA stapler dorsal ven üzerinde yaklaşık 4 cm ilerletilir. Foley kateteri manipüle edilir; staplerin üretrayı sıkıştırmaması için foley kateteri içeri ve dışarı hareket ettirilmelidir. Kateter serbestçe hareket ederse, stapler kapatılabilir. Az miktarda dorsal damar kalırsa, kalan damarı kontrol etmek için 3.0 Monocryl sütür yerleştirilebilir. Bu başarılı olduğunda, cerrah üretral diseksiyona geçebilir. Bu yaklaşım ile geleneksel ligasyon yaklaşımlarına kıyasla önemli ölçüde daha az kan kaybı (200 ila 400 mL arasında) olduğu gibi dorsal ven kompleksi kontrolünü tamamlamak için daha az miktarda traksiyon yeterli olur. Böylelikle NVD ve çizgili sfinkter daha az zarar görür. Diğer geleneksel bir yaklaşım ise sütür ligasyonu şeklindedir. Prostatı posteriora itmek için bir sponge stick kullanılarak, prostat apeksinin hemen distalindeki dorsal ven kompleksinden 3.0 Monocryl sütür geçilir (Resim.6). Bu sütür yerleştirilirken cerrah yüzü masanın başına bakacak şekilde durmalıdır. Daha sonra, iğne ters çevrilir ve aynı sütür pubis simfizinin perikondriyumundan geçirilir. Gerek GIA gerekse sütürizasyon ile dorsal ven

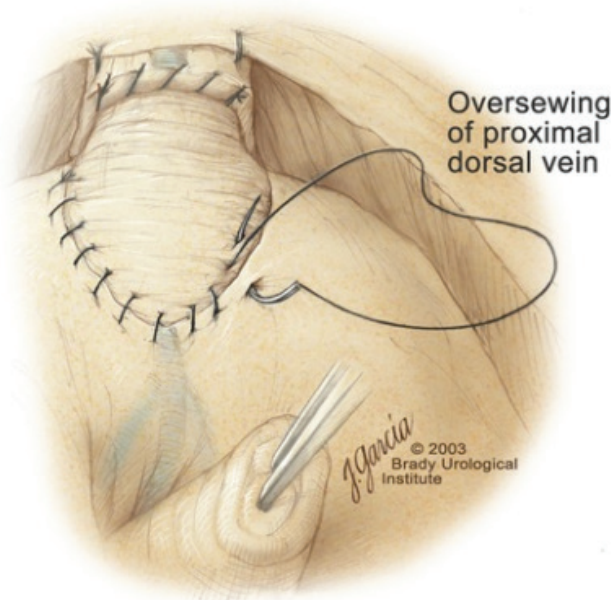
kompleksi kontrol altına alındıktan sonra, endopelvik fasyanın iki kenarını birleştirmek için bir Babcock klemp kullanılır. Daha sonra prostatın mesane boynuna yakın ön yüzeyindeki bu demetlenmiş dokudan 2.0 caprosyn sütür geçilir. Bu işlem venöz kapakçıkları yetersiz olan bazı hastalarda aşırı olabilen venöz backflow kanamayı azaltır.



Resim.6 Dorsal ven kompleksinin ve yüzeyel venlerin kontrol altına alınması (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Dorsal Ven Kompleksinin Kesilmesi

Dorsal ven kompleksi bağlandıktan sonra, bir sponge stick ile prostatın ön yüzeyine nazikçe aşağı doğru basınç uygulanır ve kompleksi kesmek için bir Metzenbaum makası veya bir 15 numara bistüri yardımıyla ven kompleksi kesilir. Kesme işlemini takiben prostatın ön yüzeyinin birleşim yeri ile çizgili kas sistemi arasındaki tam düzlem görüntülenebilir. Burada cerrahi loop, cerrahın dokuları ayırt etmesini ve cerrahi sınırı pozitifliğinden kaçınmasını sağlar. Apeks diseksiyonu sırasında üretral çizgili sfinkterprostatın apeksine çok yakın kesilirse, NVD'in hasar görme riski vardır. NVD prostatın apeksine yaklaştıkça, genellikle çizgili sfinkterin altında medial olarak fiksedir.¹¹ Bu nedenle üretra boyunca sfinkterin lateral kenarları, prostat apeksi ile pelvik taban arasında eğik olarak ayrılmalıdır. Prosedürün geri kalanının kansız bir alanda gerçekleştirilebilmesi için dorsal ven kompleksinden venöz kanamanın mutlak kontrolü zorunludur. Hemostaz sağlamak için, çizgili üretral sfinkter ile dorsal ven kompleksinin yüzeysel kenarları 3.0 Monocryl sütür ile kontinu dikilir. Son olarak, prostatın ön yüzeyinden geri kaçak kanamayı kontrol etmek için, prostatın ön yüzeyindeki proksimal dorsal ven kompleksinin kenarları da sütüre edilir (Resim.7).



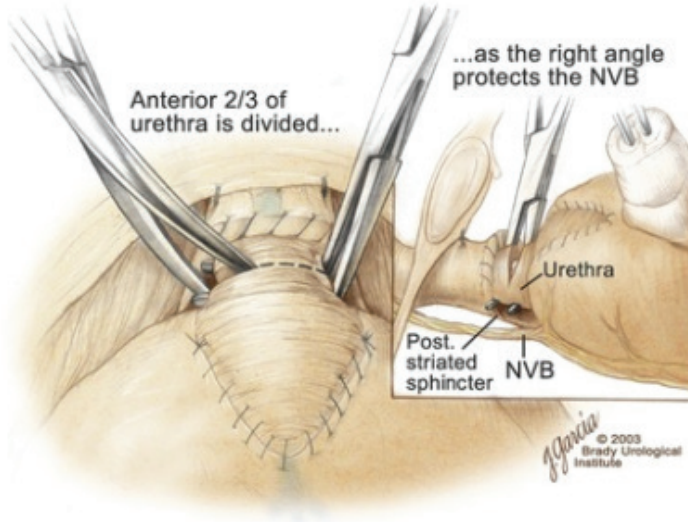
Resim.7 Prostatın ön yüzeyi üzerindeki dorsal ven kompleksi ve yüzeyel venlerin kontrolü (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Üretranın Kesilmesi ve Üretral Sütürlerin Yerleştirilmesi

Puboprostatik ligament ve derin dorsal venöz kompleks ayrıldıktan sonra sinir pakesi lateralize edilip, bir sponge stick ile prostatın arkaya doğru nazikçe mobilizasyonu ile prostatoüretral bileşke daha iyi ortaya konulur. Üretranın apekse mümkün olduğunca yakın bir şekilde kesilmesini sağlamak için prostatın apeksine yakın üretranın düz kas sistemi etrafından right-angled klemp geçirilir. Buaşamada, çizgili sfinkterin posterior bileşeninden posterior üretra ortaya konur ve eğer mükemmel hemostaz elde edilmişse, posterior çizgili sfinkter ile sinir demeti arasındaki ilişki nazikçe birbirinden ayrılır. Foley kateterin zarar görmemesi için üretranın ön üçte ikisi makasla kesilir. Bu aşamada üretral segment saat 1, 3, 5, 7, 9 ve 11 konumlarında 3.0 Monocryl ile iğne sadece üretral mukozayı ve submukozayı içerecek şekilde sütürler geçilir. Cerrah bu dikişleri yerleştirmek için masanın başına bakmalı ve iğneyi hastaya dik olacak şekilde pubise karşı tutmalıdır. İlk sütür üretranın mukoza ve submukozasına saat 1 ve 11 pozisyonlarında yerleştirilir. 16 Fr kateter kullanımı ile mukoza kolayca tanımlanır. Düz kas bu dikişe dahil edilmemelidir çünkü düz kastaki dikişler idrar kontrolünün iyileşmesini geciktirir.

Üretral doku zayıf görünüyorsa, bu dikiş daha sonra gerilme mukavemetini artırmak için dorsal ven kompleksinden geçirilmelidir. Bu dikişlerle mukoza ve submukoza kaldırıldıktan sonra kalan dikişler daha kolay yerleştirilir. Bu apikal bölgede sütürizasyon sırasında dikkat edilmesi gereken bir kompleks yapı vardır. Burada çizgili sfinkter kompleksinin arka duvarı, iskelet kası ve fibröz dokudan oluşur. Bu kompleksin tanımlanması apikal lezyonlar için yeterli rezeksiyon sınırlarının elde edilmesi, Denonvilliers fasyasının tüm katmanlarının eksize edildiğinden emin olmak, NVD'lere künt travmadan kaçınmak ve üriner kontinansı korumak için gereklidir. Bu aşamada sfinkterin arka kısmını güvenli bir şekilde ayırmak için

right-angled klemp kullanılır (Resim.8). Nöral kompleksin dikkatli bir şekilde her iki taraftan diseksiyonu gerekir, çünkü tüm kompleksin tek taraftan manuplasyonu karşı taraftaki NVD'ye zarar verebilir. Son olarak, kompleksin merkezi bileşeni de dikkatle diseke edilir.



Resim.8 NVD korunarak apikal diseksiyonun yapılması (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Sinir Paketinin Tanımlanması ve Korunması

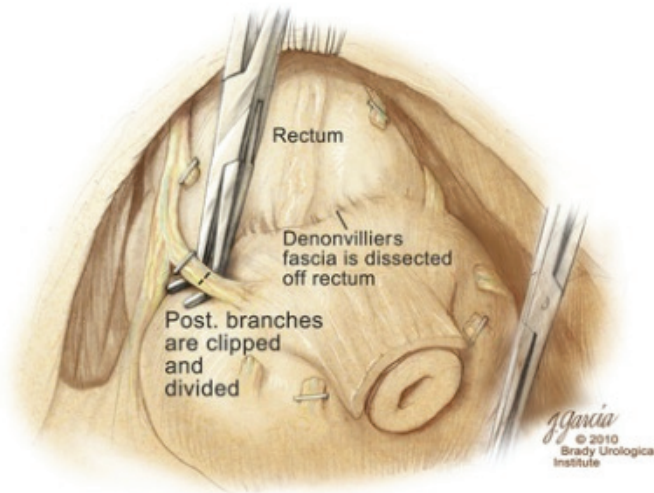
Bugün, cerrahi için aday olan çoğu erkekte her iki NVD'yi korumak güvenlidir ve her ikisini birden çıkarmak nadiren gereklidir.¹² NVD, lateral pelvik fasya katmanları (levator fasya ve prostat fasyası) arasında prostatın dışındadır. Sinir koruyucu tekniğin doğru yapılması için prostat fasyasının prostat üzerinde intakt olması gerekir. Buna interfasiyal diseksiyon denir. Ayrıca, kanser kapsülün içinden yayıldığında, nadiren 1 ila 2 mm'den daha fazla nüfuz eder ve bu kadar doku, NVD korunduğunda bile sıklıkla bulunur.¹³ Costello ve ark. kavernoözal dalların kapsüler damarların arkasında konumlandığını ve prostatik kapsülün hemen bitişiğindeki sinirlerin kavernoöz sinirler değil prostata giden sinirler olduğunu göstermiştir.¹⁴ Kapsüler arterlerden ve damarlardan kanamayı önlemek için bazı cerrahlar prostat fasyasının altında diseksiyon yapar. Buna intrafasyal diseksiyon denir. Bu düzlem doğrudan prostat parankimi ile temasta olduğu için pozitif cerrahi sınır riski yüksektir. Bu nedenle, bu yaklaşım asla kullanılmamalıdır. Risk almak istemeyen pek çok cerrah, NVD'yi çıkarırlarsa pozitif cerrahi sınırdan kaçınabileceklerine inanırlar. Ne yazık ki durum böyle değildir. Çünkü, NVD pozitif marjlar için en yaygın bölge değildir. Pozitif cerrahi sınır için en yaygın bölge apektir, bunu posterior ve ardından posterolateral bölgeler takip eder. Vakaların %22'sinde birden fazla alanda pozitif cerrahi sınır izlenir. Birçok çalışmada, sinir koruyucu ve sinir koruyucu olmayan prosedürlerde pozitif sınır oranlarının aynı olduğu gösterilmiştir.¹⁵

NVD'nin çıkarılıp çıkarılmayacağına ameliyat öncesi kesin bir karar verilmez. Cinsel işlevin durumuna dikkat edilir. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda, NVD'leri her zaman çıkarılmaz. Çünkü demetlerin kontinans mekanizmasına hem somatik hem de otonomik innervasyon sağladığına ve her iki NVD'nin eksizyonu yapılan hastaların NVD'lerin

korunduğu hastalardan daha fazla inkontinansa sahip olduğuna dair kanıtlar vardır.¹⁶ Palpabl bir apikal lezyonun varlığı ve Partin tablolarına dayalı olarak yüksek bir kapsül penetrasyon olasılığı gibi diğer önemli faktörler de dikkate alınmalıdır.^{17,18}

Endopelvik fasya açıldığında, lateral pelvik fasyada endurasyon palpe ediliyorsa, o taraftaki NVD geniş bir şekilde eksize edilir. Ancak, endurasyon olmasa bile NVD prostata fikse görünüyorsa, o da eksize edilir.

NVD'lere giden vasküler dallar, demete paralel yerleştirilmiş küçük hemoklipler tarafından en iyi şekilde kontrol edilir. Herhangi bir biçimdeki termal enerji (unipolar, bipolar veya Harmonic makas) asla NVD'de veya dallarında kullanılmamalıdır.¹⁹ Genellikle bu küçük damarların prostatı kliplemek gerekli değildir; Bunları ayırmak için ince makas kullanılmalıdır. Demetin prostata fiksasyonu vasküler dallarla açıklanamıyorsa NVD eksize edilmelidir. Ek olarak, bazı hastalarda prostatın lateral yüzeyinde, önde Santorini pleksus ve arkada NVD arasında anastomoz yapan birçok damar bulunur. NVD'e apikal yaklaşım bu durumun yönetimini de kolaylaştırır. Ayrıca, Denonvilliers fasyasının prostatta korunduğundan emin olmak için, NVD'ler rektal yüzeyin anteriorundan diseke edilerek serbestlenmelidir. NVD daha hareketli olduğu için, doğru düzlemi bulmak kolaydır. Bu nedenle, NVD bölgesinde ekstraprostatik yayılımı olan hastalarda bile demeti kısmen çıkarmak, potensi korumak ve negatif eksizyon sınırları elde etmek mümkündür.¹³ NVD üzerinde traksiyondan kaçınmak için bu diseksiyon, seminal veziküller seviyesine kadar devam etmelidir.²⁰ Bu noktada cerrah prostat tabanını besleyen NVD üzerinden seminal veziküllere uzanan bir arteriyel dal aramalıdır (Resim.9). Bu posterior damar her iki taraftan bağlanmalı ve kesilmelidir.

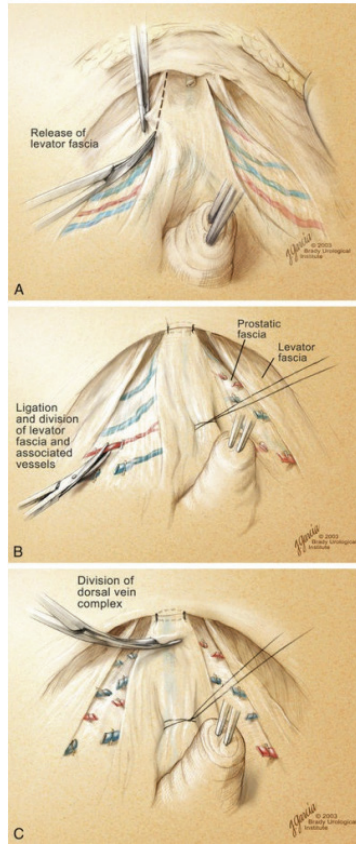


Resim.9 Arka diseksiyon. NVD (nörovasküler demet) komşulukları (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Nörovasküler Demetlerin Apexte Yüksek Anterior Ayrılması

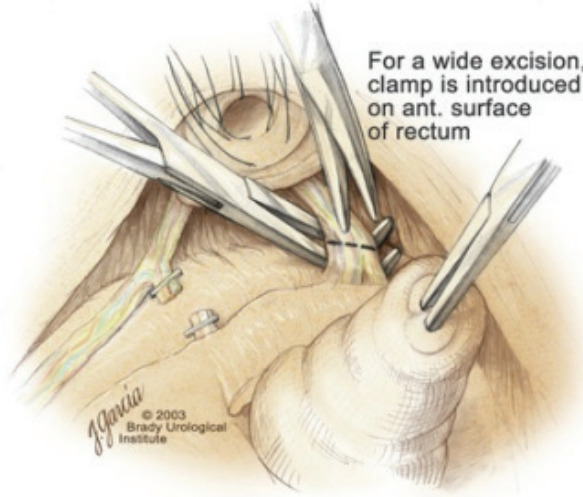
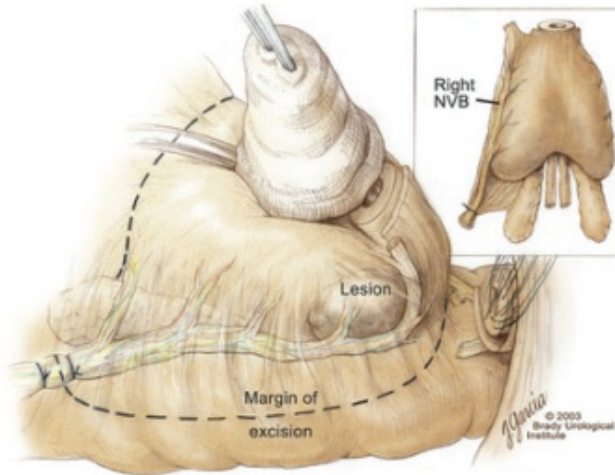
Bu yaklaşımın amacı, kavernöz cisimlere ve çizgili sfinktere giden sinirlerin dallarındaki traksiyonu azaltarak veya öne doğru uzanan küçük dalların yanlışlıkla kesilmesini önleyerek cinsel fonksiyonun ve kontinansın iyileşmesini hızlandırmaktır.^{14,21-24} Ancak, bu yaklaşım pozitif cerrahi sınır riskini arttırabilir. NVD bölgesinde ekstraprostatik yayılım için düşük riskli hastaları belirleyen parametreler kullanılarak bu yaklaşım için uygun hastalar belirlenebilir. Bu parametreler: hastada prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinin 10 ng/mL'nin üzerinde olması, Gleason skoru 6'dan yüksek olması, ilgili taraftaki kanserli dokunun ortalama yüzdesinin %20'den fazla olması, o tarafta tümör bulunan kor yüzdesinin %33'ten fazla olması veya dijital rektal muayenede anormal bir bulgu olmasıdır. Hasta bu kriterlerden iki veya daha fazlasına sahipse, o taraftaki NVD bölgesinde ekstraprostatik yayılma riski %10'dan fazladır.²⁵

Prosedür, dorsal venöz kompleksin ligasyonundan sonra ve üretranın kesilmesinden önce başlar. Hemostaz sağlandıktan sonra, prostatın ön apeksi üzerindeki levator fasyası kesilir ve insizyon, alttaki prostat fasyasını koruyarak prostat apeksinin lateral kenarı boyunca distale doğru uzatılır (Resim.10). Koter kullanılmamalıdır, küçük hemoklipler kullanılarak hemostaz sağlanmalıdır.



Resim.10 Levator fasyasının yüksek anterior serbestlenmesi (Campell Walsh Wein Urology)⁴

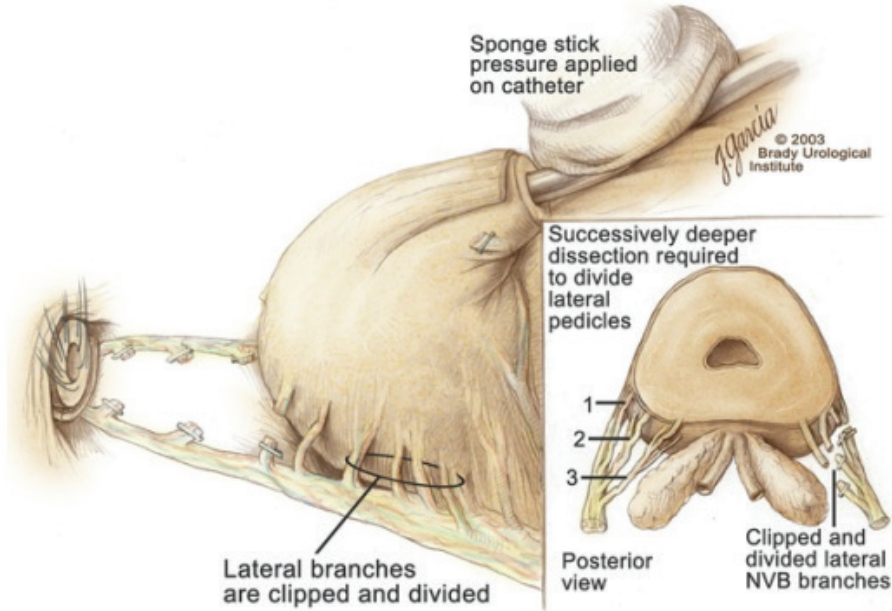
NVD'nin tek taraflı eksizyonundan önce kontralateral NVD apekten başlayarak prostattan kurtarılmalıdır. Bu, kontralateral demetin geniş eksizyonu sırasında meydana gelebilecek traksiyon yaralanmasını önler. Eksize edilecek NVD apekte belirlenir ve rektumun hemen ön yüzeyinde medialden laterale right-angled klemp geçirilir (Resim.11). Demet, mümkün olduğu kadar çok yumuşak dokuyu çıkarmak için ligasyon yapılmadan bölünür. Yan yüzeyde fasya bölünerek diseksiyona devam edilir (Resim.12).

**Resim.11** Nörovasküler demetin (NVD) geniş eksizyonu (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Resim.12 Nörovasküler demetin (NVD) apekten lateral olarak NVD'nin bağlandığı seminal vezikülün ucuna kadar olan bölümünün kapsamı (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Lateral Pediküllerin Posterior Diseksiyonu ve Ayrılması

NVD'ler apekte korunduktan sonra prostat seminal vezikül seviyesine kadar mobilize edilir. Katater yardımı ile hafif traksiyon ile denonvilliers fasyası belirginleşir. Cerrahi sınırı korumak için Denonvilliers fasyasının tüm katmanları seminal vezikülleri kaplayacak şekilde bırakılmalıdır. Bu noktada, lateral pediküller seminal veziküllerin lateral yüzeyinde NVD'e zarar vermeden yüzeysel, orta ve derin olarak üçe bölünerek güvenli bir şekilde ayrılabilir. Bariz arter kanamaları, hemokliplerle basitçe kontrol edilir. Bu yaklaşımla prostatta daha fazla yumuşak doku bırakılabilir ve NVD'ler yaralanmadan korunabilir (Resim.13).

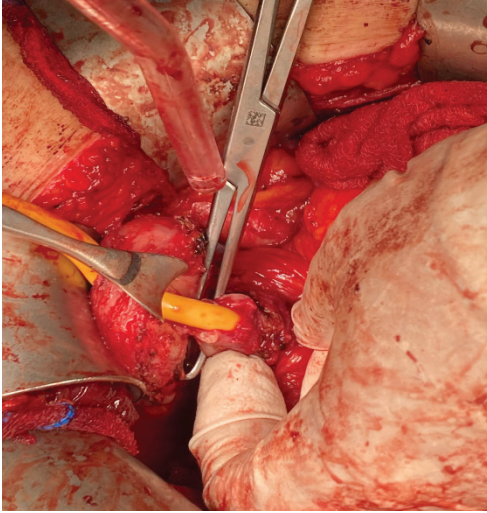
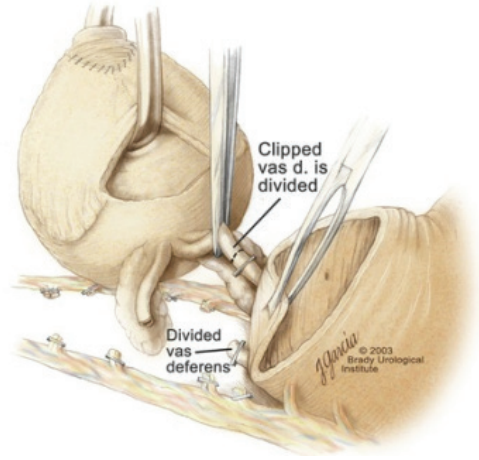


Resim.13 Posterior dalın prostata bağlanmasından sonra nörovasküler demetin (NVD) konumunu gösteren yan görünüm (Campell Walsh Wein Urology)⁴

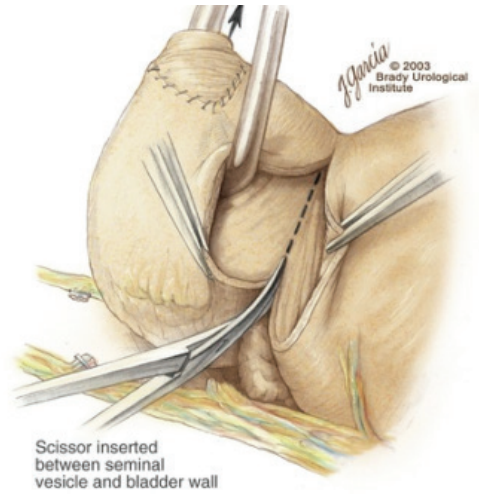
Mesane Boynunun Kesilmesi ve Seminal Veziküllerin Eksizyonu

Prostat artık neredeyse tamamen mobilize olmuştur. Mesane boynu, prostatoveziküler bileşkede anterior olarak kesilir. Kesi mukozaya kadar iner, mukoza kesilir, Foley balonu söndürülür ve traksiyon sağlamak için kateterin iki ucu birbirine klemplenir. Mesane boynundaki kesi genişledikçe, inferior vezikal pedikülden saat 5 ve 7 hizasından prostata uzanan dallar ayrılır. Bu pediküller ayrıldıktan sonra, seminal veziküllerin ön yüzeyi ile mesanenin arka duvarı arasındaki düzlem görülebilir. Artık güvenle üreter orifisleri görülerek arka mesane boynu ayrılabilir (Fotoğraf 1)(Resim.14).

Resim.14 Arka mesane duvarının ayrılması için seminal veziküllerin ön duvarı ile mesane boyunun arka duvarı arasındaki düzlem (Campell Walsh Wein Urology)⁴

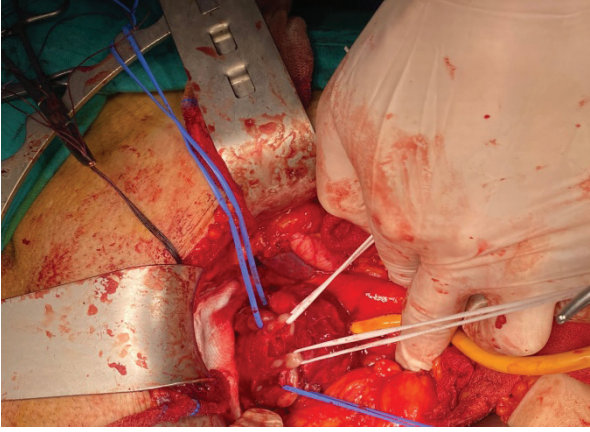


Fotoğraf.1 Mesane boyunun korunarak üretranın ayrılması (Dr. Cavit Ceylan'ın kişisel arşivi)



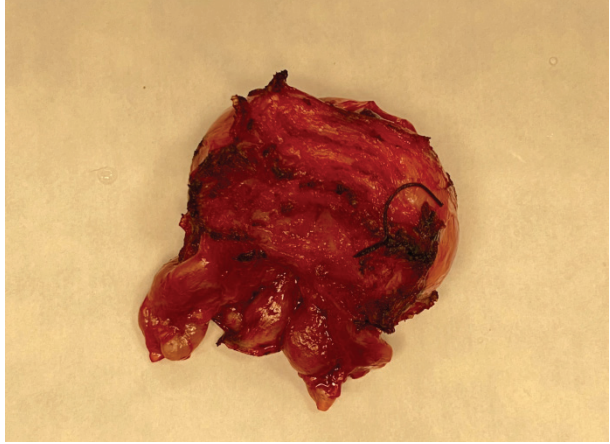
Resim.15 Vas deferens ve seminal veziküllerin diseksiyonu (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Posterior mesane duvarı bölündükten sonra Seminal veziküller, çevre yapılardan ayrılır (Fotoğraf.2)(Resim.15). Pelvik pleksusun seminal veziküllerin yan yüzeyinde bulunduğu akılda tutularak özellikle lateralde kanama kontrolünde dikkatli olunmalı, gerekirse hemoklipler kullanılmalıdır. Spesmen tamamen çıkarıldıktan sonra prostatin posterolateral yüzeyindeki sınır ile ilgili herhangi bir endişe varsa, o taraftaki NVD eksize edilmelidir. (Fotoğraf.3)



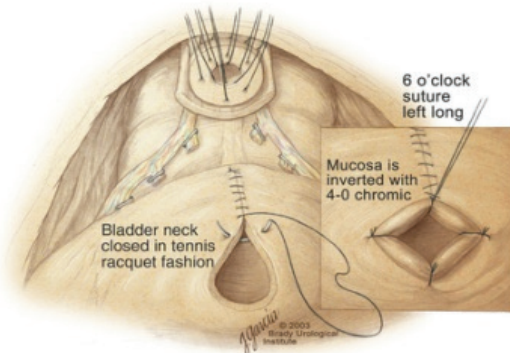
Fotoğraf.2 Prostatın ventral yüzü, seminal veziküller ve ductus deferensin preparasyonu (Dr. Cavit Ceylan'ın kişisel arşivi)

Fotoğraf.3 Prostat ve eklerinin eksize edilmiş görüntüsü (Dr. Cavit Ceylan'ın kişisel arşivi)



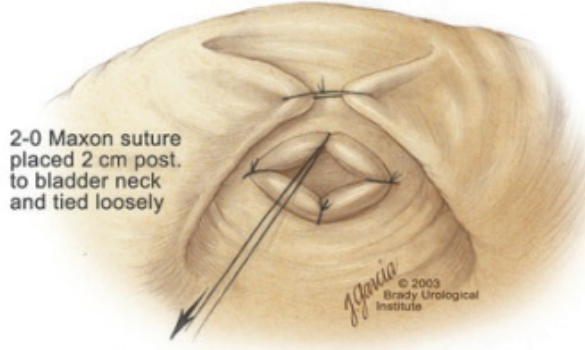
Mesane Boynu Rekonstrüksiyonu ve Anastomoz

Mesane boynu, bir tenis raketi şeklinde, tam kat kas ve mukozayı kapatacak şekilde 2-0 kontinyu emilebilir sütür ile daraltılır (Resim.16). Bu noktada üreter orifislerinin görülmesi büyük önem taşır. Kapatma, posteriorda orta hatta başlatılır ve mesane boynu üretra çapına yaklaşacak şekilde daralınca kadar öne doğru ilerler. Mukoza 4-0 emilebilir sütürler ile evert edilir. Bu şekilde mukozadan mukozaya üretrovezikal anastomoz sağlanmış olur.

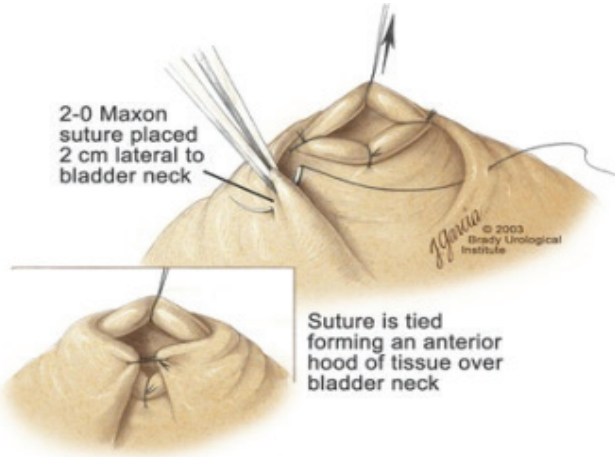


Resim.16 Mesane boynu daraltılması ve mukozanın eversiyonu (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Bu noktada mesane boynu üretraya anastomoz edilebilir veya mesane boynunu invajinasyon için destekleyici sütürler kullanılabilir. Bu dikişler, mesane dolduğunda mesane boynunun açılmasını önler. Mesanenin önceden prostata yapışık olduğu posterior mesane duvarının kenarlarına, mesane boynundan yaklaşık 2 cm uzaklıkta 2-0 Maxon sütür yerleştirilir (Resim.17). Sütür orta hatta bağlanır. Bir sonraki dikiş daha öne yerleştirilir (Resim.18).



Resim.17 Mesane boynunun posterior invajinasyonu (Campell Walsh Wein Urology)⁴



Resim.18 Mesane boynunun anterior invajinasyonu (Campell Walsh Wein Urology)⁴

Takiben anastomoza geçilir. Öncelikle 16 F üretral foley sonda takılarak haznesi 5 ml şişirilir. Saat 2-5-6-7-10-12 hizasından üretradan geçilen 3-0 Monocryl sütürler everte mesane boynundan geçilerek anastomoz sağlanır. İlk olarak saat 12 hizasındaki sütür bağlanır. Sonra sırasıyla diğer sütürlerde bağlanarak sızdırmaz anastomoz sağlanmış olur

Ameliyat bölgesi salinle irriye edildikten sonra, fasyadan (orta hattan uzağa) küçük bir dren yerleştirilir ve orta hatta, rektus kasları arasında (içinden değil) ameliyat bölgesine yönlendirilir. Kesi primer kapatılır. Foley kateter uyluğa dikkatlice sabitlenir.

Postoperatif Yönetim

Açık RRP operasyonu komplikasyon oranları geçtiğimiz on yılda büyük ölçüde iyileştirilmiştir. Özet olarak hastanede yatış oranları (ortalama 1,7 gün), idrar kaçak oranları (%0,17), kan transfüzyon ihtiyacı (%0,13), postoperatif ileus oluşma riski (%0,6) ve hastayı kanamadan dolayı tekrardan eksplore etme oranları (%0,08) büyük ölçüde azalmıştır.²⁶

Geleneksel olarak, hasta ameliyat akşamı mobilize edilip, postoperatif 1 veya 2. gün taburcu edilir.

Normal renal fonksiyona sahip, operasyon esnasında çok fazla kan kaybı olmamış (tahmini kan kaybı 1500 cc altında) ve kontrol edilmemiş diabet öyküsü olmayan veya postoperatif hematürisi olmayan hastalara tek doz iv ketorolac tromethamine ve non-steroid anti inflamatuvar verilebilir. Bu ağrı kesici ajanların kombinasyonu postoperatif ileusu azaltır. Hastalara ameliyat akşamı berrak sıvı diyeti, bir sonraki gün de normal düşük yağlı diet verilir. Tek hemovak dren hasta taburcu olana kadar ya da 50ml/gün den az getirmeye başlayıncaya kadar bırakılır.

Üriner kateter postoperatif 7-10 gün bırakılır. Cerrahiden 1 hafta sonra rutin olarak yapılan sistografi erken üretral kateter çıkarılmasına yardımcı olurken, daha uzun mesane drenajı gereken küçük bir grup hastayı da ortaya çıkarır.

Mesane spazmları genellikle tedavisiz geçer. Ciddi mesane spazmlarında, oral antikolinergik ajanlar veya diazepam (oral valium, 5-10 mg) verilebilir.

Komplikasyonlar

İntraoperatif Komplikasyonlar

En sık intraoperatif problem genellikle venöz yapılardan kaynaklı kanamadır. Venöz yaralanma genellikle geçici olarak baskı uygulayarak ya da en iyisi eğer damar izole edilebilirse sütür ya da klip ile bağlanarak kontrol edilebilir. Eğer, dorsal ven kompleksinden kanama olursa cerrah dorsal ven kompleksini üretra üzerinden ayırıp bağlamalıdır.

Prostatektomi sırasında traksiyon çok kibar uygulanmalıdır. Eğer dorsal ven tam olarak ayrılıp ligasyon yapılmazsa, uygulanan traksiyon parsiyel olarak kesilen damarların açılmasına neden olup kanamayı şiddetlendirebilir.

Radikal prostatektomi esnasındaki kanama ortalama 300-1000 cc kadardır. Kan transfüzyon ihtiyacı düşük olsa da her vakadan önce kan grubu tayini ve kan hazırlığı yapılır.

Obturator sinir yaralanması nadirdir. Yanlışlıkla kesilirse nonabsorbabl sütürler ile reanastomoz edilmelidir.

Rektal yaralanma sıklığı %0,3 den azdır. Genellikle apikal diseksiyon sırasında rektum ile denonvillier fasyası arasındaki planı açmaya çalışırken meydana gelir. Eğer, rektal yaralanma ile karşılaşırsa önce prostatektomi tamamlanır. Sonra, rektal yaralanma rektal tuşe ile sınırları tam olarak tanımlanarak iki kat şeklinde onarılır. Takiben vezikouretral anastomoza geçmeden önce rektum ile arasında omentum mobilizasyonu yapılmalıdır. Bu manevra rektovezikal fistül gelişimini önlemek için kritik önem taşır. Omentum rektum üzerine

tespit edildikten sonra vezikoüretiyral anastomoz yapılabilir. Tamir edilen bölge antibiyotik solüsyonu ile yıkanmalı ve hasta birkaç gün daha geniş spektrumlu antibiyotiğe devam etmelidir. Eğer hasta daha önce radyoterapi almışsa ihtiyatlı davranıp kolostomi açılmalıdır.

Üreter hasarı da oldukça ender görülür ve mesane ve seminal veziküller arasındaki plana girmeye çalışırken meydana gelir. Eğer bu yaralanma meydana gelirse üreteral reimplantasyon yapılmalıdır.

Postoperatif Komplikasyonlar

Yaşamı tehdit edici gecikmiş kanama RRP'nin ender komplikasyonlarındanıdır. Çoğu vaka sadece gözlem yapılarak yönetilir. Opere edilmeden izlenen hastalarda pelvik hematoma üetrovezikal anastomozdan drene olabilir, bu da semptomatik mesane boynu darlığına ve kontinansın sağlanması ilgili uzun dönemli problemlere yol açmaktadır. Bu nedenle akut kan transfüzyonu gerekecek derecede hipotansiyonu olan hastalarda pelvik hematomu ortadan kaldırmak için erken eksplorasyon yapılması uygundur.

Tromboembolik Olaylar

Radikal prostatektomi sonrası derin ven trombozu kaynaklı pulmoner emboli en yüksek mortalite nedenidir. Genellikle lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda görülür. Postoperatif 28. güne kadar karşılaşılabilmektedir. Bu komplikasyonu önlemek için tüm hastalara ameliyat öncesi alt ekstremitelerine baskı uygulayan çoraplardan giydirilmelidir. Ayrıca, operasyon günü profilaktik düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmalı ve hastalar olabildiğince erken mobilizasyon için cesaretlendirilmelidir.

Hastada DVT veya pulmoner emboli geliştiği zaman günde iki kere uygulanan düşük moleküler ağırlıklı heparinin en az iv heparin kadar etkili ve güvenli olduğu görülmüştür.²⁷

Mesane Boynu Kontraktürü

Mesane boynu darlıkları cerrahi sırasında yetersiz yaklaştırma, üriner ekstremitasyon veya hematoma nedeniyle mesane boynunun ayrılmasının sonucu olarak meydana gelir. İnsidansı %0,5-10 olarak rapor edilse de yıllar içinde azalmıştır. Zayıf idrar akımı veya uzamış inkontinansı olan hastalarda akla getirilmelidir. Buji dilatasyon ya da mesane boynunun saat 3-6-9 yönlerinde soğuk bıçak ile insizyonu yeterli olur.

Üriner İnkontinans

Radikal prostatektomi sonrası inkontinans genellikle intrinsik sfinkter yetmezliğine bağlı olarak gelişir. Üretranın kontinansa katkı sağlayan düz kaslardan oluşan kısmı anastomoz için konulan derin suturler nedeniyle veya NVD hasarı nedeniyle zarar görebilir. Bu komplikasyonları önlemek için apikal diseksiyon sırasında çizgili sfinkteri korumak, vezikoüretal anastomoz sırasında gerginlikten kaçınmak, mesane boynunu

küçük ve esnek olacak şekilde oluşturmak, mukozadan mukozaya anastomozu tam olarak başarmak önemlidir. Birçok hasta detrusor hipertrofisine sahiptir ve varolan mesane çıkım tıkanıklığından dolayı mesane kompliansı azalmıştır. Bu da hastaların tam üriner kontinans sağlama sürelerini uzatır. Üriner kontinans tam olarak geri dönene kadar, hastalara sıvı alımını kısıtlamaları önerilmeli; kafeinli içeceklerden ve alkolden uzak durmaları ve hipertansiyon için kullandıkları α -adrenerjik antagonistleri varsa kesmeleri önerilmelidir.

Eretil Disfonksiyon

Radikal prostatektomi sonrası üç faktör eretil disfonksiyonu iyileştirmek için önemlidir: hasta yaşı (<65 yaş), ameliyat öncesi potens düzeyi ve ameliyat esnasında nörovasküler demetlerin korunması.²⁸ Eğer bu olumsuz faktörler yoksa, hastalara seksüel fonksiyonun kademe kademe iyileşeceği söylenebilir. Yapılan bir çalışmada hastaların %38'i 3. ayda, %54'ü 6. ayda, %73'ü 12. ayda ve %86'sı 18. ayda potens sağlamıştır.²⁹

PDE5 inhibitörleri radikal prostatektomi sonrası seksüel iyileşmeyi artırır. PDE5 inhibitörlerinin düzenli kullanımı ya da sadece ilişki öncesi kullanımını kıyaslayan çalışmalarda, ilişki öncesi kullanımının daha etkili olduğunu rapor edenler olduğu gibi³⁰, iki kullanım arasında fark olmadığını belirtenler de olmuştur.³¹

Özet

Prostata sınırlı kanseri tedavi etmede total cerrahi eksizyon dışında daha iyi bir tedavi yoktur. Cerrahların üç amacı önem sırasına göre kanser kontrolü, üriner kontrolün sağlanması ve seksüel fonksiyonun korunmasıdır. Ameliyat prostat iğne biyopsisinden 6-8 hafta sonrasına, transüretal rezeksiyondan 12 hafta sonraya ertelenmelidir. NVD'in dorsal ven ayrılmadan önce apexten yüksek anterior serbestleme tekniği ile ayrılması seksüel fonksiyonların daha erken iyileşmesi ile ilişkilidir. Açık cerrahideki dokunma hissi çok önemlidir. Lateral pelvik fasyada endurasyon palpe edilirse demet eksize edilmelidir. Right angle klemple kibarca demet serbestleştirilmeli, eğer demet prostata fiske ise korunmamalıdır. Radikal prostatektomi sonrası hipotansiyon nedenli akut transfüzyon ihtiyacı doğan hastalarda pelvik hematoma nedeniyle mesane boynu darlığı ve inkontinans gelişmemesi için explore edilmelidir. Radikal prostatektomi sonrası pulmoner tromboemboli mortalitenin major nedenidir. Operasyon esnasında doğru pozisyon vererek alt ekstremitelerine bası uygulanmaması, aralıklı kompresyon cihazları ve erken mobilizasyon bunu önlemede önemlidir. Kanser kontrolünde radikal prostatektomi sırasında seminal veziküllerin alınması gereklidir. Tedavi şansı olan ve yarar sağlayacak kadar yaşayacağı öngörülen hastalarda açık radikal prostatektomi en iyi tedavi seçeneğidir. Geçmiş 10 yılda, robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi artan bir ivmeyle benimsenmiştir. Robotik yaklaşımın en önemli avantajı daha az kan kaybıdır. Diğer komplikasyonlar ve onkolojik başarı açısından açık radikal prostatektomiye üstün değildir.

Kaynaklar

1. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20;100(16):1144-54
2. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002 Sep 12;347(11):781-9.
3. Myers RP, Goellner JR, Cahill DR. Prostate shape, external striated urethral sphincter, and radical prostatectomy: the apical dissection. *J Urol.* 1987;138(3):543–550.
4. Schaeffer EM, Partin AW, Lepor H, Open Radical Prostatectomy, Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Campbell Walsh Wein Urology E-Book, Twelve Edition, 2020, Chapter 155.
5. Jewett HJ, Eggleston JC, Yawn DH. Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures. *J Urol.* 1972;107(6):1034–1040.
6. Davies BJ, Chung SY, Nelson JB. Delayed intraoperative hydration limits blood loss during radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004;64(4):712–716.
7. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840-4.
8. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1860–1864.
9. Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol.* 1998;160(4):1301–1306.
10. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology.* 2004;64(1):148–151.
11. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology.* 2000;55(1):58–61.
12. Walsh PC. Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy. *Urology.* 2001;57(6):1560–1564.
13. Hernandez DJ, Epstein JI, Trock BJ, Tsuzuki T, Carter HB, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy: how often do experienced surgeons have positive surgical margins when there is extraprostatic extension in the region of the neurovascular bundle? *J Urol.* 2005;173(2):446–449.

14. Costello AJ, Brooks M, Cole OJ. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int.* 2004;94(7):1071–1076.
15. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Myers RP, Blute ML. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1328–1332.
16. Nelson CP, Montie JE, McGuire EJ, Wedemeyer G, Wei JT. Intraoperative nerve stimulation with measurement of urethral sphincter pressure changes during radical retropubic prostatectomy: a feasibility study. *J Urol.* 2003;169(6):2225–2228.
17. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA.* 1997;277(18):1445–1451.
18. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843–848.
19. Ong AM, Su LM, Varkarakis I, Inagaki T, Link RE, Bhayani SB, et al. Nerve sparing radical prostatectomy: effects of hemostatic energy sources on the recovery of cavernous nerve function in a canine model. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1318–1322.
20. Masterson TA, Serio AM, Mulhall JP, Vickers AJ, Eastham JA. Modified technique for neurovascular bundle preservation during radical prostatectomy: association between technique and recovery of erectile function. *BJU Int.* 2008;101(10):1217–1222.
21. Horninger W, Strasser H, Bartsch G. Radical retropubic prostatectomy: apical preparation and curtain dissection of the neurovascular bundle. *BJU Int.* 2005;95(6):911–923.
22. Menon M, Kaul S, Bhandari A. Prospective nonrandomized comparison of standard nerve sparing and the “veil of Aphrodite”: analysis of postoperative potency using the international index of erectile function—5 questions. *J Urol.* 2005;173(4):270.
23. Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, et al. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2005;48(6):938–945.
24. Takenaka A, Murakami G, Soga H, Han SH, Arai Y, Fujisawa M. Anatomical analysis of the neurovascular bundle supplying penile cavernous tissue to ensure a reliable nerve graft after radical prostatectomy. *J Urol.* 2004;172(3):1032–1035.
25. Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI. Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *J Urol.* 2005;173(2):450–453.
26. Dasgupta P, Kirby RS. Outcomes of robotic assisted radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2009;16(3):244–248.
27. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695–1702.

28. Parsons JK, Marschke P, Maples P, Walsh PC. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nervesparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2004;64(5):987–990.

29. Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J Urol*. 2000;163(6):1802–1807.

30. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus ondemand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54(4):924–931.

31. Pavlovich CP, Mettee LZ, Su LM, Gainesville FL, Jarow JP, Trock BJ. Nightly sildenafil is unnecessary after minimally-invasive nerve-sparing radical prostatectomy: on-demand sildenafil provides equivalent restoration of erectile function. *J Urol*. 2009;181(4):485–486.

Bölüm 13

Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Murat Zor, Selahattin Bedir

Radikal prostatektomi (RP), lokalize prostat kanserinin tedavisinde ilk seçenek olarak uygulanan cerrahi yaklaşımdır. Her ne kadar tarihsel olarak uygulanan yöntem açık yaklaşım olsa da özellikle son on yılda minimal invaziv tedavilerin popülerlik kazanmasıyla laparoskopik ve robotik yaklaşımlar daha ön plana çıkmışlardır. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde radikal prostatektomilerin %70'inden fazlası robotik cerrahi ile tedavi edilmektedir. Almanya ve İtalya'da, ise radikal prostatektomilerin %25'i laparoskopi ile yapılmaktadır.¹

Genel olarak cerrahiye uygun hastaların yarısından fazlasının laparoskopik yaklaşımla tedavi edildiği bildirilmektedir.² Laparoskopik yaklaşımların açık cerrahiye göre en önemli avantajları arasında; daha az ağrı, daha iyi kozmetik, daha az kanama, daha az transfüzyon oranları ve daha az hastanede kalış süresi sayılabilir.^{2,3}

Laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) kompleks bir prosedürdür ve tarihsel olarak bakıldığında çeşitli tekniklerin tarif edildiği ve bunların çokça modifikasyonlarının gerçekleştiği görülmektedir. Öyle ki, ilk olarak 1995 yılında Schüssler ve arkadaşları, LRP uygulanan ilk hasta serisini yayınlamış ancak teknik olarak zorlayıcı olduğu ve açık prostatektomiye göre bir avantaj sağlamadığı sonucuna varmışlardır.⁴ Daha sonra 1997 yılında pelvik taban rekonstrüksiyonundaki laparoskopik deneyimi sayesinde Gaston tekrar LRP yapmaya başladı.⁵ Takip eden yıllarda çokça teknik tanımlandı ve popülaritesi robotik yardımcı cerrahi çağına kadar artarak devam etti. 2002'de Almanya ve İsviçre'de yapılan bir araştırmada kliniklerin %15'inin LRP uyguladığı bildirilmiştir.⁶ Robotik yardımcı radikal prostatektomi (RALP) son on yılda prostat kanser cerrahisinin merkezine yerleşmiş olmasına rağmen, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da tüm prostatektomilerin yaklaşık %25'i laparoskopik, %35'i robot yardımcı ve halen %40'ı açık teknikle yapılmaktadır.^{7,8} Özellikle 3D teknolojileri, daha ergonomik teknolojiler gibi teknolojik gelişmeler prosedürün ergonomik zorluklarını önemli ölçüde azaltmıştır. Onkolojik ve fonksiyonel olarak hiç bir çalışmanın laparoskopik cerrahinin dezavantajını göstermemiş olması da halen LRP'nin prostat kanser cerrahisinde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.⁹

Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar ve Cerrahi Teknik:

LRP'nin esas uygulandığı hasta grubunu lokalize prostat karsinomlu ve 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olan erkekler oluşturmaktadır.⁹ Daha önce prostat veya batin cerrahisi geçiren hastalar, pelvik ışınlama hikayesi cerrahinin karmaşıklığını artırmakta olup bu tür hastalara yeterli cerrahi deneyim sonrası operasyon düşünülmelidir. Diğer taraftan abdominal enfeksiyonlar, jeneralize peritonit, barsak obstrüksiyonu ve düzeltilmemiş koagülopatiler ise LRP'nin mutlak kontrendikasyonlarını oluşturur.

Prostat kemik pelvisin derinindeki yerleşim yeri ile prostat kanseri cerrahisinin en önemli teknik zorluğunu oluşturur. Cerrahi alana transperitoneal veya ekstraperitoneal yoldan yaklaşılabılır ve bez apekten tabana doğru (ascending/retrograd teknik) veya ters yönde (descending/antegrad teknik) diseke edilebilir. Cerrahinin zorlayıcı olması, yukarıda da belirtildiği gibi, yıllar içerisinde farklı tekniklerin ve bu tekniklerin modifikasyonlarının yapılmasına neden olmuştur. Her yaklaşımın kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır ve her cerrah deneyimine göre uygun yöntemi seçmelidir.

Transperitoneal vs Retroperitoneal:

Geliştirilen ilk teknik, yeterli çalışma alanı sağlamak ve seminal veziküllere erişmenin daha kolay olduğu transperitoneal yaklaşımdır.¹⁰ Fransa’da geliştirilen bu teknikte tipik olarak, 5 trokar bir fan şeklinde yerleştirilmektedir. Retzius boşluğu transperitoneal olarak medial umbilikalli gamanlar arası ters U şeklinde bir periton kesisi ile oluşturulur. Mesane boynu ayrılarak vazın ampullasına ve seminal veziküllere erişim sağlanır. Ekstraperitoneal yaklaşımda ise Retzius boşluğuna hızlı erişim sağlanır ve peritoneal alanla ilişkili bir işlem yapılmadığından, barsak komplikasyonları en aza indirilir. Ekstraperitoneal yöntem, açık RRP’ye çok benzerdir. Bununla birlikte, laparoskopi sırasında pelvik ve prostat anatomisi büyütülerek önemli yapıların diseksiyonunu çok daha hassas hale getirilir. Aşırı Trendelenburg pozisyonuna ihtiyaç duyulmaz bu da anestezi ve kardiyovasküler komplikasyonların da az olmasına yardımcı olur. Sınırlı retroperitoneal alanda oluşturulan CO2 insuflasyonu ve basıncı venöz tamponada ve dolayısıyla daha az kanamaya neden olabilir. Diğer taraftan temel dezavantajı ise kısıtlı çalışma alanıdır. Literatüre baktığımızda transperitoneal ve ekstraperitoneal yaklaşımları karşılaştıran çalışmalarda ikisi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^{11,12} Ekstraperitoneal yaklaşım, trokar giriş yeri ile ameliyat alanı arasındaki mesafeyi kısaltabileceğinden obez hastalarda ve zaman alıcı adezyolizisi önleyen ve bağırsak yaralanması riskini en aza indiren daha önce abdominal cerrahi geçirmiş hastalarda tercih edilebilir.¹³

Descending vs ascending:

Geleneksel retropubik radikal prostatektomi (RRP), ilk olarak üretranın ayrılmasını ve daha sonra sefalad bir tarzda rektumla ara planların diseksiyonunu, daha sonra seminal vezikül ve vas deferenslerin ayrılmasını ve son olarak da mesane boynunun transeksiyonunu içerecek şekilde aşağıdan yukarıya (ascending) tarzda yapılmaktadır. Laparoskopik cerrahi teknik ilk tanımlandığında yukarıdan aşağıya doğru (descending) yani önce seminal vezikül ve vazların diseksiyonu ile başlayan ve aşağı doğru rektal diseksiyon ve en son üretranın transeksiyonunu içeren bir tarzda yapılmaktaydı.^{10,14} Açık tekniğe benzerliği korumak için bazı cerrahlar diseksiyonu açık teknikte olduğu gibi asendan yaklaşımla (Heilbronn Tekniği) yapmaktadırlar.¹⁵

Nerve Sparing vs Non Nerve Sparing:

Prostatın posterolateral yüzünde yer alan kavernoza sinirlerin korunması potensin sürdürülmesi için çok önemlidir.¹⁶ Büyük hacimli ve yüksek grade’li tümörlerde sinir

koruyucu yaklaşım doğru olmasa da laparoskopik yaklaşımla özellikle görüntüde elde edilen büyütmenin de yardımıyla uygun hastalarda sinir koruyucu cerrahi yapılabilir.¹⁷ Nörovasküler demetlerin diseksiyonu sırasında dikkat edilmesi gereken önemli nokta, termal enerji kullanımından mümkün oldukça kaçınılmasıdır.

Laparoskopik Radikal Prostatektomi Sonuçları:

RP sonrası 5 ana hedef vardır: düşük komplikasyon oranı, negatif cerrahi sınır, kontinansın ve potensin korunması ve kanser kontrolü.¹⁸

İntra ve Perioperatif Komplikasyonlar:

LRP'nin komplikasyonları, çoğunlukla öğrenme eğrisi sırasında ortaya çıktıklarından, çoğunlukla cerrahın deneyimi ile ilgilidir. Hoznek ve arkadaşları, ilk 40 vakada %22,5'lik bir komplikasyon oranı bildirmişti; ancak, sonraki 94 prostatektomide bu oran önemli ölçüde düşmüştür (%3,2).¹⁹ Yüz vakadan daha fazla hastayı içeren serilerde bildirilen genel komplikasyon oranı %8 ile %25 arasında değişmektedir. En yaygın komplikasyonlar barsak, mesane ve üreter yaralanmalarıdır, bunu idrar ekstrevasyonu, kanama, lenfore ve port yeri fitikleri takip eder.¹⁵

Laparoskopik yaklaşımların en önemli avantajı minimal invaziv olmaları ve dolayısıyla daha az kan kayıpları ile transfüzyon oranlarıdır. Özellikle RRP serilerinde 500-1000 mL arası ve hatta daha fazla kan kayıpları bildirilmiştir. Laparoskopisi sırasında, dorsal venöz kompleksin mükemmel görüntülenmesi ve batin içi CO2 basıncının oluşturduğu tamponad etkisi kan kaybını en aza indirmektedir. Yine de serilerde transfüzyon gerekliliği %1,6 ile %31 arasında değişmektedir.²⁰

Laparoskopik cerrahilerin bir diğer önemli komplikasyonu ise özellikle öğrenme eğrisinin başlarında gözlenen açık cerrahiye geçiş ihtimalidir. Bu oran günümüzde düşük (%0 ile %5) olmakla beraber öğrenme eğrilerinde daha yüksek oranlar görülebilir. Mevcut literatürler değerlendirildiğinde intraoperatif komplikasyonların yaklaşık %1-6.1 arasında değiştiği söylenebilir.^{20,21} Bu komplikasyonlar ve sıklıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. İntra ve perioperatif komplikasyonlar.²¹

<i>İntra ve perioperatif komplikasyonlar</i>	<i>%</i>
Rektal yaralanma	%1-2,4
İleal veya sigmoid yaralanma	%0,8-1,9
Epigastrik damar yaralanması	%0-0,5
Mesane yaralanması	%0-1,6
Üreteral yaralanma	%0-0,7
Eksternal iliak ven yaralanması	%0-0,8
Anastomoz kaçağı	%10,3
Hemorajik komplikasyonlar	%2,8
İdrar retansiyonu	%2,35
İleus	%1,4
Diğerleri (anastomoz darlığı, flebit/emboli/tromboz, idrar yolu enfeksiyonları, nörolojik komplikasyonlar, fistüller, trokar yeri hernisi vb)	<%1

Kontinans:

İnkontinans, RP sonrası belki de en önemli komplikasyonlardan birisidir. LRP sonrası kontinans robotik yardımcı cerrahi ile benzer şekilde erken dönemde sağlanıyor görüne de bir yıllık takipte kontinans hastaların sayısı açık radikal prostatektomi sonrası ile karşılaştırılabilir seviyede bulunmuştur. Hastalardaki inkontinansın şiddeti de iki işlem arasında benzer görünmektedir.²¹

Semptomların subjektifliği, çalışmalarda kontinansın tanımlanmasındaki değişkenlik ve değerlendirmek için kullanılan valide edilmemiş farklı testlerin kullanılması literatürdeki verilerin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. RP sonrası üriner kontinans oranına ilişkin yayınlanmış raporlar %31-92 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir ve cerrahın deneyimine, cerrahi tekniğe (sinir koruyucu, mesane boynu rekonstrüksiyonu), hastanın yaşına ve belki de en önemlisi yukarıda belirtildiği gibi kullanılan değerlendirmeye göre değişmektedir.²¹ Valide edilmiş bir anket kullanılarak yapılan güncel bir değerlendirmede, Salomon ve arkadaşları, ameliyattan 1 ve 12 ay sonra sırasıyla %45 ve %90 tam diurnal kontinans oranları bildirmişlerdir.²² Benzer şekilde, Guillonnet ve arkadaşlarının çalışmasında da LRP'den bir yıl sonra hastaların %86'sının pedsiz olduğu belirtilmiştir.²³

RP sonrası üriner kontinansın erken dönemde sağlanması için temel konsept, pelviste normal anatomik ve fonksiyonel yapıları mümkün olduğunca korunması esasına dayanır. Bu kavram temelinde, üç adımdan bahsedilebilir 1) anatomik ve fonksiyonel yapıların korunması 2) yeniden yapılandırılması; ve 3) pelvisteki anatomik yapıların güçlendirilmesi.²⁴ Tablo 2'de cerrahi teknik ve bu tekniğin potansiyel faydaları özetlenmiştir.

Tablo 2. Üriner kontinansın iyileştirilmesi için geliştirilen teknikler.²⁴

Cerrahi Teknik	Amaç
Mesane boynu koruması	• Detrusor liflerinin üç tabakasını (içteki longitudinal, ortadaki sirküler ve dıştaki longitudinal tabakalar) ve internal sfinkteri korumak
Sinir koruması	• Rabdosfinkter fonksiyonunu iyileştirmek ve sürdürmek için pudendal sinirin intrapelvik dalını korumak • Mesane, prostat ve üretra çevresindeki sinirleri korumak
Puboprostatik ligamanın korunması	• Sabitleyici mekanizmaların korunması
Endopelvik fasyanın korunması	• Sabitleyici mekanizmaların korunması
Üretral uzunluğun korunması	• Sadece çizgili sfinkterin değil, aynı zamanda membranöz üretranın intraprostatik kısmının da korunmasını maksimize etmek
Retzius koruyucu prostatektomi	• Periprostatik sinir ağının korunmasını en üst düzeye çıkarmak
Posterior rekonstrüksiyon	• Üretrosfinkterik kompleksi doğal pozisyonunda sabitlemek ve vezikoüretral anastomoz tamamlanmadan önce kaudal retraksiyondan kaçınmak • Anastomoz üzerindeki gerilimi azaltmak • Anastomoz kaçağını azaltmak • Ek bir güç katmanı oluşturmak
Anterior rekonstrüksiyon	• Venöz kanamayı kontrol etmeye yardımcı olmak • Apeks diseksiyonu sırasında üretral uzunluğu artırmak • Üretrayı ve çizgiliyi kasları anatomik pozisyonunda stabilize etmek

Seksüel fonksiyon:

RP sonrası erektil fonksiyon düşüşü majör bir postoperatif komplikasyondur ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi olabilir. LRP sonrası cinsel işlevin yayınlanmış serilerden karşılaştırılması, değerlendirilen serilerin temel özellikler ve cinsel davranışlar açısından heterojenliği, ereksiyonun tanımı (ilaçlı veya ilaçsız), doğrulanmamış anketlerin sıklıkla kullanımı, cerrahi tekniklerdeki farklılıklar nedeniyle zordur. Ancak genel olarak bakıldığında, yüksek hacimli merkezlerde 12 aylık potens oranları %53 ile %67 arasında değişmektedir.¹⁵

1983'te Walsh ve arkadaşları, ilk olarak penisin otonomik innervasyonunun anatomisini tanımlamış ve bunun RRP sırasında korunmasını önermiştir.¹⁶ Prostat anatomisine artan aşinalık ve cerrahi tecrübe artışı, LRP'de sinir koruyucu yaklaşımların geliştirilmesini sağlamıştır.¹⁵ Sinir koruyucu LRP antegrad veya retrograd bir yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Teknik detaylar her teknikte farklılık gösterse de, amaç her zaman doğru cerrahi planların bulunması ve mümkün mertebede sinir demetlerinin bulunduğu bölgelerde enerji kaynaklarının kullanımından kaçınılmasıdır. Buna rağmen günümüzde postprostatektomik erektil disfonksiyonun sadece nöral hasardan kaynaklanmadığı vasküler problemlerin de patofizyolojide etkili olduğu düşünülmektedir.¹⁵ Postoperatif erektil disfonksiyon (ED) için risk faktörleri arasında sinir koruyucu olmayan cerrahi, cerrahın öğrenme eğrisi, hastanın yaşı, başlangıçtaki cinsel işlev, diyabet, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi çeşitli faktörler yer almaktadır.²⁵

Çeşitli çalışmalarda farklı teknikler, risk derecelendirmeleri, değerlendirmede farklı ölçütler kullanılsa da cerrahi sonrası ED'de bir zirve olmakta ve zamanla bu erektil kapasitede iyileşme olmaktadır. Bu iyileşmenin bir yıldan sonra da gözlenebildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Lee ve arkadaşları, 12. ayda erektil disfonksiyon yaşayan hastalarda 24, 36 ve 48. ayda erektil fonksiyonun düzelme olasılığının %22, 32 ve 40 olduğunu rapor etmişlerdir.²⁶ Benzer şekilde, Mandel ve arkadaşları, 24 ayda %31 ve 36 ayda %37 iyileşme oranları bildirmişlerdir.²⁷ Genel olarak bakıldığında, tüm teknik ve teknolojik ilerlemelere rağmen, prostat kanseri ameliyatından sonra potensi geri kazanma olasılığı maalesef son on yılda belirgin olarak iyileşmemiştir.²⁸

Onkolojik Sonuçlar:

RP'nin birincil amacı, prostat kanserinin cerrahi tedavisidir. Bu açıdan bakıldığında, cerrahi sonrası onkolojik sonuçları etkileyen en önemli prognostik faktörler şunları içerir: preop-postop PSA, klinik ve patolojik evreler, cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu tutulumu.²⁹

Bunlar içerisinde cerrahi sınır pozitifliği, cerrahi sonrası nüksü tahmin etme açısından en önemli belirteçlerden biridir ve onkolojik sonuçların değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında da kullanılan bir parametredir. Genel olarak tümör hücrelerinin çıkarılan prostat numunesindeki boyalı sınırlara temasını tanımlar ve bu durum cerrahi sınır pozitifliği olarak kabul edilir. Organa sınırlı hastalıkta, patolojik grade, PSA veya DNA ploidisinden bağımsız olarak rekürrens önemli bir prediktördür. LRP sonrası uzun dönem sağ kalım sonuçları yeterli olmamakla beraber çeşitli çalışmalar cerrahi sınır pozitifliğinin hasta prognozu üzerinde etkisini göstermiştir.^{20,21,30} Yine birçok çalışma kanser kontrolü açısından açık cerrahi ile benzer sonuçlar elde edildiğini de ortaya koymuştur.²¹ Uygulanan cerrahi

teknikle bağlantılı olarak cerrahi sınır pozitifliğinin görüldüğü bölgenin değiştiği bildirilmiştir. Öyle ki, RRP’de apeks, perineal radikal prostatektomide mesane boynu, LRP’de prostatın posterolateral bölgeleri (nörovasküler demetleri ve prostat pediküllerini içeren bölge) daha sıklıkla cerrahi sınır pozitifliği görülen bölgelerdir.²¹

Yakın tarihli bir meta-analize göre, LRP’den sonra pozitif cerrahi sınırların genel oranı %10 ile %34 arasında değişmektedir.³¹ Karşılaştırmalı ve kümülatif çalışmalarda laparoskopik, robotik yardımcı ve açık radikal prostatektomi için benzer pozitif cerrahi sınır oranları bildirilmiştir. Bu üç yöntemdeki pozitif cerrahi sınır oranlarına bakıldığında RRP’den sonra %11 ile %37, LRP’den sonra %11–30 ve RALP’den sonra %9.6–26 arasında değiştiği gözlenmektedir.³²

Çoğu prostat kanserinin yavaş ilerleyen doğası nedeniyle, hastalıksız sağkalımı belirlemek için uzun süreli takip gereklidir. LRP’nin düzenli olarak 1998’den beri yapıldığı göz önüne alındığında literatürde uzun süreli takip sonuçlarının yetersiz olduğu kolaylıkla tahmin edilebilir. LRP’den 24, 60 ve 120 ay sonra, Hruza ve arkadaşları, sırasıyla %92.9, %78.2 ve %70.6’lık genel biyokimyasal nüksüz sağkalım oranları bildirdi. Biyokimyasal nüks (BCR) için medyan süre 37,0 (IQR: 23,5–59,3) ay olarak bildirildi.³² Genel olarak literatüre bakıldığında 3 yılda %83 ile %94,5 arasında biyokimyasal nüksüzlük oranları ile açık radikal prostatektomi ile benzer onkolojik sonuçlara sahip olduğu söylenebilir.^{20,21} LRP yapılan geniş serilerde pozitif cerrahi sınır oranları Tablo 3’de ve PSA rekürrensiz sağkalım oranları Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 3. LRP yapılan geniş serilerde pozitif cerrahi sınır oranları.²⁹

Yazar	Sayı (n)	Yaklaşım	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b
Guillonneau ve ark.	1000	Transperitoneal	6.9	18		30	32
Rassweiler ve ark.	500	Transperitoneal	2.1	9.9		25.2	42
Stolzenburg ve ark.	700	Ekstraperitoneal	2.2	14.8	13.1	24.5	50.6
Ruiz ve ark.	165	Transperitoneal	4.5	14.8		36.4	54.5
	165	Ekstraperitoneal	4.8	20.6		42.3	50
Rozetve ark.	600	Ekstraperitoneal	6.7	14.9	16.5	26.9	22.6

Tablo 4. LRP yapılan geniş serilerde PSA rekürrensiz sağkalım.³²

Yazar	pT2				pT3-pT4			
	3 yıl	5 yıl	8 yıl	10 yıl	3 yıl	5 yıl	8 yıl	10 yıl
Salomon ve ark.	%90.4							
Guillonneau ve ark.	%90.4				%77.7			
Secin ve ark.		%81				%53		
Goeman ve ark.		%89.7				%58.6		
Rassweiler ve ark.	%94.1	%88.3		%82.9	%80.0	%64.9		%53

Maliyet (LRP vsRRP):

Minimal invaziv bir cerrahi olmasına rağmen, LRP’de hem ameliyat süreleri uzundur hem de kullanılan tek kullanımlık ameliyathane malzemeleri nedeniyle daha maliyetli olduğu düşünülmektedir. Amerika menşeli çeşitli çalışmalarda bu araştırmalar yapılmış olup bunlardan birinde, Lotan ve arkadaşları, robotik yardımcı cerrahinin (RALP) de dahil olduğu bir maliyet analizi yapmışlardır. Buna göre RRP’nin LRP ve RALP’e göre sırasıyla 487 ABD\$ ve 1726 ABD\$’lık bir maliyet avantajı bulunmuştur.³⁴

Sonuç:

LRP gerçekten zorlu bir prosedürdür ve zorlu bir öğrenme eğrisine sahiptir. Tüm bunlar, robotik cerrahi çağında dünyada bir çok ülkede RALP’yle olan yarışı da kaybetmesiyle sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, LRP’nin güvenli olduğu bir çok literatür verisi ile kanıtlanmıştır ve en azından RRP’ye benzer fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar sağlar.³⁵ LRP günümüzde halen sunduğu özellikle minimal invazif özellikler ve robota karşı maliyet avantajları ile dünya çapında birçok üro-onkolojik merkezde rutin olarak uygulanmaktadır. Yıllar içinde çeşitli teknikler tanımlanmış ve komplikasyon riskini azaltmak ve mümkün olan en iyi onkolojik ve fonksiyonel sonuçları elde etmek için çeşitli teknik modifikasyonlar tanımlanmıştır. Dahası teknolojik gelişmeler ve yakın zamanda tanıtılan 3D video sistemleri ve prosedürün ergonomisiyle ilgili gelecekteki iyileştirmeler de LRP’nin global rolüne etki edecektir.

Kaynaklar:

1. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E et al. Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *EurUrol* 1999;36:14–20.
2. Hyldgård VB, Laursen KR, Poulsen J, Sogaard R. Robot-assisted surgery in a broader healthcare perspective: a difference-in-difference-based cost analysis of a national prostatectomy cohort. *BMJ Open* 2017;7:e015580.
3. Roumeguere T, Bollens R, VandenBossche M et al. Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol* 2003;20:360–6.
4. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854–7.
5. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Su LM. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy—critical analysis of the results. *EurUrol* 2006;49:612–24.
6. Vögel TA, Burchardt M, Fornara P et al. Laparoscopic Working Group of the German Urological Association. Current laparoscopic practice patterns in urology: results of a survey among urologists in Germany and Switzerland. *EurUrol* 2002;42:441–446.
7. Louie J, Johns MW, Handmer MM, Calopedos RJ et al. The Australian laparoscopic non robotic radical prostatectomy experience – analysis of 2943 cases (USANZ supplement). *BJU Int* 2016;118 (Suppl 3):43–48.
8. Sandhu GS, Nepple KG, Tanagho YS, and Andriole GL. Laparoscopic prostatectomy for prostate cancer: continued role in urology. *SurgOncolClin N Am* 2013;22:125–141.
9. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *EurUrol* 2014;65(1):124–137.
10. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *Prostate*. 1999;39:71–5.
11. Brown JA, Rodin D, Lee B, Dahl DM. Transperitoneal versus extraperitoneal approach to laparoscopic radical prostatectomy: an assessment of 156 cases. *Urology*. 2005;65(2):320–4.
12. Cathelineau X, Cahill D, Widmer H, et al. Transperitoneal or extraperitoneal approach for laparoscopic radical prostatectomy: a false debate over a real challenge. *J Urol*. 2004;171(2 Pt 1):714–6.
13. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Su LM. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy—critical analysis of the results. *Eur Urol*. 2006;49(4):612–24.
14. Rhee HK, Triaca V, Sorcini A, Tuerk IA. Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: descending technique. *J Endourol*. 2004;18:601–4.

15. Brasseti A, Bollens R. Laparoscopic radical prostatectomy in 2018: 20 years of worldwide experiences, experimentations, researches and refinements. *Minerva Chir.* 2019;74(1):37-53.
16. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983;4:473–85.
17. Su LM, Link RE, Bhayani SB, Sullivan W, Pavlovich CP. Nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: replicating the open surgical technique. *Urology.* 2004;64:123–7.
18. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *EurUrol* 2011;59:702–7.
19. Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Antiphon P, Saint F, Cicco A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. The Créteil experience. *EurUrol* 2001;40:38–45.
20. Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G. Laparoscopic radical prostatectomy: a review. *IntBraz J Urol.* 2009;35(2):125-37; discussion 137-9.
21. Pierluigi Bove and Valerio Iacovelli (2011). *Laparoscopic Radical Prostatectomy, Laparoscopy – An Interdisciplinary Approach*, Dr. Ivo Meinhold-Heerlein (Ed.), ISBN: 978-953-307-299-9, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/laparoscopy-an-interdisciplinary-approach/laparoscopic-radicalprostatectomy>
22. Salomon L, Anastasiadis AG, Katz R, et al. Urinary continence and erectile function: a prospective evaluation of functional results after radical laparoscopic prostatectomy. *EurUrol* 2002;42:338–43.
23. Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the lessons learned. *J Endourol.* 2001;15(4):441-5-8.
24. Zattoni F, Artibani W, Patel V, et al. Technical innovations to optimize continence recovery after robotic assisted radical prostatectomy. *Minerva UrolNefrol.* 2019;71(4):324-338.
25. Lepor H. Radical prostatectomy: status and opportunities for improving outcomes. *Cancer Invest.* 2004;22(3):435-44.
26. Lee JK, Assel M, Thong AE, et al. Unexpected Long-term Improvements in Urinary and Erectile Function in a Large Cohort of Men with Self-reported Outcomes Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2015;68(5):899-905.
27. Mandel P, Preisser F, Graefen M, et al. High Chance of Late Recovery of Urinary and Erectile Function Beyond 12 Months After Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2017;71(6):848-850.
28. Capogrosso P, Vertosick EA, Benfante NE, et al. Are We Improving Erectile Function Recovery After Radical Prostatectomy? Analysis of Patients Treated over the Last Decade. *Eur Urol.* 2019;75(2):221-228.
29. Lipke M, Sundaram CP. Laparoscopic radical prostatectomy. *J Minim Access Surg.* 2005;1(4):196-201.

30. Humphreys MR, Gettman MT, Chow GK, Zincke H, Blute ML. Minimally invasive radical prostatectomy. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(9):1169-80.

31. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *EurUrol* 2012;62:382–404.

32. Rassweiler, J., Pini, G., Fiedler, M., Goezen, A.S. and Teber, D. (2019). Laparoscopic Radical Prostatectomy. In *Smith's Textbook of Endourology* (eds A.D. Smith, G.M. Preminger, L.R. Kavoussi, G.H. Badlani and A.R. Rastinehad).

33. Hruza M, Bermejo JL, Flinspach B, Schulze M, Teber D, Rumpelt HJ, et al. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;111:271–80.

34. Berguer R. Ergonomics and laparoscopic surgery. *Laparosc Today* 2005;4:8–11.

35. Rassweiler J. Laparoscopic radical prostatectomy is also oncologically safe and effective. *BJU Int* 2013;112:158.

Bölüm 14

Robotik Radikal Prostatektomi

Yaşar Özgök, Bahadır Topuz, Çetin Kocabıyık

Giriş

Son yıllarda üroloji alanında çok önemli teknolojik gelişmeler gerçekleşmiştir. Bu gelişmeler arasında robotik cerrahi özellikle ön plana çıkmaktadır. Robotik cerrahinin açık cerrahiye göre çeşitli avantajları vardır. Bu avantajlar şu şekilde sıralanabilir: robotik cerrahide batının büyük bir kesi ile açılmaması ve bağırsakların dışarı alınmayıp batın içindeyken çalışılmasıyla daha az (farkedilmeyen/insensible) sıvı kaybı olur,daha az kesi ve daha az manüplasyon sayesinde postoperatif dönemde analjezi ihtiyacı azalır,operasyonda oluşturulan pnömoperitonyum venöz kanamalar için tampon etkisi yaparak hemostazı artırır.

Robotun 3 boyutlu görüntü imkanı sağlamasıyla birlikte cerrahi alan görüntüsünün 10 kata kadar büyütülebilmesi, uzun süren operasyonlarda robotik konsolun cerrah için kullanım kolaylığı sağlaması, ergonomik oluşu ve her yöne hareket edebilen robot kollarının 540 dereceye kadar rotasyon yapabilmesi sayesinde artık robotik cerrahi klasik laparoskopiyeye üstünlük sağlanmıştır.

Ameliyat Salonu Hazırlığı

Hasta pozisyonu verilmeden önce ürolog ve anesteziistin uygulanacak cerrahinin güvenliği konusunda fikir alışverişinde bulunması gerekir. Ayrıca, ürolog ve robot teknisyeninin robotun güvenli bir şekilde yerleştirilmesi için cihazın teknik bilgilerini bilmesi gereklidir. Hasta supin pozisyonunda uyutulduktan sonra zarar görmemesi için dikkat edilmesi gereken çeşitli önemli noktalar vardır.

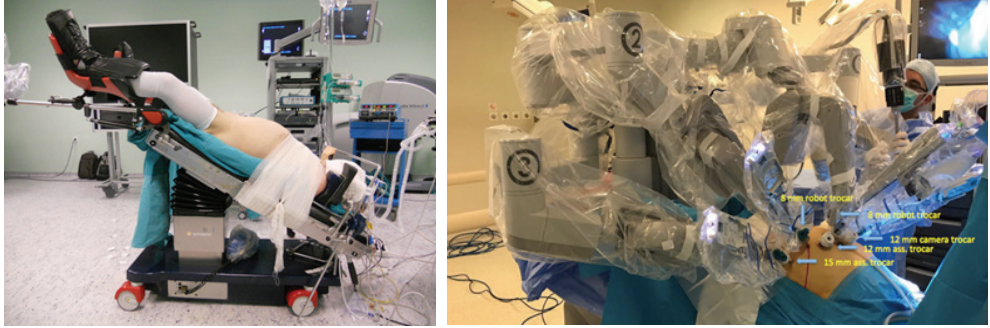
Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- Brakiyal pleksusu korumak için yumuşak omuz destekleri kullanmalıdır.
- Bacaklar alçak litotomi pozisyonuna alınarak femoral sinirin hiperekstansiyon hasarından kaçınılır.
- Ameliyat sırasında ve sonrası dönemde antiembolik uzun varis çoraplarının kullanılması önerilir.

Bütün bu önemli basamaklar kontrol edildikten sonra robot hasta steril bir şekilde örtülür, sondası takılır ve robot hastanın bacakları arasına yerleştirilir (Docking işlemi).

Robotik Radikal Prostatektomi (RRP)'de Port Yerleştirme: Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi ameliyatında toplam 5 trokar kullanılmaktadır. Bu trokarlardan 4'ü robot kolları için kullanılan trokarlar olup, beşincisi ise asistan koludur. Robotun 1,2 ve 3 numaralı kolları için 8 mm'lik trokar, kamera kolu için 12 mm'lik trokar yerleştirilmektedir.

Robotik Radikal Prostatektomi (RRP) prosedürü port yerleşim yerleri kolay ve tekrarlanabilir olması gerekir.^{1,2} Hasta litotomide ve dik Trendelenburg pozisyonundayken Veress iğnesi ile pnömoperitoneum oluşturulur. Bu belirlendikten sonra, dördüncü kol hastanın sağ tarafında ve asistan portu solda olacak şekilde beş veya altı portlu robotik bir yaklaşım kullanılabilir (Şekil 1). Asistan portu, hastanın sol tarafına yerleştirilir.



Şekil 1: Robotik radikal prostatektomide port hasta pozisyonu

Robotik radikal prostatektomide bağlantı noktası yerleşimi genelde dört adet trokar içerisine yerleştirilen robotik cerrahi kollar sayesinde sağlanır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

- 12 mm bağlantı noktası – Kamera
- 8 mm bağlantı noktaları – 4. kol, sağ Kol ve Sol robotik kol
- 12 mm bağlantı noktası
- 5 mm bağlantı noktası (isteğe bağlı)

Umblikusun 2 cm kadar superiorundan 12 mm'lik kamera trokarının yalnızca dış kısmı cilt ve cilt altı insizyonu ile horizontal olarak kesilir. Çamaşır klempleri ile cilt yukarı doğru kaldırılır. Veress iğnesi ile dik açılışekilde sırasıyla fasya ve periton geçilerek abdominal boşluğa girilir. Veress iğnesinden serum fizyolojik verilir. Serbest olarak abdominal boşluğa gidişi izlendikten sonra CO2 insüflatörü ile 18 mmHg basınç ayarlanarak insüflasyona başlanır. Batın içi basıncın 18 mmHg'aulaşması beklenir. Daha sonra Veressiğnesiçekilir ve bu alandan 12 mm'lik trokar dikkatli şekilde abdominal boşluğa yerleştirilir. Trokarın iç kısmı çıkartıldıktan sonra 0° robotik kamera ile girilir. Kamera portu yerleştirildikten sonra diğer portlar sırasıyla yerleştirilir. Steril bir kalem ile batında umblikusun 4 parmak sağ tarafına horizontal bir çizgi (1. çizgi) ve bunun da yine 4 parmak lateraline horizontal bir çizgi daha çizilir (2. çizgi). Prograsp Forceps gibi bir robotik enstrüman alınarak bunun ucu symphysis pubis ya da hastanın perinesi hizasına getirilir, Arka kısmının başlangıç yerinden 4 parmak boşluk bırakılarak batın cildine çizdiğimiz 1. çizginin üzerindeki kesiştiği yere bir işaret konulur (Şekil 2). Bu noktadan 1 numaralı robotik kolun bağlanacağı 8 mm'lik robotik trokar yerleştirilir. Bu noktanın 2 parmak kadar altına 2.çizginin üzerine 3 numaralı robotik kolun bağlanacağı 8 mm'lik trokar yerleştirilir. Bu nokta spina iliaka anteriorun 2-4 cm superioruna denk gelmektedir.



Şekil 2: Robotik radikal prostatektomide port yerleştirme işlemi

Bu nedenle de portlar parabolik bir eğri oluşturularak yerleştirilir. 2 Numaralı robotik kol umblikusun sol tarafına yerleştirilir. Mesafe kamera portuna 6 parmak uzaklıkta olmalıdır. 2 Numaralı robot kolu pubik kemiğin arka başlangıç yerinde 4 parmak boşluk bırakılarak yerleştirilir ve 8 mm'lik port konur. Asistanın eli ile 2 numaralı robotik kol ve kamera portu arasındaki hareket serbestisini sağlamak gerekir. Asistan portu Kamera portu ile sol 8mm'lik trokarın arasındaki çizginin 1-2mm üzerine yerleştirilir. Port yerleşiminde önemli olan kollararası çarpışmanın önlenmesi, aletlerin çalışma alanında gerekli mesafelere ulaşması olmalıdır. Daha sonra da bipolar, monopolar koter kabloları ve aspiratör ucu yerleştirilir (Şekil 3).

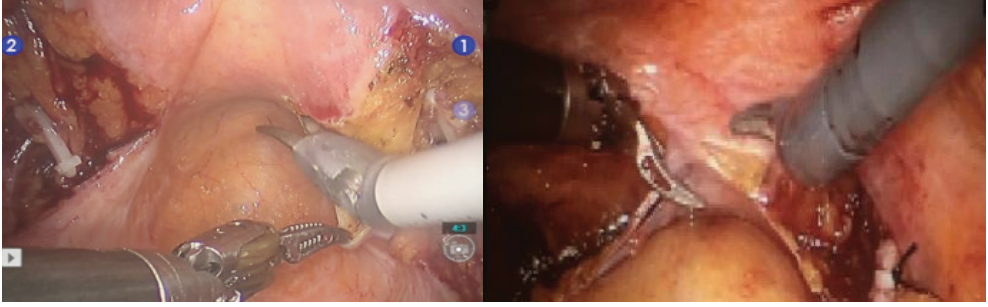


Şekil 3: Robotik radikal prostatektomide port yerleşim yerleri

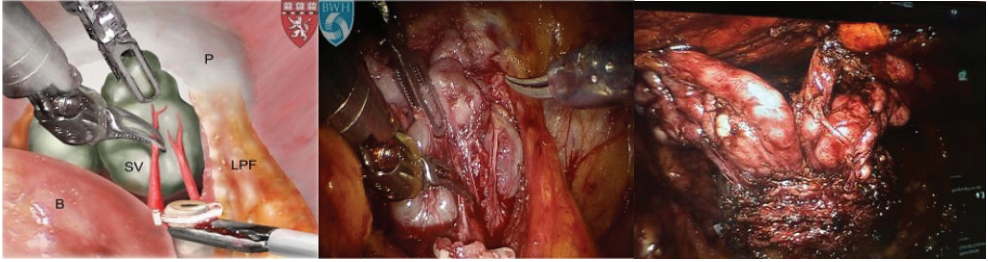
Robotik portlar birbirinden dört parmak genişliğinde, yardımcı port ise kamera portundan üç parmak genişliğinde uzaklık ölçümü yapılarak yerleştirilir. Robotik portlar da umblikusun biraz altına paralel bir düzleme yerleştirilmiştir. 5 mm'lik bir yardımcı bağlantı noktası isteğe bağlıdır ve ek yardımın gerekli olduğu daha zor durumlar için kullanılabilir. Bu bağlantı noktası yerleşimi, robotun optimum kullanımını kolaylaştırır ve dış robotik kol çakışmasını en aza indirmek için yeterli bir yapılandırma değildir.

Seminal Veziküller ve Vas Deferens Diseksiyonu

RRP'de seminal veziküllerin diseksiyonu için vasdeferens ve seminal veziküller retrovezik alanda antegradolarak diseke edilir.³ Rektum ile mesane posterioru arasından vas deferensler üzerindeki periton horizontal olarak insize edilir (Şekil 4). Önce vas deferensler bulunarak diseke edilip kesilirler. Vaz deferenslerin lateralinde de seminal veziküller bulunup, etraf dokudan künt ve keskin diseksiyon ile ayrılırlar ve ortaya konulurlar (Şekil 5).



Şekil 4: Seminal vezikül diseksiyonu için periton insizyonu



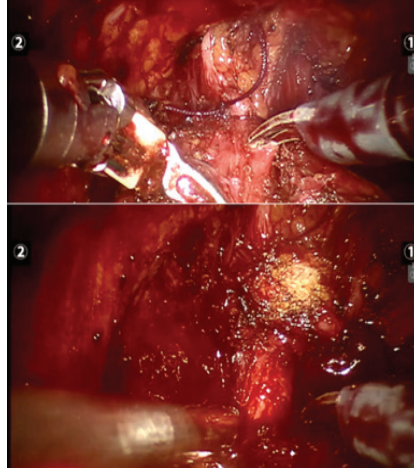
Şekil 5: Seminal vezikül diseksiyonu

Prostatın Posteriorından Diseksiyonu

Seminal veziküllerin tabanından ilerlenir ve Denonvillier fasyası üzerinde yaklaşık 2cm uzunlukta horizontal bir insizyon yapılır yağlı doku görünür hale gelince rektum ile Denonvillier fasyası arasında distale doğru ilerlenir. Bu sayede prostatın posterior yüzü serbestleştirilir. Perirektal yağ dokusunun izlenmesi doğru diseksiyon açısından önemlidir.

Retzius Alanına Girilmesi

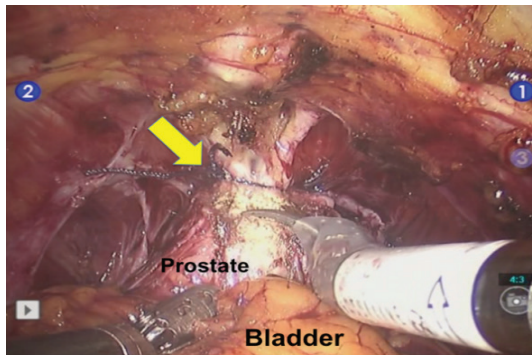
Seminal veziküllerin diseksiyonundan sonra sıradaki aşama Retzius alanına girilmesidir. Her iki media lumbliyal ligamanın hemen lateralinden aşağıya doğru periton insize edilir. Her iki yandaki bu insizyonlar mümkün olduğunca umbilikusa doğru orta hatta birleştirilerek urakus kesilir. Gaz insüflasyonu ile beraber yağlı dokunun rahatlıkla diseke olduğu görülebilir. Daha sonra mesane anterior abdominal duvardan diseke edilir. Prevezikal yağ dokusu tanımlanır ve küntdiseksiyon ile Retzius boşluğuna girilir.⁴ Prostatın anterior yüzündeki yağ dokular bipolar koter ile temizlenir. Daha sonra dorsal venöz pleksusun yüzeyel dalları bipolar koter ile kontrol edilir. Artık, mesane ve prostatın anterior yüzü, puboprostatik ligamanlar ve endopelvik fasya görünür hale gelmiştir. Endopelvik fasya genellikle koter kullanılmadan insize edilir. Takiben, puboprostatik ligamanlar–genellikle-koter kullanılarak kesilir. Bu insizyonlar sayesinde prostata uzanan levator kas lifleri görülür. Bu lifler künt diseksiyon ile prostat yüzeyinden ayrılır ve prostat-üretra bileşkesi ortaya çıkar (Şekil 6).



Şekil 6: Prostat üretra bileşkesi

Derin Dorsal Venin Bağlanması

Aslında derin dorsalven bir venöz pleksustur. Bu pleksus bağlanırken genellikle 0 veya 2-0 numara Vikril kullanılır (Şekil 7). İğne dorsal venöz pleksusun altından üretranın ise üzerinden geçecek şekilde yatay olarak ilerletilir ve pleksus bağlanır. Sütür geçirilirken üretral Foley kateter hareket ettirilerek katater güvenliği kontrol edilir. Bazı cerrahlar derin dorsal veni bağlayıp kesmek yerine bipolar koter kullanarak kontrollü ve uzun koterizasyonu takiben bu kompleksi kesmektedir. Mesane-prostat bileşkesine anteriordan yerleştirilen ikinci bir sütürle venöz geri dönüş kanaması önlenebilir.

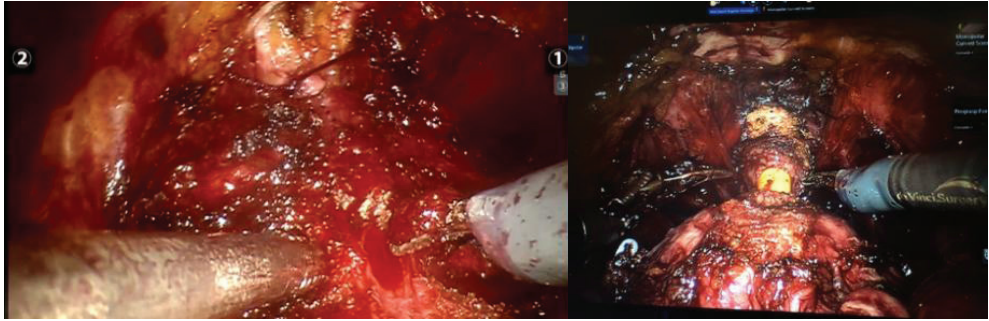


Şekil 7: Derin dorsal venin bağlanması

Mesane Boynu Prostat Bileşkesinin Kesilmesi

Mesane boynu ile prostat bileşkesinde doğru diseksiyon planının bulunması ameliyatın seyri açısından oldukça önemlidir.⁵ Sol eldeki Maryland bipolar forceps ile mesane bir miktar daha geriye doğru retrakte edilirken mesane boynu üzerini örten yüzeysel dokular sağ eldeki monopolar makas ile düşük akımlı koter enerjisi uygulanarak yine yüzeysel şekilde kesilir, bu sırada, bu manevra ile korunması planlanan mesane boynu net olarak ortaya çıkarılabilir.

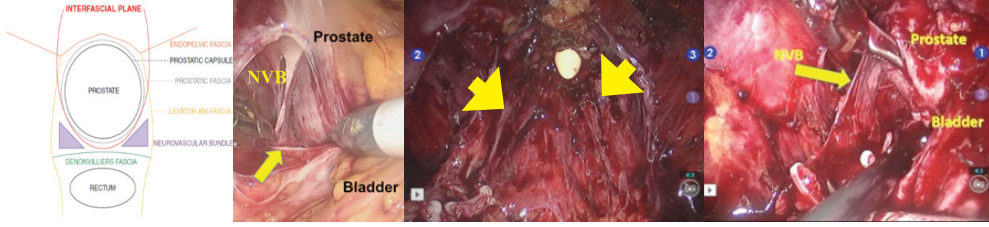
Foley kateter balonunun ileri-geri hareket ettirilmesi doğru diseksiyon planını belirlenmesinde cerraha oldukça fayda sağlar. Diseksiyon hattından ilerlendikçe ortaya çıkan küçük vasküler yapılar bipolar koter yardımı ile kontrol altına alınabilir. Orta hat üzerinden devam eden insizyon ile Foley kateter görünür hale gelir (Şekil 8). Foley kateter balonu indirilir. Kateter ucu ameliyat sahasına alınır, dirençli deliğinden Prograsp ile tutularak askıya alınır. Bu sayede prostatın posterior diseksiyonunu daha kolay hale gelir. Mesane boynu korunarak dikkatli bir şekilde prostat mesaneden ayrılır. Bu aşamada mesane boynunu yeterli derecede aralayarak trigonu görmek gerekir. Ardından mesane boynu posterior arasındaki diseksiyon seminal veziküllere ulaşılan kadar sürdürülür. Douglas boşluğunda diseksiyon yapılarak seminal veziküller anteriordaki mesane tabanı ve posteriordaki rektumdan ayrılır. Böylelikle, posterior mesane boynu kesildiğinde önceden diseke edilmiş olan bu plana ulaşılır. Önceden serbestleştirilmiş olan her iki vas deferens ve seminal veziküller mesane-prostat arasındaki aralıktan yukarı çıkarılır ve askıya alınır.



Şekil 8: Mesane boynu ile prostat bileşkesinin insizyonu

Nörovasküler Demetin Diseksiyonu

Nörovasküler demetin (NVD) diseksiyonu sırasında mekanik ve termal hasarı önlemek için, periprostatik fasyal düzlemin anatomisinin çok iyi bilinmesi gerekir.^{6,7} Periprostatik fasyal anatomi karmaşıktır ve ürologlar arasında fikir birliği olmaması nedeniyle, bireysel anatomik varyasyonlara rağmen cerrahiye tekrarlanabilir kılmak için bu anatomiye basitleştirmek önemlidir. Lateral pelvik fasya (LPF) levator ani fasya (parietal) ve prostatik fasya (visseral) ile temsil edilen iki katmandan oluşur. Rektumu seminal vezikül (SV)lerden ve prostattan ayıran Denonvilliersfasyası (DF) prostatın arkasından uzanır.⁸ Eksenel kesitlerde bu üç fasya, kavernoöz sinirlerin büyük kısmı tarafından işgal edilen bir üçgen oluşturur (Şekil 9).⁹ RRP’de interfasyal sinir koruyucu diseksiyonu başarıyla tamamlamak için diseksiyondüzlemlerinin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilecek bir asistan deneyimi şarttır. Kanamasız bir cerrahi alan oluşturmak ve prostat konturuna çok dikkat etmek de demetlerin hassas diseksiyonuna yardımcı olacaktır.¹⁰

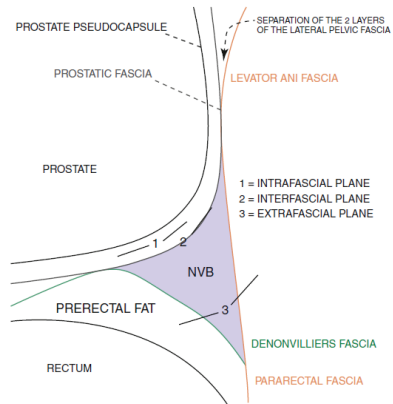


Şekil 9: Prostatik fasyal anatominin şematik görünümü⁹ ve nörovasküler demet

Sağlam endopelvik fasya (EPF)'yı korunması sırasında, robotik üçüncü kavrayıcı kol her iki SV'yi de öne doğru çeker, asistan kolu ise DF üzerinde dikey gerilim oluşturmak için mesane duvarının arka tarafında karşı çekiş sağlar. Diseksiyon medial olarak alttaki retiküler bağ dokusunda başlar ve rektal yaralanmayı önlemek ve apikal nöral bileşenleri korumak için koterden kaçınarak prostatik fasyayı apekse doğru takip eder. DF daha sonra asistan tarafından hafifçe aşağı doğru basınç uygulanarak posterior olarak geri çekilir ve diseksiyon lateral olarak proksimalde lateral pedikül yağ yastığına ve distalde NVD'nin medial sınırı için yer işaretini sağlayan damara uzatılır. Prostatın daha fazla hareketliliğini sağlamak ve posterior apeksi güvenli bir şekilde kesmek için NVD'yi iki taraflı serbest bıraktıktan sonra apikal diseksiyona devam edilecektir.¹¹

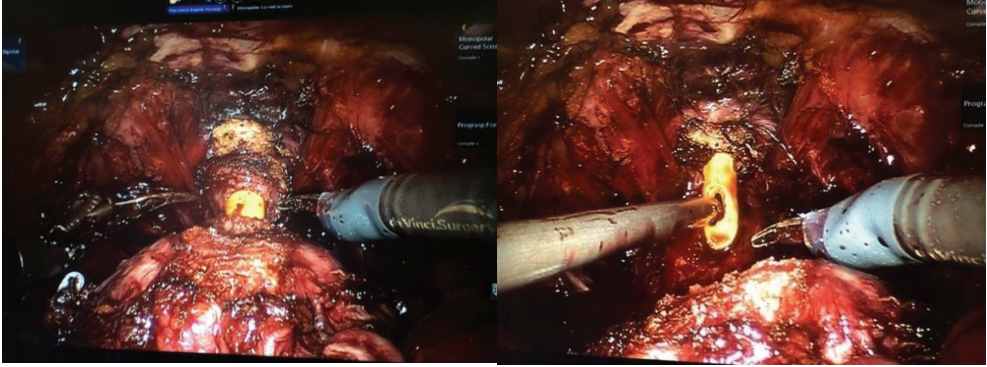
Lateral pedikülün kontrolünde en kritik noktalardan birisi prostatın lateral kenarının belirlenmesidir. EPF prostatın ön yüzünde sağda saat 2'de ve solda saat 10'da, distaldepuboprostatik bağdan, proksimalde tabana doğru kesilir. Daha sonra, insizyondan NVD'nin dış yönüne doğru prostatın lateral tarafında prostatik fasya (PF) ve levator ani fasya(LAF) arasındaki avasküler düzlem açılır. Robotik tutucu, prostati kontrol yönünde ventral ve lateral olarak kaldırır ve asistan, pedikülü germek için mesaneyi nazikçe geri çeker. Pedikülün diseksiyonu özellikle prostata yakın yapılır. Hemolock® klipler ise proksimal tarafayakın uygulanır ve bipolar prostattan geri kanamayı kontrol etmek için kullanılır. NVD'nin serbestlenmesi aşamasında prostat vasküler pedikülden kurtulduktan sonra daha hareketli hale gelir ve NVD'yi içeren üçgeni ortaya çıkarmak için döndürülebilir (Şekil 10). İnterfasyal düzlem, NVD ile prostat fasyası arasındaki düzlemdir. Burada asistan portundan aspiratör eşliğinde irigasyon ve aspirasyonyapması istenir. Bu hamle prostatın dış hatlarını belirlemede faydalı olabilir. Robotik kavrayıcının sabit yerleşimi, prosedürün bu noktasında künt diseksiyonlu NVD'de aşırı traksiyonu önlemeye yardımcı olur. Transkapsüler damarlar genellikle apekse giden yolda bulunurlar; genellikle, herhangi bir pıhtılaşma olmaksızın kesilebilirler.

Şekil 10: NVD anatomisinin şematik görünümü⁹



Prostat Apeksinin Diseksiyonu ve Üretra İnsizyonu

NVD'nin distal kısmı prostatik apeksin lateraline çok yakın seyredir. NVD'nin bu bölümü künt bir şekilde diseke edilir. Foley kateter yardımı ile prostat apeksi ile üretra sınırı tanımlanır. Yeterli uzunlukta üretrayı gördükten sonra anterior yüzü makas yardımı ile insize edilir. Üretranın posterior kısmı kesilirken de prostatik apeksin posterior sınırı belirlenmelidir. Prostat rektum üzerinden daha önce diseke edildiği için üretrain insizyonunu takiben prostatektomi materyali serbest kalır. (Şekil 11).



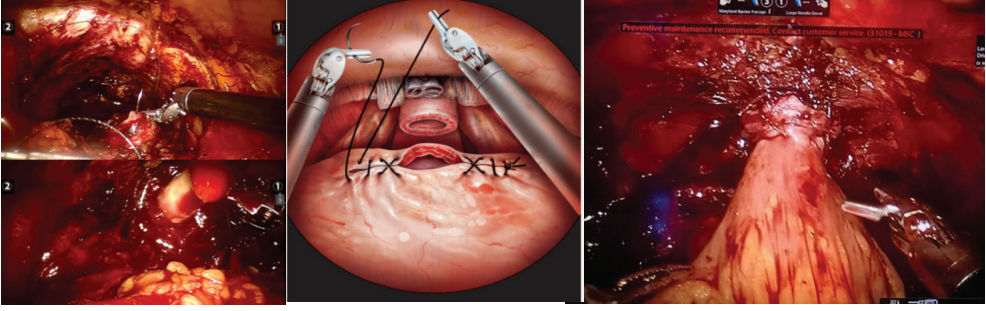
Şekil 11: Üretra insizyonu

Rektum Kontrolü ve Prostat Materyalinin Torbaya Konulması

Prostat tam olarak serbestleştirildikten sonra rektum kontrolü için rektal tüpten hava verilerek bütünlük kontrolü yapılabilir. Bazı cerrahlar rektum kontrolü için tüpe gerek duymazlar rektuma kamera yaklaştırarak incelemeyi yeterli görürler. Prostat materyali laparoskopik torba içerisine konulur, torbanın ağzı kapatılır ve batin içerisinde bekletilir.

Mesane Boynu Üretra Anastomuzu

Üretra ve mesane boynu kontinü bir sütür kullanılarak yeniden birbirine yaklaştırılır ve Foley katater (18 F) kılavuzluğunda anastomoz yapılır.¹² Bazı cerrahlar bu anastomozdan önce mesane ve üretra posteriorunda Denonvillier fasyasını stabilize etmek ve anastomoz gerilimini azaltmak amaçlı yaklaştırma sütürü kullanmaktadır. (Roccasütürü).¹³ Anastomoz için iki adet 20 cm 2-0 veya 3-0 monokril sütür birbirine bağlanır. Günümüzde Vi-Locksütür tercih edilmektedir. Posterior üretral anastomoz önce dikişin bir kolu ile yapılır. Mesaneden üç, üretradan iki geçiş yapılır ve mesaneyi aşağı indirmek için dikiş dik olarak yukarı çekilir. Posterior anastomoz, yeterli doku ısırıkları elde edilerek saat 5 ila 9 pozisyonundan saat yönünde devam ettirilir. Bunu, dikişin ikinci koluyla saat yönünün tersine bir şekilde ön anastomozun tamamlanması izler (Şekil 12). Anastomoz sırasında Foley katater ara sıra hareket ettirilerek katater güvenliği mutlaka kontrol edilmelidir. Anastomoz tamamlanınca Foley kataterden verilen serum fizyolojik ile anastomoz kontrolü yapılarak işlem sonlandırılır.¹⁴ Postoperatif 10 gün sonra sistografi çekilerek anastomoz kontrolü yapıldıktan sonra Foley katater çıkarılması daha güvenli olmaktadır.



Şekil 12: Mesane boynu ile üretranın anastomozu

Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

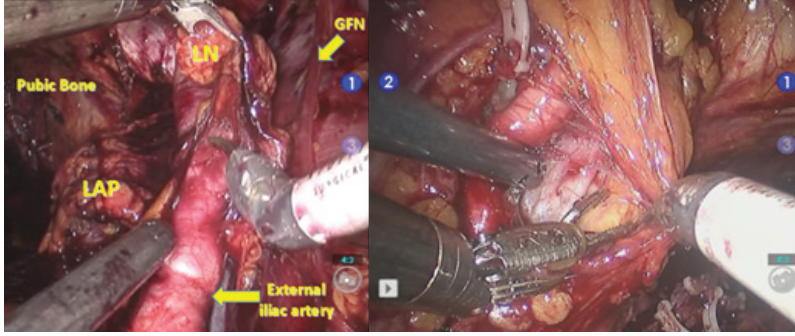
Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) lenf lodu metastazını belirleme açısından en doğru ve güvenilir evreleme işlemidir. PLND'nin hangi hastaya, hangi genişlikte yapılacağı hala tartışmalıdır. PLND genel olarak PSA >10 ng/ml ve PSA <10 ng/ml ve Gleason skoru 7 veya daha yüksek olan hastalarda endikedir. Radikal prostatektomi ile yapılan genişletilmiş PLND hastalarda daha doğru bir evreleme yapmayı sağlar; ilaveten, hastalara birçok onkolojik katkıları vardır. Bunun yanı sıra adjuvan terapi gerekliliğine karar vermeyi kolaylaştırır.

Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

Günümüzde özellikle yüksek riskli prostat kanseri cerrahi tedavisinde önerilmektedir. Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, robotik radikal prostatektomi tamamlandıktan sonra vesikoüretral anastomoz yapılmadan önce yapılmaktadır. Bu işlem için cerrahi sınırlar şu şekildedir:

- Lateral sınır: Genitofemoral sinir, psoas kası ve üreterler
- Medial sınır: NVB üzerindeki endopelvik fasyanın kesilmiş kenarı, internal iliak damarlar
- Superior sınır: A.v. iliaka communis ve presakral alan
- Inferior sınır: Kloquet lenf nodu, sirkumfleks iliak ven

Venlerin dolgunlaşarak belirginleşmesi için intraabdominal CO2 basıncı 10 mm Hg düzeyine kadar düşürülür. Koagülasyonunda monopolar ve bipolar koagülasyonun yanı sıra polimer ya da metal alaşımlı endoklipler kullanılmaktadır. Üreterin arteria iliaka communis ile çapraz yaptığı noktada yaralanmamasına dikkat edilmelidir. Bu bölgeye dek tüm majör damarların çevresindeki lenfatik dokular çıkarılmaktadır (Şekil 13).



Şekil 13: Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu

Prostat Materyalinin Dışarı Alınması

Torba içerisindeki prostat materyali göbek üzerindeki 12 mm’lik porttan insizyon bir miktar daha genişletilerek batın dışına alınır ve katlar kapatılır.

Kaynaklar

1. Abreu AL, Chopra S, Berger AK, Leslie S, Desai MM, Gill IS, et al. Management of large median and lateral intravesical lobes during robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol Endourol Soc. 2013;27(11):1389–92.
2. Feliciano J, Stifelman M. Roboticroperitonealpartialnephrectomy: a four-armapproach. JSLS J SocLaparoendoscSurgSocLaparoendoscSurg. 2012;16(2):208–11.
3. Guillonueau B, V. G. Laparoscopicradicalprostatectomy: theMontsouristechnique. Journal of Urology, 2000; 163(6):1643-9.
4. Davis M, Egan J, Marhamati S, Galfano A, Kowalczyk KJ. Retzius-Sparing Robot-AssistedRoboticProstatectomy: Past, Present, andFuture. UrolClin North Am. 2021;48(1):11-23.
5. Arenas-Gallo C, Shoag JE, Hu JC. Optimizing SurgicalTechniques in Robot-AssistedRadicalProstatectomy. UrolClin North Am. 2021;48(1):1-9.
6. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Teloken P, et al. Robot-assistedlaparoscopicprostatectomyversusopenradicalretropubicprostatectomy: 24-month outcomesfrom a randomisedcontrolledstudy. LancetOncol. 2018;19(8):1051-1060.
7. Moschovas MC, Patel V. Neurovascularbundlepreservation in robotic-assistedradicalprostatectomy: How I do it after 15.000 cases. IntBraz J Urol. 2022;48(2):212-219.

8. Tewari A, Peabody JO, Fischer M, Sarle R, Vallancien G, Delmas V, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2003;43(5):444–54.
9. Practical Tips in Urology. Editors: Abhay Rané, Burak Turna, Riccardo Autorino, Jens J. Rassweiler. Springer London. Springer-Verlag London 2017.
10. Mortezaei A, Hermanns T, Seifert HH, Wild PJ, Schmid DM, Sulser T, et al. Intrafascial dissections significantly increase positive surgical margin and biochemical recurrence rates after robotic-assisted radical prostatectomy. *Urol Int.* 2012;89(1):17–24.
11. Goonewardene SS, Cahill D. What is the role of Neurosafe in robotic radical prostatectomy? *J Robot Surg.* 2019;13(1):187–188.
12. Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, Skarecky DW, Clayman RV. Technique of laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology.* 2003;61(4):699–702.
13. Mikhail D, Sarcona J, Mekhail M, Richstone L. Urologic Robotic Surgery. *Surg Clin North Am.* 2020;100(2):361–378.
14. Shah M, Medina LG, Azhar RA, La Riva A, Ortega D, Sotelo R. Urine leak after robotic radical prostatectomy: not all urine leaks come from the anastomosis. *J Robot Surg.* 2022;16(2):247–255.

Bölüm 15

Yüksek Riskli Lokalize Ve Lokal İleri Evre Postat Kanserlerinde Tedavi

Hilmi Sarı, Hikmet Topaloğlu

Giriş

Tümör sınıflandırma sistemlerinin amacı, benzer klinik sonuçlara sahip hastaları bir araya getirmektir. Bu sınıflama, nispeten homojen hasta grupları üzerinde klinik çalışmaların tasarlanmasına, dünyadaki farklı hastanelerden elde edilen klinik ve patolojik verilerin karşılaştırılmasına ve bu hasta gruplarının tedavileri için optimal yöntemlerin geliştirilmesine olanak sağlar. Prostat kanserlerinin birçoğunun yavaş seyirli, lokal tedavi yöntemleriyle tedavi edilebildiği bilinse de, optimal tedavilere rağmen lokal ve bölgesel yineleyen, hatta uzak metastaz yapan geniş bir hasta grubunu kapsamaktadır. Bu nedenle hastalığın biyolojik davranışını anlamak ve optimal tedavi yöntemleri geliştirmek adına çeşitli sınıflama kriterleri geliştirilmiştir.

Prostat kanserinde ilk risk grubu sınıflaması D'Amico ve ark. tarafından tanımlanmıştır. PSA > 20 ng/ml, gleason skoru (GS) 8-10 veya klinik evresi $\geq$ T2c olan hastalar yüksek riskli prostat kanseri olarak tanımlanmıştır.¹ Avrupa Üroloji Derneği (EAU) yüksek riskli prostat kanserini PSA > 20 ng/ml, GS 8-10 ve klinik evresi T2c, Amerikan Ulusal Kanser Ağı (NCCN) ise PSA > 20 ng/ml, GS 8-10 ve klinik evresi T3a olarak tanımlamaktadır. EAU klavuzuna göre lokal ileri evre prostat kanserini ise herhangi bir PSA düzeyi veya GS olan T3-4 veya lenf nodu (LN) pozitif hastalar olarak tanımlamaktadır. Ayrıca, NCCN klavuzları da çok kötü prognozlu olmaları nedeniyle T3b ve T4 hastaları çok yüksek riskli hastalık grubuna almıştır (Tablo 1). Belirli ekoller tarafından tanımlanan risk sınıflamaları ve hastalık üzerinde etkili prognostik faktörlerin bilinmesine rağmen klinik evrelemeden rektal muayene sonuçlarına göre yapılması hekimler arasında farklılıklar yaratabilir. Bu açıdan bakıldığında daha nesnel tanımlama araçlarına ihtiyaç olduğu kuşkusuzdur.

Tablo 1: Yüksek riskli ve lokal ileri evre prostat kanseri grupları

	Yüksek risk	Çok yüksek risk	Lokal ileri evre
D'Amico risk sınıflaması	PSA > 20 ng/ml veya GS 8-10 veya klinik evre $\geq$ T2c		
EAU	PSA > 20 ng/ml veya GS 8-10 (ISUP 4/5) veya klinik evresi T2c		Herhangi bir PSA veya GS, herhangi bir ISUP, klinik evre T3-4 veya LN +
NCCN	PSA > 20 ng/ml veya GS 8-10 ve klinik evresi veya T3a	T3b-T4 veya primergleason paterni 5 veya biyopside GS 8-10 bulgusunun 4 odaktan fazla olması	

Klinik olarak anlamlı prostat kanserinin erken tanı ve tedavisi gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Yüksek riskli prostat kanseri 1990'lı yıllarda %40 oranında saptanırken 2000'li yıllara gelindiğinde insanların hastalık hakkındaki farkındalıklarının artması ve tanısal anlamda gelişmelerle birlikte bu oran % 15'lere kadar düşmüştür. Hastalık daha erken evrelerde tanı alsa da düşük ve orta riskli hastalarda bile hastalığın progresyonu görülebilmektedir. Yüksek riskli hastalıkta ise progresyon daha da hızlı gelişebilir. Bu nedenle lokal ileri evre ve yüksek riskli gruptaki hastalar kanser spesifik mortalite açısından daha yüksek risk altındadırlar. EAU klavuzu prostat kanserinde lokalevlemede katkı sağlamasından ötürü tüm yüksek riskli hastalara multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG) yapılmasını önermekteydi. Ancak, güncel klavuza bakıldığında tanısal doğruluğu artırmak için Mp-MRG prostat biyopsi öncesinde önerilmekte, yüksek riskli ve lokal ileri evre hastalarda ise kesitsel abdominopelvik görüntüleme ve kemik sintigrafisi ile metastatik tarama yapılmasını önermektedir.^{2,3}

Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Evre Prostat Kanserinin Tedavisi

Yüksek riskli prostat kanserinde lokal olarak hastalığın kontrolü kadar, uzak metastazının engellenmesi de önemlidir. Bu grupta hastalarda tek başına radyoterapi (RT), radikal prostatektomi (RP) ve androjendeprivasyontedavisinin (ADT) başarısı yetersizdir. Gelişen teknolojiler ve yapılan çalışmalar neticesinde monoterapinin yerini multimodal yaklaşımlar almıştır.

Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde Radyoterapi

Radyoterapinin etkisinin tam olarak bilinmediği ve teknolojinin bu denli gelişmiş olmadığı yıllarda ADT prostat kanseri hastalarında tek başına kullanılmaktaydı. Yıllar içerisinde teknolojinin gelişmesi ve yapılan çalışmalarla beraber RT ve ADT'nin birlikte verilmesinin, yalnız ADT'ye göre sağ kalım avantajı sağladığı ve uzun dönemde ardivaskülo toksisite yaratmadığı anlaşıldı.^{4,5}Yapılan bu çalışmalar sonrasında kombine RT ve ADT'nin standart tedavi olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Teknolojideki gelişmeler, yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar neticesinde RT dozu ile prostat kanseri hücreleri arasında doz- yanıt ilişkisi olduğu da anlaşılmıştır. Radyoterapi cihazlarındaki ve tekniklerdeki gelişmelerle beraber çevre dokulara minimal zarar vererek, prostat kanser hücreleri üzerindeki etkiyi maksimum düzeyde artırabilecek daha yüksek dozlara çıkılması amaçlanmıştır. Kuban ve ark. yaptıkları bir çalışmada ortalama 9 yıllık takip süresi sonrasında 78 Gy verilen grupta 5 yıllık hastalıksız sağ kalım % 79 iken, 70 Gy verilen grupta %57 olarak saptanmıştır. Her ne kadar çalışmadaki hastaların tamamı yüksek riskli prostat kanseri olmasa da, hastaların % 35'ini yüksek riskli prostat kanseri hastaları oluşturmaktaydı.⁶Levegrün ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada ise yüksek doz RT sonrası hastalardan 2. yılda alınan prostat biyopsilerinde RT doz artışının yüksek riskli hastalarda, düşük riskli gruba göre hastalık kontrolünde daha etkili olduğu saptanmıştır. Uzak metastaz sıklığının ise %42'den % 16'ya düştüğü de bildirilmektedir.⁷

Radyoterapi ve ADT kombinasyonunun üstün olduğunu gösteren en önemli çalışma RTOG-8531 çalışmasıdır. Çalışmada 977 lokal ileri evre prostat kanseri hastasına (LN+ ya da T3) 60-70 Gy RT ve tedavinin son haftasından başlayıp hastalık progresyonuna kadar ya

da ömür boyu ADT (goserelin) verilmiştir. ADT uygulanan grupta, 10 yıllık takipte lokal nüks oranı %23 iken, ADT uygulanmayan grupta % 38 olarak bulundu ($p<0.001$). Uzak metastaz gelişimi ADT uygulanan grupta %24 iken, ADT uygulanmayan grupta ise %39 olarak saptandı. ($p<0.001$). Aynı şekilde, hastalıksız sağ kalım sırasıyla %16, % 22 ve genel sağ kalım oranları ise % 49, % 39 olarak saptandı. Yapılan alt grup analizlerinde ise ADT'nin GS yüksek olan hastalara katkısının daha fazla olduğu gözlemlendi.⁵

Bu konuda yapılan bir diğer çalışma da RTOG-8610 çalışmasıdır. T2-T4 tümörü olan hastalara tek başına RT ve RT'ye kombine olarak goserelin+flutamid uygulanmıştır. Çalışmada ADT RT'den 2 ay kadar önce başlanmış ve RT süresince de 2 ay olmak üzere hastalara toplam 4 ay ADT verilmiştir. 10 yıllık takiplerde hastalığa özgü ölüm oranları, uzak metastaz oranları ve biyokimyasal nüks kombine tedavi lehine anlamlı olarak saptanmıştır. Ancak, RT'ye ek uygulanan kısa süreli ADT tedavisinin araştırıldığı bu çalışmada sonuçların genel sağ kalıma olumlu bir etkisi saptanmamıştır.⁸

Sadece yüksek riskli prostat kanseri hastalarının üzerinde yapılan bir diğer çalışma ise SPCG-7/SFUO-3 çalışmasıdır. Tek başına ADT tedavisi alan hastalara RT eklendiğinde hem genel sağ kalım, hem de hastalıksız sağ kalımda kombine tedavinin başarılı olduğu gösterilmiştir.⁹

Radyoterapiye eklenen ADT her ne kadar hastalıksız sağ kalım avantajı sağlasa da masum değildir. Uzun dönem kullanılan hormonoterapinin en korkulan tarafı yan etkileridir. ADT'nin erektildisfonksiyon, libido kaybı, hipogonadizm, osteoporoz, kardiyovasküler sorunlar, sıcak basmaları, huzursuzluk, uykusuzluk gibi birçok yan etkileri vardır. Her ne kadar RTOG çalışmalarında kardiyak mortalite artışı saptanmasa da ciddi komorbiditesi olan hastalarda mortaliteyi inceleyen çalışmalar vardır.¹⁰⁻¹² Bu tartışmalar sonucunda kısa süreli ADT kullanımı gündeme gelmiş ve ADT'nin optimal tedavi süresini bulabilmek için randomize klinik çalışmalar yapılmıştır.

Bolla ve ark. yaptığı EORTC çalışmasında orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarına kısa süreli (6 ay) ADT sonrasında hastalar 2 guruba ayrılmış ve bir guruba 2,5 yıl daha LHRH analogu verilerek tedaviye devam edilmiştir. Kısa süre ADT uygulanan grupta sağ kalımın anlamlı olarak azaldığı istatistiksel olarak gösterilmiş, 5 yıllık mortaliteye bakıldığında ise kısa dönem ADT uygulanan grupta mortalite % 19 iken uzun dönem uygulanan grupta %15,2 olarak saptanmıştır.¹³ Denham ve ark. yaptıkları (Trans-Tasman Radiation Oncology Group) bir başka çalışmada ise 3 ve 6 ay kullanılan ADT karşılaştırılmış ve 3 aylık kullanımın yetersiz olduğunu söylemişlerdir. Bulgular uzun dönem kullanılan ADT'nin yüksek riskli prostat kanseri hastalarında daha etkili olduğunu göstermektedir.¹⁴

Lokal ileri evre ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarında 2-3 yıl gibi uzun süre kullanılan ADT halen önerilen bir tedavi şekli olmayı korumaktadır. Roach ve ark. 2743 hastayı kapsayan 5 RTOG çalışmasını incelediği metaanalizinde GS 8-10 veya T3 evrede olan hastaların ADT ile tedavi edildiklerinde sonuçların daha iyi olduğunu göstermişlerdir.¹⁵

Metastatik prostat kanserinde dosetaksel tedavisi ile olumlu sonuçlar alınması neticesinde yüksek riskli hastalarda da kemoterapinin yeri araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların en önemlilerinden bir tanesi GETUG 12 çalışmasıdır. Çalışmada bir grup hastaya dosetaksel+prednizolon+estramustin ve ADT verilirken, diğer guruba ise sadece ADT verilmiş ve takip edilmiştir. Tedaviden 3 ay sonra lokal RT uygulanmıştır. Çalışma sonucunda dosetaksel ve estramustinin yüksek riskli prostat kanseri hastalarında uygun PSA yanıtı oluşturarak

standart tedavi olarak kombine edilebileceği, 1 yıl sonunda yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratmadığı gösterilmiştir.¹⁶ Metastatik prostat kanserinde dosetaksel tedavisi ile olumlu sonuçlar alınması neticesinde yüksek riskli hastalarda da kemoterapinin yeri araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmaların en önemlilerinden bir tanesi GETUG 12 çalışmasıdır. Çalışmada bir grup hastaya dosetaksel+prednizolon+estramustin ve ADT verilirken, diğer gruba ise sadece ADT verilmiş ve takip edilmiştir. Tedaviden 3 ay sonra lokal RT uygulanmıştır. Çalışma sonucunda dosetaksel ve estramustinin yüksek riskli prostat kanseri hastalarında uygun PSA yanıtı oluşturarak standart tedavi olarak kombine edilebileceği, 1 yıl sonunda yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratmadığı gösterilmiştir.¹⁷ Bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, lokal ileri evre ve yüksek riskli prostat kanseri tedavisinde RT + ADT kombinasyonu 30 yılın üzerinde çok sayıda hasta ile yapılan randomize klinik çalışmalar ile desteklenmiş bir tedavi yaklaşımıdır ve bu nedenle sıklıkla tercih edilen tedavi şeklidir.

Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde Cerrahi

Tümör volümü yüksek olmayan, üretralsfinkterin invazyonu yapmamış ve kemik pelvise invaze olmayan hastalarda radikal prostatektomi ve genişletilmiş LN diseksiyonu birinci cerrahi tedavi şeklidir. Cerrahi sonrası patolojik evrelemenin yapılabilmesi, LN tutulumu hakkında bilgi vermesi, doğru evreleme ve adjuvan tedavi ihtiyacının daha ayrıntılı belirlenmesinde büyük avantaj sağlamaktadır. Hastalara gereksiz tedavi yapılması ya da yetersiz tedavi yapılmasının önüne geçilebilmekte ve aynı zamanda RT sonrası uygulanan uzun dönem ADT tedavisinin yan etkilerinden de korumaktadır.

Carver ve ark. yaptıkları bir çalışmada RP yapılan 179 T3 evre hastanın %25 oranında T2 evreye düştüğünü saptamışlardır. Adjuvan tedavi uygulanmadan izlenen hastalarda kanser spesifik sağkalım oranları 10 yıl ve 15 yıl için sırasıyla %85 ve %76 olarak bulunmuştur.¹⁸ Literatüre bakıldığında evre düşüşünü ve gleason skoru düşüşünü gösteren farklı çalışmalar da bulunmaktadır.^{19,20}

Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında tek başına cerrahi tedavinin yetersiz kalacağı konusunda görüşler de az değildir. Hastalığın sistemik bir rahatsızlık olduğu ve mikrometastazların yüksek oranda görülebileceği önde gelen görüşlerdendir. Bu açıdan bakıldığında, “her yüksek riskli prostat kanseri hastasına adjuvan tedavi verilmeli mi” sorusu ile karşılaşılmaktadır. Yossepowitch ve ark. yaptığı 5960 hastalık çalışmalarında yüksek riskli prostat kanseri hastalarında ek tedavi ihtiyaçlarının, metastatik progresyona kadar geçen sürenin ve kansere özgü ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu tanımlamışlardır. Ancak, GS 8-10 olan hastaların cerrahi sonrası 10 yıllık takiplerinde adjuvan RT ihtiyacı %26 ve T3 evre olan hastalarda cerrahiden sonra adjuvan hormonoterapi ihtiyacı %59 düzeyinde bulunmuştur. Sonuç olarak GS 8-10 olan hastaların azımsanmayacak bir kısmında cerrahi sonrası adjuvan tedavi ihtiyacı gerekmemektedir. Cerrahi öncesinde PSA $\geq$ 20 ng/ml olan hastaların 10 yıllık takiplerinde adjuvan tedavi gereksinimleri % 58,4, T3 evre hastalarda ise % 72,6 olarak saptanmıştır. Bu veriler tek başına radikal prostatektominin cerrahi sonrasında 10 yıllık sürede azımsanmayacak düzeyde etkin hastalık kontrolü sağlayabildiğini göstermektedir.²¹

Çok merkezli Avrupa prostat kanseri klinik araştırma grubunun 2016 yılında yaptığı 1987 ve 2012 yılları arasında yüksek riskli prostat kanseri nedenli ($PSA \geq 20$, $\geq cT3$, biyopsi GS toplamı 8-10) RP ile tedavi edilen 600 genç hasta (≤ 59 yaş) tanımlandı. RP'den 10, 15 ve 20 yıl sonra kansere özgü ölüm ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranları değerlendirildi. Çalışmanın amacı, RP ile tedavi edilen yüksek riskli prostat kanseri olan genç hastalarda uzun vadeli sağ kalım modellerini değerlendirmektir. İlk 10 yıl incelendiğinde RP'den sonra genç hastalarda en önemli ölüm nedeninin prostat kanseri olduğu, sonraki 5 yıllık dönemde ise ana ölüm sebebinin çoğunlukla diğer nedenlere bağlı olduğu tespit edildi. Sonuç olarak genç, yüksek riskli hastalarda RP ile çok uzun süreli kanser kontrolü oldukça tatmin edicidir. Yüksek riskli hastalığı olan genç hastalarda cerrahi düşünülmeli ve RP sonrası sağ kalımın ilk 10 yılında sıkı hastalık takibi yapılmalıdır.²²

Radikal prostatektominin tek başına hastalık kontrolünde etkinliği olsa da, her hastada adjuvan tedavi uygulamadan hastalık kontrolünden söz etmek akılcı bir yaklaşım değildir. Cerrahi sonrasında adjuvan RT ya da ADT kullanımının hastalık kontrolündeki etkileri bilinse de her hastaya da uygulanmamalıdır. Cerrahi sonrasında hastaları risk gruplarına ayırmak, kabul edilebilir etkinlikte ve daha az yan etkiye sahip tedavi modalitelerini uygulamak mantıklı olan tedavi yaklaşımıdır.

Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi birincil tedavi sonrasında nüks riskini azaltmak amacıyla kullanılan tedavi olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi sonrasında saptanabilen bir PSA değerinin olması demek kalıcı prostat hücrelerinin varlığına işaret eder. Ancak, ameliyat sonrasında kalıcı bir PSA değeri olmasa da bazı hastalar rekürrens ve progresyon açısından risk altındadır.

Hastalık nüksü ve progresyon için risk faktörlerine bakıldığında operasyon sonrasında kalıcı bir PSA değeri olmasa da T3a (ekstra prostatik yayılım) ve ISUP >2 olan hastalar, T3b (seminal vezikül invazyonu) ve/veya cerrahi sınırı pozitif olan hastalar 5 yıllık takiplerinde %50'ye varan oranlarda progresyon riski taşımaktadırlar.²³ pT evresinden bağımsız olarak çıkarılan LN sayısı da hastalık nüksü açısından önem arz etmektedir.²⁴⁻²⁷ LN' ları içerisindeki tümör hacmi ve nodal metastazların kapsüler perforasyonları, pN1 hastalık için RP sonrasında erken rekürrensin öngörücüleridir.²⁸ Daneshmand ve ark. yaptıkları bir çalışmada %20'nin üzerindeki bir +LN yoğunluğunun (çıkarılan LN'lerin toplam sayısına göre pozitif LN'lerin yüzdesi olarak tanımlanır) kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur.²⁹ Çıkarılan LN sayısı hastalık nüksünü öngörmede önemli bir faktör olsa da halen +LN sayısı ile ilgili bir eşik değer tanımlanmamıştır.

Adjuvan Radyoterapi mi? Salvage Radyoterapi mi?

Günümüzde yapılan tetkiklerin sıklığı ve hassas PSA testlerinin kullanımının hayatımıza girmesiyle adjuvan RT (ART) yerine salvage RT desteklenmektedir. Literatüre bakıldığında birçok hastanın özellikle, pT3N0 veya pT2N1 evre tümörlerinde biyokimyasal rekürrens oranlarının %20-30'larda olması nedeniyle ART' den yarar görme olasılığı düşüktür. Aynı zamanda, bu hastalar RT'yesekonder geç yan etkiler ve grade 3-4 üretra darlıklarından da

korunmuş olur. Bu nedenle RP sonrasında biyokimyasal rekürrens açısından düşük risk grubunda olan hastaları yakından takip etmek, PSA değerlerinde yükselme başladığı zaman erken SRT uygulamak akılcı olan tedavi yaklaşımı gibi görünmektedir.³⁰

Yüksek risk grubunda ise (3 özellikten en az ikisi: T3/N1/gleason 8-10) günümüzde SRT lehine sonuçlar yeterince güçlü değil. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında yüksek risk özelliklerinin (ISUP grade 4-5, T3, pozitif cerrahi sınır) üçüne sahip hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle bu özelliklerin en az ikisine sahip hastaların incelendiği çalışmalarda ART önerilen tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.^{31,32} Tilki ve ark. yaptıkları RP sonrası ART ve SRT'nin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmada, yüksek riskli hastalarda (pN1 veya ISUP 4-5 ve pT3-pT4) ART'yi desteklemektedir. Bu çalışmaya dahil edilen 26.118 erkeğin medyan takip süreleri 8.2 yıl idi. RP sonrasında persistan PSA değerleri olan hastalar çalışma dışında bırakıldıktan sonra ART ve erken SRT karşılaştırıldığında ART kolunda anlamlı olarak daha az mortalite saptandı.³³

Adjuvan Kemoterapi / Hormonoterapi / Kombine RT+Hormonoterapi

Cerrahi sonrasında adjuvan tedavi yaklaşımı hastalık kontrolünü daha uzun süre sağlamak için onkolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bakış açısından yola çıkılarak prostat kanserinde de çok çeşitli tedavi modaliteleri denenmiştir.

Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanserinde (N0 hastalarda) RP sonrası adjuvan uygulanan 150 mg bikalutamidin progresyonsuzsağkalıma katkısı olsa da, genel sağkalıma katkısının olmadığı gösterilmiştir.^{34,35} İskandinav Prostat Kanseri Grubunun yaptığı faz 3 randomize kontrollü çalışmada ise yüksek riskli prostat kanseri hastalarında adjuvandosetaksel kemoterapisi ve izlem karşılaştırıldı. Bu hasta grubunda adjuvanKT'nin onkolojik sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterildi.³⁶ Sonuç olarak, RP sonrasında adjuvandosetaksel KT'si sadece klinik bir çalışma olarak düşünülmelidir.³⁷

RP sonrası pN+ hastalıkta ise erken adjuvanhormonoterapinin genel sağkalım ve CSS üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir.^{38,39} Çalışmalar yüksek nodal metastazları olan hastaları içerdiğinden, düşük nodal metastazı olan hastalar için sonuçlar aynı olmayabilir.

Abdollah ve ark.nın yaptıkları retrospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında, RP'den sonra pN1 olan ve sürekli ADT ile tedavi edilen (PSA'dan bağımsız olarak cerrahiden sonraki 6 ay içinde adjuvan olarak) prostat kanserihastalarında RT ile maksimum lokal kontrolün faydalı olduğu görülmüştür. Adjuvan uygulanan RT'nin faydası tümör özelliklerine göre değişmektedir. Düşük hacimli nodal hastalığı (<3 LN), ISUP derece 2-5 ve pT3-4 veya R1 olan erkeklerin yanı sıra 3 ila 4 pozitif nodu olan erkeklerin ameliyattan sonra RT'den yararlanma olasılığı daha yüksek iken diğer alt guruplarda faydası tartışmalıdır.⁴⁰ Literatürün sistematik bir incelemesinde ADT'li veya ADT'siz RT, lokal olarak ilerlemiş hastalığı ve daha yüksek sayıda pozitif lenf nodu olan erkeklerde sağ kalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.⁴¹

Sonuç

Sonuç olarak, adjuvan uygulanan tedaviler ile yüksek riskli ve lokal ileri evre prostat kanseri hastalarında önemli kontrol sağlanabilmektedir. Adjuvan uygulanan RT'ninbiyokimyasal nüksü önlemede ve yaşam süresi üzerine olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Adjuvanhormonoterapinin LN tutulumu olan ve GS yüksek olan hastalarda onkolojik sonuçlar üzerine olan olumlu etkileri bilinmektedir. Ancak, adjuvan tedaviler ile ilgili “hangi tedavi kime, ne zaman, ne kadar süreyle, kombine mi” gibi yanıtlanmayı bekleyen sorular giderek artmaktadır. Halen bu sorulara yanıt bulabilecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. 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(11):969-74.
2. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2021;79(2):243-62.
3. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(5):479-505.
4. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1066-73.
5. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(5):1285-90.
6. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(1):67-74.
7. Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Skwarchuk MW, Schlegel W, et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2002;63(1):11-26.
8. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):585-91.

9. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* (London, England). 2009;373(9660):301-8.
10. Froehner M, Wirth MP. Words of wisdom. Re: Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *European urology*. 2012;62(2):350.
11. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Jama*. 2011;306(21):2359-66.
12. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):92-9.
13. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;360(24):2516-27.
14. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2005;6(11):841-50.
15. Roach M, 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(3):617-27.
16. Fizazi K, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, et al. A phase III trial of docetaxel-estramustine in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2012;48(2):209-17.
17. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, Pienta KJ, Gomella L, Grignon D, et al. A Phase 3 Trial of 2 Years of Androgen Suppression and Radiation Therapy With or Without Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Prostate Cancer: Final Results of Radiation Therapy Oncology Group Phase 3 Randomized Trial NRG Oncology RTOG 9902. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;93(2):294-302.
18. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;176(2):564-8.
19. Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *European urology*. 2012;61(3):584-92.

20. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Sebo TJ, et al. The impact of discordance between biopsy and pathological Gleason scores on survival after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2009;181(1):95-104; discussion
21. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco Jr FJ, Scardino PT, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *European urology*. 2008;53(5):950-9.
22. Dell'Oglio P, Karnes RJ, Joniau S, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al. Very long-term survival patterns of young patients treated with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Urologic oncology*. 2016;34(5):234.e13-9.
23. Würrschimmel C, Wenzel M, Wang N, Tian Z, Karakiewicz PI, Graefen M, et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urologic oncology*. 2021;39(12):830.e17-.e26.
24. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *European urology*. 2009;55(2):261-70.
25. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *European urology*. 2008;54(2):344-52.
26. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *European urology*. 2015;67(2):212-9.
27. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *European urology*. 2003;43(6):627-31.
28. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, Kluth L, Seitz C, Robinson BD, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU international*. 2014;114(4):503-10.
29. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *The Journal of urology*. 2004;172(6 Pt 1):2252-5.
30. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10260):1422-31.
31. Tilki D, D'Amico AV. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10260):1374-5.

32. Ghadjjar P, Höcht S, Wiegel T. Postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Lancet* (London, England). 2021;397(10285):1623.
33. Tilki D, Chen MH. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. 2021;39(20):2284-93.
34. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU international*. 2010;105(8):1074-81.
35. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006;2006(4):Cd006019.
36. Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TLJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Borre M, Angelsen A, et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. *European urology*. 2018;73(6):870-6.
37. Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, Kibel AS, de Wit R, Sternberg CN, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer*. 2013;119(20):3610-8.
38. Ghavamian R, Bergstrahl EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *The Journal of urology*. 1999;161(4):1223-7; discussion 7-8.
39. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The Lancet Oncology*. 2006;7(6):472-9.
40. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(35):3939-47.
41. Marra G, Valerio M, Heidegger I, Tsaur I, Mathieu R, Ceci F, et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *European urology oncology*. 2020;3(5):565-81.

Bölüm 16

Prostat Kanseri Radyoterapisine Genel Bakış

Muzaffer Bedri Altundağ, Ebru Karakaya

Giriş:

Prostat kanseri (PK), erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignitedir. Hastanın yaşına, hastalığın evresine ve risk faktörlerine göre en uygun tedavi (aktif izlem, cerrahi, radyoterapi(RT), hormonoterapi veya kombine tedavi) seçilir. Prostat kanseri tedavisinde öncelikli amaç, her kanser tedavisinde olduğu gibi tümör kontrolünü sağlamak ve idrar kontinansı, cinsel sağlık ve bağırsak fonksiyonlarını korumaktır.

Prostat kanserinde kullanılan RT teknikleri; eksternal radyoterapi (EBRT), proton tedavisi ve brakiterapidir. EBRT teknikleri; yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART=Intensity Modulated Radiotherapy=IMRT) ve görüntü klavuzluğunda stereotaktik vücut radyoterapi (image-guided SBRT)yi içermektedir¹ Pan ve ark.ları tarafından yapılan ve 65 yaşından daha genç prostat kanserli hastalarda, IMRT, proton tedavisi ve SBRT nin toksisite ve maliyet analizi çalışmasında;proton tedavisi alan hastalarda, üriner toksisite ve erektile disfonksiyon daha az iken, barsak toksisitesi daha fazla bulunmuştur. Proton tedavisinin maliyeti ise, IMRT alanların 2 katı kadar bulunmuştur. SBRT ve IMRT alan hastalarda, üriner, barsak ve erektile disfonksiyon toksisiteleri açısından anlamlı fark yokken, SBRT ile üriner fistül riski daha fazla bulunmuştur. SBRTnin maliyeti ise IMRT den biraz daha az bulunmuştur.²

Lokaleze prostat kanserini tedavi etmek için yüksek konformal teknikler kullanılmalıdır. Foton ve proton tedavilerinin her ikisi de yüksek konformal özellikte radyoterapi sağlamakta olup benzer ve kabul edilebilir biyokimyasal kontrol ve uzun dönem yan etki profili gösterirler.¹

Prostat kanseri radyoterapisinde risk gruplarına göre değişik teknik ve doz uygulandığından risk gruplarının ayırımı iyi bilmemiz gerekmektedir. Aşağıda prostat kanseri risk gruplarının NCCN 2022 klavuzundaki sınıflandırılması gösterilmiştir. Klavuzlara son yıllarda ISUP:International Society for Urological Pathology sınıflaması da girmiştir(**Tablo 1**).

Tablo 1: Prostat Kanseri ISUP sınıflaması

Gleason Skoru	ISUP Derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10 (4+5 veya 5+4 veya 5+5)	5

Risk Grupları Klinik ve Patolojik Özellikleri (NCCN 2022 Klavuzu)¹

Çok düşük Risk Aşağıdaki özelliklerin hepsi:

(Klinik)T1c, ISUP Grup1, PSA<10 ng/mL, <3 pozitif kor sayısı ve her birindeki kanser tutulumunun <%50 olması, PSA dansite<0.15 ng/mL/g

Düşük Risk (LR) aşağıdakilerin tümüne sahiptir; ancak, çok düşük risk için uygun değildir:

(Klinik) T1-T2a, ISUP Grup 1, PSA< 10 ng/ML

Orta Risk (IR)Aşağıdaki özelliklerin tümü

Yüksek risk grubu özellikleri yok, çok yüksek risk grubu özellikleri yok, orta risk özelliklerinden (intermediate risk factors=IRF) ≥ 1 (+): (klinik)T2b-T2c, ISUP Grup 2 veya 3, PSA 10-20 ng/ mL

Olumlu (favorable) Orta Risk(FIR) aşağıdaki özelliklerin tümü:

1 IRF, ISUP Grup 1 veya 2, <%50 biyopsi kor (+) (örnek: <6 /12 kor (+)

Olumsuz (unfavorable) Orta Risk (UFIR)

Aşağıdakilerden en az biri (+):

2 veya 3 IRF, ISUP Grup 3, $\geq$ %50 biyopsi kor + (örnek: ≥ 6 /12 kor+)

Yüksek Risk (HR) çok yüksek risk faktörleri yok ve tam olarak 1 yüksek risk faktörü var:

(Klinik)T3a veya ISUP Grup 4 veya 5, PSA>20 ng/mL

Çok yüksek Risk Aşağıdakilerden en az birisi var:

(Klinik) T3b-T4, primer Gleasonpaterni 5, 2 veya 3 yüksek risk faktörleri +, >4 kor ile ISUP Grup 4 veya 5.

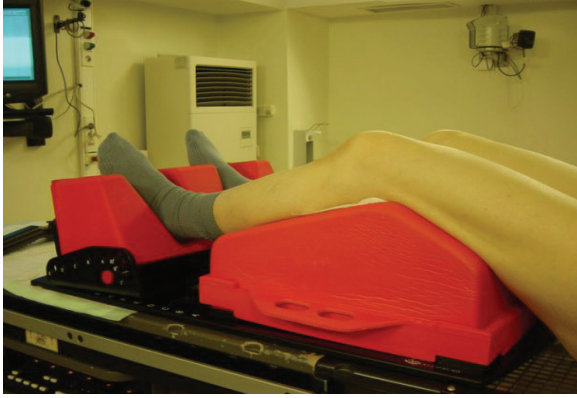
Eksternal Radyoterapi (EBRT)

EBRT teknikleri, son birkaç dekatta, daha yüksek dozların güvenle uygulanması sağlamak için gelişmiştir. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-KRT veya 3D-CRT), daha az geç yan etki ile daha yüksek kümülatif dozların verilmesine imkan sağlamak için, hastanın tedavi pozisyonunda çekilen bilgisayarlı tomografi görüntülerinin, tedavi planlamasında kullanılmasına olanak sağlayan bilgisayar yazılımlarını kullanan radyoterapi şeklidir.² jenerasyon 3-D teknik olan IMRT ise artarak kullanılmaya başlanmıştır.¹IMRT,3D-KRT'ye kıyasla, tedavi maliyetini arttırmasına rağmen, gastrointestinal toksisite ve postrekürrens tedaviyi azalttığına ilişkin çalışmalar mevcuttur.^{3,4}

Eksternal Radyoterapi Aşamaları:

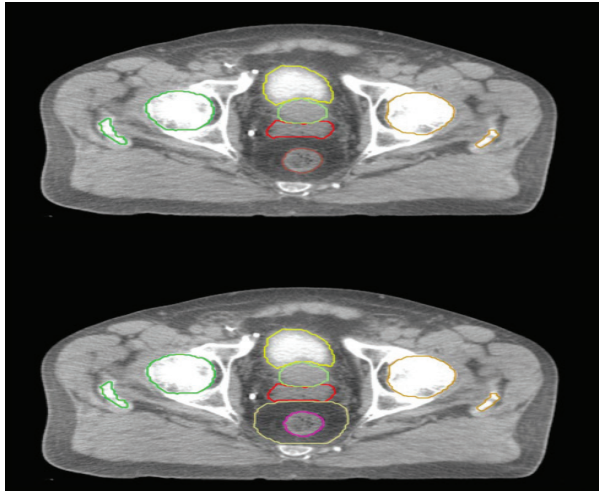
1) İmmobilizasyon ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile Simülasyon: Prostat hastaları **şekil 1**'de görüldüğü gibi BT simülasyona ayak-diz altı pelvik sabitleyiciler ile immobilize edilir. Rektumun boş (lavman,laksatif, diyet ve açlık süresi) ve mesanenin dolu (250-500

cc) olması sağlanır. BT çekiminden 30 dk önce 500 cc su içirilir. SBRT için 1 mm, IMRT/VMAT için 3 mm aralılarla BT çekimi yapılır. Üst sınır lomber 4 vertebraının üstünden, alt sınır torakanter minör altından geçecek şekilde görüntü alınır. Alınan BT görüntüleri tedavi planlama sistemine (Treatment Planning System= TPS) aktarılır. Rektumun genişliğinin 3cm den büyük olmaması istenir.

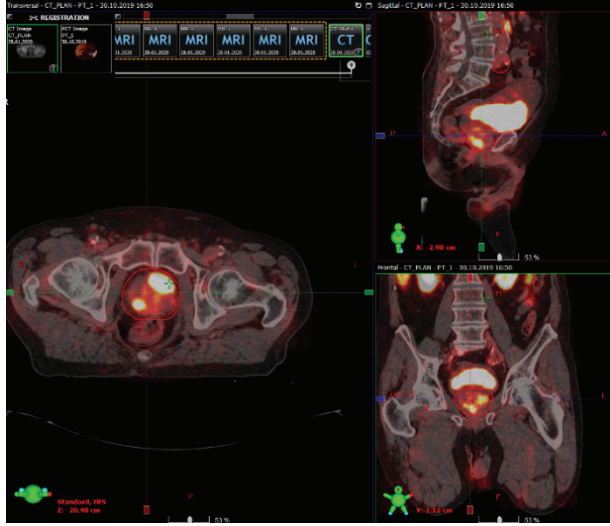


Şekil 1. Pelvik sabitleyici ile BT simülasyonu

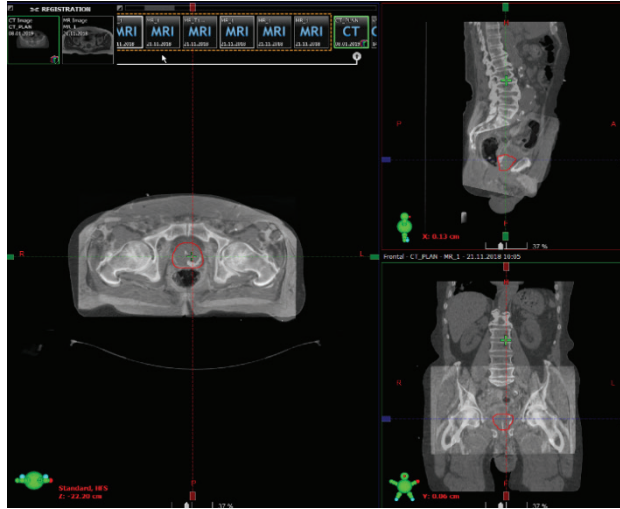
2) Hedef ve Kritik Organların Çizilmesi/Konturlanması: Hedef organlar (prostat, vezikula seminalis, endikasyonu varsa pelvik lenf nodları, opere hastada prostat yatağı) ve risk altındaki kritik organlar (rektum,mesane,femur başları,ince barsaklar, penil bulp) BT/ MRG veya BT/PSMA füzyonuyapılarak konturlanır (Şekil 2,3,4).



Şekil 2. Hedef ve kritik organların konturlanması. Prostat (açık yeşil), Seminal Vezikül (kırmızı), Mesane (sarı), rektum (kahverengi), femur başları (yeşil-turuncu)

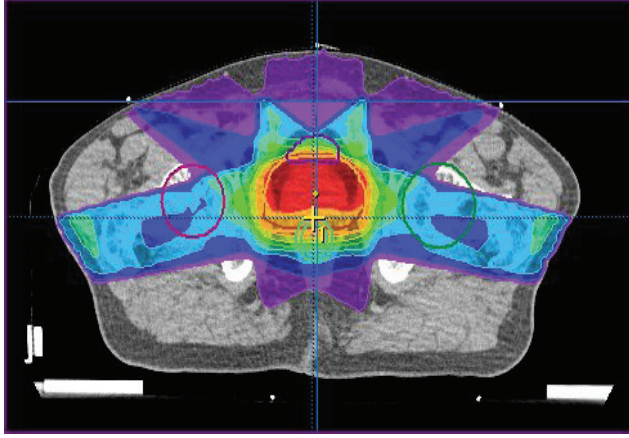


Şekil 3. RT planlama BT'si ile PSMA-PET füzyonu

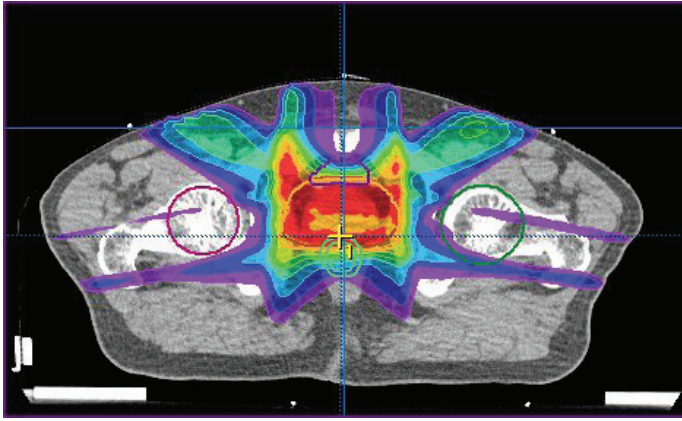


Şekil 4. MRG ile füzyon

3) RT planlaması ve değerlendirilmesi: Konturlama aşmasından sonra, fizik mühendisi, radyasyon onkoloğunun belirlediği dozu, normal dokuları koruyarak homejen doz dağılımı ile planlar. Daha sonra radyasyon onkoloğu, fizik mühendisinin de yardımı ile en uygun planı seçer. Şekil 5'te konformal ve IMRT planlamalarının doz dağılım farkları görülmektedir.



Şekil 5.1. 3-D konformal plan doz dağılımı



Şekil 5.2. Helikal IMRT (Tomoterapi® cihazı ile) plan doz dağılımı

4) Kalite Kontrol (Quality Assurance= QA): Tedavi sistemlerinde yapılan planlamanın tedavi öncesi dozimetrik kontrollerinin yapılması (örnek: rando fantom üzerinde ölçülmesi)

5) Planlanan tedavinin verilmesi: Radyoterapi teknikeri BT simülatördeki pozisyonda hastayı yatırdıktan sonra görüntü klavuzluğunda, tedavi alanını yerleştirir ve tedaviyi başlatır. Burada hastanın BT simülatör çekimi ile tamamen aynı pozisyonda olması, rektum ve mesanenin aynı dolulukta olması çok önemlidir (hedef ve kritik organlar için).

Aktif İzlem⁵

Rasyonel: Fazla tedavi, sağkalımı arttırmadan yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Aktif izlem NCCN’de “tercih edilen tedavi” olarak: Çok düşük risk ve yaşam beklentisi > 20 yıl, Düşük risk ve yaşam beklentisi ≥ 10 yıl olan hastalarda önerilir. Yüksek gradı ekarte etmek için multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (mpMRI) ve/veya genomik test düşünülebilir.

Aktif izlem programı; ≥ 6 ayda bir PSA ve ≥ 12 ayda bir direkt rektal muayene, ≥ 12 ayda bir mpMRI ve ≥ 12 ayda bir biyopsi tekrarı içerir.

Erken Evre Hastalık İçin EBRT

Erken evre prostat kanserinde verilmesi gereken ilk karar tedavi ediliş edilmemesidir. Bunun için düşünülmesi gereken faktörler:⁵ 1- Prostat kanserinin agresivitesi, 2-Yaşam beklentisi, 3- Hastanın hedefleri ve aktif izlem için istekli olup olmamasıdır.

Alınması gereken 2. karar, hangi metodla tedavi edileceğidir. Düşünülmesi gereken faktörler ise:⁵ 1.Hastanın tıbbi durumu ve relatif kontraendikasyonlar, 2.Hastanın mevcut (tedavi öncesi) genitoüriner (GÜ), gastrointestinal ve cinsel fonksiyonları, 3.Tedavi sonrası yaşam kalitesi, 4.Fiyat ve uygunluk.

EBRT, lokalize prostat kanserinde primer tedavi seçeneklerinden biridir. Düşük riskli olup, radikal prostatektomi (RP) veya EBRT ile tedavi edilen hastalar, modern serilerde, benzer progresyonsuz sağkalım göstermektedir.¹

3546 prostat kanserli hastanın brakiterapi (I-125 prostat implantları) ve takiben EBRT ile tedavi edildiği bir çalışmada, rekürrens, 0.20 ng/ ml'den fazla PSA artışı veya PSA nadir değerinin, 0.20 ng/ml'den fazla olması olarak tanımlanmıştır. Medyan izlem süresi, 11 yıl olup 10, 15 ve 25 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla, %75, %73 ve %73 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, rekürrensin tanımı radikal prostatektomi için kullanılanla aynı iken, 15 ve 25 yıllar arasında radyoterapi ile sabit bir lokal kontrol sağlandığı, prostat kanser tedavisini değerlendirmek için de en az 15 yılın gerekli olduğu vurgulanmıştır.⁶

EBRT ile RT dozunu arttırmanın, biyokimyasal kontrolü arttırdığı, birçok çalışmada tanımlanmış olmasına rağmen, sağkalımı hedef alan çalışmaların yokluğu nedeni ile NRG Oncology/RTOG 0126 çalışması ile 1532 prostat kanserli hastada, 79.2 Gylik RT dozu, 70.2 Gy ile kıyaslanmıştır. Hastalar, klinik T1b-T2b; Gleason skoru 2-6 ve $10 \leq \text{PSA} < 20$ veya Gleason skoru 7 ve $\text{PSA} < 15$ olup, 3-D CRT veya IMRT ile tedavi edilmiştir. Yazarlar, yüksek dozla; biyokimyasal başarısızlık ve uzak metastaz oranlarında azalma görüldüğü, daha az kurtarma tedavisine gerek duyulduğu, ancak genel sağkalım artışı sağlanmadığı (8 yılda 79.2 Gy ve 70.2 Gylik kollarla sırasıyla %76 ve %75), geç toksisitenin arttığı yorumunu yapmışlardır.⁷

Tablo2'de RT ile standart dozu arttırmanın (doz eskalasyonu) biyokimyasal kontrolü arttırdığı, konvansiyonel fraksiyasyonun kullanıldığı 5 randomize kontrolü çalışmayla gösterilmiştir. Bunun yanısıra, yüksek dozla genel sağkalım artışı gözlenmezken, toksisite riski genelde artmıştır.⁵

Tablo 2. Erken Evre Hastalık İçin EBRT Doz Arttırma Çalışmaları ve Sonuçları

Çalışma	Kollar	Hasta sayısı	RT Tekniği	FFBF	Grad 3 Toksisite
MDACC Kuban 2008	78 vs 70 Gy	301	2D + 3D boost	%78 vs.%59 (8 yıl)	%7 vs.%1
MGH Zietman2010	79.2 vs.70.2 Gy	392	2D + proton	%83 vs.%68 (8.9yıl)	%1 vs. %1
Dutch Al-Mamgani 2008	78 vs. 68 Gy	669	3D	%56 vs.%45 (7 yıl)	%6 vs.%4
MRC Dearnaley 2007	4 vs. 64 Gy (+ ADT)	843	3D	%71 vs. %60 (5 yıl)	%10 vs.%6
RTOG 0126 Michalski 2015	79.2 vs. 70.2 Gy	1499	3D veya IMRT	%70 vs. %55 (10 yıl)	Artmış GI toksisite (amanGÜ değil)

2D: 2 boyutlu RT; 3D: 3 boyutlu RT, FFBF: freedom from biochemical failure

EBRT ile geline nokta, teknolojik gelişmelere bağlı olarak, **doz eskalasyonu** (artmış etkinlik) ve **hipofraksiyonizasyon** (artmış hasta uyumu) gibi değişimler olmuştur.

EBRT’de; **standart fraksiyonasyon**: 79.2 Gy/ 44 fraksiyonda (frx), 78 Gy / 39 frx, **hipofraksiyonasyon**: 70 Gy / 28 frx. veya 60 Gy/20 frx, **SBRT**: 36.25-40 Gy/5 frx.,42.7 Gy/ 7 frx. ve **proton tedavisi**(5), genelde burada verilen doz şemaları ile kullanılmaktadır.

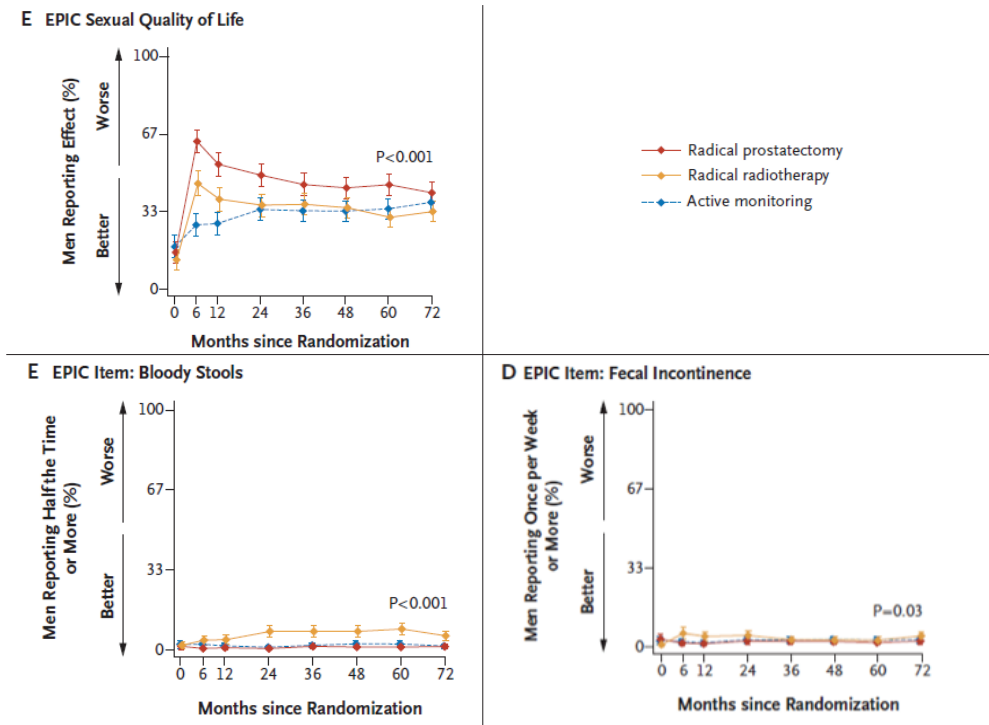
Standart fraksiyonasyon (konvansiyonel şema), 8-9 haftada biterken, **hipofraksiyonasyon**(ılımlı **hipofraksiyonasyon** olarak da bilinir) 4-6 haftada, **ultrahipofraksiyonasyon (SBRT)** 1.5-2 haftada tamamlanmaktadır.

Prostat kanseri tedavisinin, yaşam kalitesine etkisini inceleyen ilk prospektif çalışmada; radikal prostatektomi, brakiterapi veya EBRT öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmıştır. Adjuvan hormono terapi, brakiterapi veya EBRT alan hastalarda, multiple faktörler üzerine negatif etkili bulunmuştur. Brakiterapi grubundaki hastalar, uzun süreli ürineriritasyon, barsak ve cinsel problemler, canlılık (“vitality”) ve hormonal fonksiyonlarla ilgili de geçici problemler bildirmişlerdir. Prostatektominin cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi, sinir koruyucu yaklaşımlarla azalmıştır. Prostatektomiden sonra ürinerinkontinans gözlenirken, özellikle büyük prostati olan hastalarda, ürineriritasyon ve obstrüksiyon daha iyiye gitmiştir. Ciddi yan etkiler nadirken; tedavi ilişkili semptomlar, obezite, geniş prostat hacmi, yüksek PSA skoru ve ileri yaşla artmıştır. Yaşam kalitesi, hastaların eşleri/partnerleriyle olan ilişkilerindeki memnuniyetle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak yazarlar, prostat kanseri tedavilerinin farklı yaşam kalitesi alanlarında değişiklik yaptığı yorumunu yapmışlardır.⁸

2016 da yayınlanan ProtecT çalışması 10 yıllık sonuçlarında, 50-69 yaşları arası, 82429 erkekte PSA taraması yapılmış, 2664 hasta lokalize prostat kanseri tanısı almıştır. Bu hastalardan, randomizasyonu kabul edenler, aktif izlem, cerrahi ve RT kollarına randomize edilmiştir. Medyan 10 yıllık izlemle, prostat kanseri spesifik ölümler, veya sadece ölümler açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Aktif izlem kolunda ise daha fazla metastaz gelişmiştir (aktif izlem, cerrahi ve RT kollarında sırası ile: 33, 13 ve 16 hastada, $p=0.004$). Ayrıca aktif izlem kolunda hastalık progresyonu daha fazla görülmüştür (sırası ile 112, 46 ve 46 hasta, $p<0.001$). Yazarlar, 10 yıllık izlemle, her 3 kolda da prostat kanser spesifik mortalite düşük bulunduğunu; cerrahi ve RT'nin, aktif izleme kıyasla, daha az hastalık progresyonu ve metastaza yol açtığını belirtmişlerdir.⁹

Donovan ve ark.ları¹⁰ (Şekil 6), ProtecT çalışmasına katılan hastalarda, aktif izlem, radikal prostatektomi ve hormon tedavisi ile birlikte RT'nin yan etkiler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemişler ve tüm gruplarda farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu 3 gruptan, cinsel fonksiyonlar ve ürinerinkontinans üzerine daha negatif etkili olan grup, prostatektomi olarak bulunmuştur. RT'nin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi, ilk 6 ayda en belirginken, zamanla daha iyi olup stabilleştiği gözlenmiştir. Ürinerinkontinans üzerine ise RT'nin küçük bir etkisi olduğu gözlenmiştir. Cinsel ve üriner fonksiyonlar, aktif izlem grubunda zamanla azalmıştır. Barsak fonksiyonları, RT alan grupta ilk 6 ayda daha kötüyken, kanlı dışkılama dışında zamanla biraz iyileşme gözlenmiş; diğer gruplarda ise barsaklarla ilgili yan etki gözlenmemiştir. İdrar boşaltma ve noktüri, RT grubunda ilk 6 ayda daha kötüyken, sonrasında iyileşme göstermiş ve 12 aydan sonra diğer gruplarla benzer bulunmuştur. Anksiyete, depresyon, genel sağlık ilişkili ve kanser ilişkili yaşam kalitesi açısından ise gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Şekil 6. Donovan ve ark.larının çalışmasından, tedavilerin, yan etkiler üzerine etkilerinden örnekler.¹⁰



ÖZET: Erken Evre (Düşük risk (Low Risk= LR) ve Olumlu Orta Risk (FavorableIntermediate Risk= FIR) için Tedavi⁵

- Aktif izlem, çok düşük risk (VeryLow Risk= VLR), LR'te tercih edilir ve bazı FIR'te yapılabilir.
- LR ve FIR, benzer olarak tedavi edilmeli (monoterapi).
- Bir tedavi, diğerine üstün değildir.
- Prostatektomi ile: ↑inkontinans ve erektil disfonksiyon.
- Brakiterapi ile: ↑ iritatif ve obstrüktif üriner semptomlar
- EBRT ile: ↑ iritatif üriner semptomlar ve rektal kanama (**rektal ayırıcı** (rectalspacer) kullanılmazsa)
- Kriyoterapi, HIFU, NCCN tarafından öncelikli olarak onaylanmamıştır.
- RT için, birçok seçenek mevcuttur.

Tablo 3. NCCN (Versiyon 2023- 16 Eylül 2022) klavuzundaki RT doz önerileri.¹

Aşağıda, kabul edilebilir etkinlik ve toksisite gösteren rejim örnekleri verilmiştir. Her hasta için optimal rejim hastanın komorbid durumu, idrar semptomları ve toksisiteye göre seçilir. Genel onkolojik ilkeler ve uygun BED tahmini dikkate alındığı sürece ek fraksiyonasyon şemaları kullanılabilir.

Rejim	Önerilen doz/ fraksiyonasyon	NCCN Risk Grup					
		Düşük ve çok düşük	Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek ve çok yüksek	Bölgesel N1	Düşük volum M1 ^a
EBRT							
Moderate fraksiyonasyon (tercih edilen)	3 Gy x 20 fx 2.7 Gy x 26 fx 2.5 Gy x 28 fx	✓	✓	✓	✓	✓	
	2.75 Gy x 20 fx						✓
Konvansiyonel fraksiyonasyon	1.8-2 Gy x 37- 45 fx	✓	✓	✓	✓	✓	
	2.2 Gy x 35 fx + boost (95 Gy,MRtutulumlu lezyona,2.7Gy fraksiyonasyon)		✓	✓	✓		
SBRT Ultra- hipofraksiyonasyon	9.5 Gy x 4 fx 7.25-8 Gy x 5 fx 6.1 Gy x 7 fx	✓	✓	✓	✓		
	6 Gy x 6 fx						✓
Brakiterapi							
LDR İyot 125 Palladium 103 Sezyum 131	145 Gy 125 Gy 115 Gy	✓	✓				
HDR İridyum 192	13.5 Gy x 2 implants 9.5Gy BIDx 2 implants	✓	✓				
EBRT ve Brakiterapi (45–50.4 Gy x 25–28 fx veya 37.5 Gy x 15 fx EBRT ile kombine kullanımda brakiterapi)							
LDR İyot 125 Palladium 103 Sezyum 131	110-115 Gy 90-100 Gy 85 Gy			✓	✓		
HDR İridyum 192	15 Gy x 1 fx 10.75 Gy x 2 fx			✓	✓		

Sonuç olarak konvansiyonel fraksiyonasyonla 76 Gy üzeri doz uygulanmalıdır. NCCN klavuzunda(1) düşük riskli olgularda 75.6-79.2 Gy (prostat $\pm$ seminal veziküller); orta ve yüksek riskli olgularda 81 Gy'e kadar olan dozların, PSA ile değerlendirilen hastalık kontrolünü arttırdığı belirtilmektedir.

EBRT Toksisitesi¹¹

Radyoterapi toksisitesi akut ve geç yan etkiler olarak tanımlanır. Radyoterapinin başlangıcından itibaren ilk 3 ay içinde gelişen semptomlara akut yan etkiler, sonraki etkilere de geç yan etkiler denir. İkincil kanserler <%1 oranlarında en erken 5-10 yıl sonra gelişebilir. Yan etkilerin gelişmesinde önemli olan mekanizma radyasyona karşı dokuların radyosensitivitesidir. Genelde akut etkiler erken dönemde, uygun medikal ve konservatif yöntemler ile azaltılabilir ve ortadan kaldırılabilir. Ancak kronik etkiler genellikle kalıcıdır ve ciddi sorunlara neden olabilir. Pelvik radyo terapide gastrointestinal (GIS) ve genitouriner (GÜS) sistem değişik oranlarda etkilenir.

En sık görülen **akut GIS** yan etkiler: Proktit (doza bağlı<%20), ishal (nodal RT), kramp, tenesmus ve urgency. Akut yan etkiler 3-8 haftada geçer. **Geç GIS** yan etkileri ise: kalıcı ishal, tenesmus, rektal kanama ve fibrozistir (çok seyrek). En sık görülen **akut GÜS** yan etkileri: sık idrara çıkma, disüri ve urgency(%50, tedavi sonrası iyileşir). **Geç GÜS** yan etkiler ise nadir görülür. Radyoterapiye bağlı gelişen **erektile disfonksiyon** 2 yıl içinde %60-70 oranında görülür ve yaş, eşlik eden hastalıklar, neoadjuvan ADT kullanımına bağlı olarak sıklık değişir.

Tablo 4'te Erken evre prostat kanseri tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları karşılaştırılmıştır (EBRT, Brakiterapi, Radikal Prostatektomi (RP) ve Aktif İzlem).¹¹

Tablo 4. Erken Evre Hastalıkta Yaklaşım¹¹

YAKLAŞIM	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Eksternal RT (EBRT)	İdrar inkontinansı riski düşük Farklı yaş gruplarında ve komorbiditeleri olan hastalarda uygulanabilir	ED riski + LND yok, met?? Geç GIS toksisite daha yüksek Tedavi sırasında geçici toksisiteler IBD, AT vb olmamalı
Brakiterapi	Hızlı Farklı yaş gruplarında ve komorbiditeleri olan hastalarda uygulanabilir	ED riski + Seçilmiş hastalarda uygulanabilir Anestezi gerek LND yok, met?? Tedavi sırasında geçici toksisiteler Özellikle GÜS toksisitesi yüksek
RP	Patolojik bilgi sağlar Pelvik LND mümkün PSA takibi kolay	ED riski + Anestezi gerek Operatif morbidite riski İdrar inkontinans riski +
Aktif İzlem	Gereksiz tedaviyi önler Tedaviye bağlı toksisite önler	Tümörde progresyon riski, Daha fazla toksisite görülme riski Hastada anksiyete İzlemde tekrarlayan MRG-Biyopsiler

Klinik lokalize prostat kanserinde AUA (American Urological Association) /ASTRO (American Society for Radiation Oncology) Rehberinden erken evre için notlardan bazıları seçilerek sıralanmıştır:

10. Düşük riskli prostat kanserinde, tavsiye edilen tedavi modalitesi, aktif izlem olmalıdır (Güçlü Tavsiye; Kanıt seviyesi: Grad A).¹²

11. Sınırlı yaşam beklentisi olan, asemptomatik hastalarda (hastaya özel olarak belirlenerek), klinisyenler gözlemi (“watchfulwaiting”) tavsiye etmeli (Güçlü tavsiye; Kanıt seviyesi: Grad A).¹²

12. FIR hastalarda, klinisyenler, aktif izlem, RT ve radikal prostatektomiye hastayla tartışmalıdır. (Güçlü Tavsiye; Kanıt Seviyesi: Grad A).¹²

13.Klinisyenler, fokal veya tüm glandablasyon tedavisi düşünülen orta riskli prostat kanserli hastaları, ablasyonu; RT, cerrahi ve aktif izlemle kıyaslayan yüksek kalitede data olmadığı konusunda bilgilendirmelidir (Uzman Görüşü).¹²

17. Aktif izlemi seçen hastalar, seri PSA değeri ve tekrarlayan prostat biopsisi ile izlenmelidir (Uzman Görüşü).¹³

18.Aktif izlemi seçen hastalarda klinisyenler, risk sınıflamasını arttırmak için, multiparametrik MRI (mpMRI)’dan yararlanmalı, ancak bu periyodik izlem biyopsisinin yerini almamalı (Uzman görüşü).¹³

27.Klinisyenler, prostat kanseri için verilen EBRT’ninterapatik oranını optimize etmek için, mümkün olan hedef lokalizasyonu, normal doku korunması, simülasyon, ileri tedavi planlama/uygulama ve görüntü klavuzluğu prosedürlerinden yararlanmalıdırlar (Klinik prensip).¹⁴

29. Klinisyenler, prostat kanserli hastalara şu şekilde danışmanlık yapabilir: proton tedavisi, bir tedavi seçeneğidir, ancak toksisiteprofili ve kanser sonuçları açısından diğer RT modalitelerine üstünlüğü gösterilmemiştir (Koşullu Öneri; Kanıt Düzeyi: C sınıfı).¹⁴

30. Klinisyenler, LR veya IR prostat kanserli hastalardan EBRT seçenlere, ılımlı hipofraksiyone EBRT’yi teklif etmelidir. (Güçlü tavsiye: Kanıt düzeyi: Grad A).¹⁴

31. Klinisyenler, EBRT’yi seçen LR veya IR prostat kanserli hastalara ultra hipofraksiyone EBRT’yi teklif edebilirler.(Koşullu Öneri; Kanıt seviyesi: Grad B).¹⁴

32. RT’yi tercih eden LR ve FIR prostat kanserli hastalarda, klinisyenler, doz arttırılmış hipofraksiyone EBRT (ılımlı veya ultra), sabit düşük doz hızlı (LDR) implant veya geçici yüksek doz hızlı (HDR) prostat implantlarını, eşit tedavi formları olarak teklif etmelidirler (Güçlü Tavsiye; Kanıt Seviyesi: Grad B)¹⁴

33.RT’yi tercih eden LR ve IR’li hastalarda klinisyenler, pelvik lenf nodlarını elektif olarak ışınlamamalıdır (Güçlü Tavsiye; Kanıt Seviyesi: Grad B).¹⁴

34.RT’yi seçen LR veya FIR prostat kanserli hastalarda, klinisyenler androjen baskılama tedavisini (ADT) rutin olarak kullanmamalıdır. (İlmlıTavsiye: Kanıt Seviyesi: Grad B).¹⁴

Prostat Kanseri RT'sinde Terapötik Oranı Arttırmanın Yolları⁵

1) Dominant intraprostatik lezyona fokal doz eskalasyonu, 2) Rektal ayırıcı kullanmak, 3) Hipofraksiyonasyon, 4) Ultrahipofraksiyonasyon /SBRT, 5) Brakiterapi, 6) RT'ye Androjen Baskılama Tedavisi Ekleme

İlmlü hipofraksiyonasyon (HF):¹⁵HF ve konvansiyonelfraksiyonasyonla kanser kontrol oranları benzerdir. HF, tüm risk gruplarında kullanılır. HF'da akut yan etkiler daha erken olur ve akut GI toksisite biraz daha fazladır. Geç etkiler benzerdir (RTOG 0145 ve HYPRO çalışmaları dışında; bu çalışmalarda artmış GU toksisite, HF kollarındaki daha yüksek 'biyolojik efektif doz (BED)' değerine bağlı olabilir. Çalışmaların çoğunda, lenf nodları tedavi edilmemiştir.

Ultrahipofraksiyonasyon (SBRT) (1-2 hafta):¹⁶Prostat SBRT yararlanımı, A.B.D.'de 2010'dan 2015'e 2 kat artmıştır. Prostat SBRT'sinin birçok avantajı vardır. Düşük α/β oranı nedeniyle, artmış terapötik etkinlik vardır. Minimal invazif, pratik ve güvenlidir. Gerçek zamanlı tümör izlenmesi (real time tracking) ile dar marjın verme imkanı sağlar. Kısıtlılıkları: sınırlı randomize çalışma, sınırlı tecrübe ve teknolojidir.

Brakiterapi:¹⁷Küçük prostat bezleri (<60 cc) olan seçilmiş hastalarda brakiterapi yapılır. Tek başına brakiterapi alan hastalarda implant, ultrason eşliğinde yapılır. İmplant sonrası dozimetri 1 ay içinde yapılmalıdır. ¹²⁵I ya da ¹⁰³Pd kullanılır.

Prostat Kanseri Düşük Doz Hızlı (LDR) ve Yüksek Doz Hızlı (HDR) Brakiterapi Farkları¹⁷

LDR: Kalıcı implantlar: En sık ¹²⁵I veya ¹⁰³Pd veya ¹³¹Cs radyoaktif kaynaklar kullanılır. RT dozu haftalar veya aylar içinde uygulanır. Akut yan etkiler aylar içinde düzelir. Radyasyondan korunma için aile ve hasta yakınları bilgilendirilir.

HDR: Geçici implant: En sık ¹⁹²Ir radyoaktif kaynak kullanılır. RT dozu dakikalar içinde uygulanır. Akut yan etkiler haftalar içinde düzelir. Radyasyondan korunma için ek önlem gerekmez.

Tablo 5'te NCCN'in risk gruplarına göre tedavi seçenekleri ve **Tablo 7'de** EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP- SIOG Prostat Kanseri Rehberi ve kanıt düzeyleri gösterilmiştir. **Tablo 6,** Tablo 7 de geçen risk gruplarını açıklamak için verilmiştir.

Tablo 5. NCCN TEDAVİ ÖNERİLERİ¹**Tablo 5.1. Çok Düşük risk (VLR):**

Yaşam Beklentisi	Tedavi Seçenekleri
< 10 yıl	Gözlem
10-20 yıl	Aktif izlem
> 20 yıl	Düşük risk gibi tedavi et

Tablo 5.2. Düşük risk (LR):

Yaşam Beklentisi	Tedavi Seçenekleri
< 10 yıl	Gözlem
≥ 10 yıl	Aktif İzlem (hastaların çoğunda tercih edilir) <u>veya</u> EBRT <u>veya</u> Brakiterapi <u>veya</u> Radikal Prostatektomi (RP)

Tablo 5.3. Olumlu (favorable) Orta Risk (FIR):

Yaşam Beklentisi	Tedavi Seçenekleri
5-10 yıl	Gözlem (tercihedilir) veya EBRT veya Brakiterapi (Not: RP bir seçenek değildir.)
>10 yıl	Aktif İzlem <u>veya</u> EBRT <u>veya</u> Brakiterapi <u>veya</u> RP ± pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND)

Tablo 5.4. Olumsuz Orta Risk (Unfavorable Intermediate Risk= UFIR):

Yaşam Beklentisi	Tedavi Seçenekleri
5-10 yıl	Gözlem veya EBRT + 4-6ay ADT veya EBRT +BT Boost (brakiterapiekdöz) +/- 4-6ay ADT (Not: RP bir seçenek değildir)
> 10 yıl	RP+ PLND veya EBRT + 4-6 ay ADT <u>veya</u> EBRT + BT Boost +/- 4-6 ay ADT (Not:Aktif izlem bir seçenek değildir)

Tablo 5.5. Yüksek (HR) veya Çok Yüksek Risk:

Yaşam Beklentisi	Tedavi Seçenekleri
≤ 5 yıl ve aseptomatik	Gözlem <u>veya</u> ADT <u>veya</u> EBRT (Not: RP bir seçenek değildir)
>5 yıl veya semptomatik	EBRT + 1.5-3 yıl ADT <u>veya</u> EBRT + Brakiterapi + ADT (1-3 yıl) <u>veya</u> EBRT+ADT (2 yıl) +abirateron (sadece çok yüksek risk için) veya RP+PLND (Not:Aktif izlem bir seçenek değildir)

Tablo 5.6. Bölgesel Risk Grubu (Regional Risk Group) (Herhangibiri T,N1,M0):

Yaşam Beklentisi	Tedavi Seçenekleri
≤ 5 yıl ve aseptomatik	Gözlem veya ADT
>5 yıl veya semptomatik	EBRT + ADT + Abirateron (tercih edilir) veya EBRT + ADT veya ADT± Abirateron veya RP+PLND (seçilmiş hastalarda)

Tablo 6. Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanserinde biyokimyasal rekürrens için European Association of Urology (EAU) risk grupları¹⁸

Tanım			
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA<10 ng/mL ve GS<7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA>20 ng/mL veya GS>7 (ISUP grade 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA Herhangi GS (Herhangi ISUP grade) cT3-4 veya cN+
Lokalize hastalık			Lokal ileri hastalık

GS=Gleason skor; ISUP:International Society for Urological Pathology; PSA= prostat-spesifik antijen.

Tablo 7. EAU-EANM-ESTRO-ESUR- ISUP- SIOG Prostat Kanseri Rehberi (2022 güncellemesi)¹⁸**Tablo 7.1. Düşük Riskli (LR) hastalık için kanıt ve rehberler özeti.¹⁸**

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Aktif izlem (Aİ)	
Hasta seçimi	
Yaşam beklentisi >10 yıl ve düşük riskli hastalara Aİ önerin	Güçlü
Biyopside intraduktal ve kribriform histolojisi olan hastalar Aİ'den dışlanmalıdır	Güçlü
İlk biyopsiden önce MR yoksa doğrulayıcı biyopsiden önce MR yapın	Güçlü
Doğrulayıcı bir biyopsi yapılırsa hem hedefli biyopsiyi (Herhangi bir PI-RADS ≥ 3 lezyonlardan) hem de sistematik biyopsiyi yapın	Güçlü
MR mevcut değilse, protokol başına doğrulayıcı prostat biyopsileri yapılmalıdır	Zayıf
Bir hasta önceden MR ve ardından sistematik ve hedefli biyopsiler aldıysa, doğrulayıcı biyopsilere gerek yoktur	Zayıf
Hasta takibi	
Tekrar biyopsiler 10 yıl boyunca en az 3 yılda bir yapılmalıdır	Zayıf
PSA progresyonu veya parmakla rektal muayene veya MR bulgularında değişiklik olması durumunda, tekrar biyopsi yapılmadan aktif tedaviye geçilmez	Güçlü
Aktif tedavi	
Toksosite ile hastalığın ilerlemesinin önlenmesi arasında bir seçim yapmayı kabul edenlere Aİ'e alternatif olarak cerrahi veya radyoterapi önerin	Zayıf
Pelvik lenf nodudiseksiyonu (PLND)	
PLND yapmayın	Güçlü
Radyoterapi	
Düşük riskli prostat ca ve iyi idrar fonksiyonu olan hastalara düşük doz hızlı brakiterapi önerin	Güçlü
Görüntü klavuzluğunda IMRT/ Volumetrik ark tedavisi ile 74-80 Gy toplam doz veya orta derecede hipofraksiyasyon 60 Gy/20 fraksiyon/ 4 hafta veya 70 Gy/28 fraksiyon/6 hafta) ADT tedavisi olmadan	Güçlü
Diğer tedavi seçenekleri	
Herhangi bir lokal tedavi almayan asemptomatik hastalara ADT monoterapisi teklif etmeyin	Güçlü
Yalnızca tüm bez tedavisi (krioterapi, yüksek yoğunluklu fokalultrason vb.) veya bir klinik araştırma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektifkohort çalışmasında fokal tedavi	Güçlü

Tablo 7.2.Orta Riskli (IR) Hastalık İçin Rehberler.¹⁸

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Aktif izlem (Aİ)	
ISUP grade grup 2 hastalığı olan yüksek oranda seçilmiş hastalara Aİ önerin (yani <%10 pattern 4, PSA <10 ng/mL, ≤cT2a, görüntülemelerde düşük hastalık yaygınlığı ve düşük biyopsi kapsamı [<3 pozitif kor ve kanser tutulumu ≤ %50 kor olarak tanımlanır [CI]/kor başına]) veya orta riskli hastalığın başka bir tek unsuru görüntülemelerde düşük hastalık yaygınlığı ve düşük biyopsi yaygınlığı ile potansiyel artan metastatik ilerleme riski	Zayıf
ISUP grade grup 3 hastalığı olan hastalar Aİ protokollerinden çıkarılmalıdır.	Güçlü
Dahil edilen düşük hacimli ISUP grade grup 2 hastalığı olan hastaları yeniden sınıflandırın. Aİ protokolleri, sırasında gerçekleştirilen MRI tabanlı olmayan sistematik biyopsileri tekrarlar, > 3 pozitif kor veya maksimum CI> ISUP 2 hastalığın koru> %50'sini ortaya çıkardığı	Zayıf
Radicalprostatektomi (RP)	
Orta riskli hastalığı olan ve yaşam beklentisi> 10 yıl olan hastalara RP önerin.	Güçlü
Ekstrakapsüler hastalık riski düşük olan hastalara sinir koruyucu cerrahi önerin.	Güçlü
Pelvik lenf nodudiseksiyonu (genişletilmiş PLND)	
Öngörülen lenf noduinvazyon riskine dayalı olarak orta riskli hastalıkta bir PLND yapın	Güçlü
Radyoterapi	
İyi üriner fonksiyonu olan uygun orta riskli hastalıkta hastalara düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi önerin	Güçlü
Görüntü klavuzluğunda IMRT/ Volumetrik ark tedavisi (VMAT) ile 74-80 Gy toplam doz veya orta derecede hipofraksiyasyon 60 Gy/20 fraksiyon/ 4 hafta veya 70 Gy/28 fraksiyon/6 hafta ile kombinasyon halinde kısa süreli androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) (4-6 ay).	Güçlü
İyi üriner fonksiyon ve olumsuz orta riskli hastalık durumundaki hastalara görüntü klavuzluğunda IMRT/VMAT ile düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ile boost ve kısa süreli androjen baskılama tedavisi (ADT) (4-6 ay).	Zayıf
İyi üriner fonksiyon ve olumsuz orta riskli hastalık durumundaki hastalara görüntü klavuzluğunda IMRT/VMAT ile yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi ile boost ve kısa süreli androjen baskılama tedavisi (ADT) (4-6 ay).	Zayıf
ADT' kullanmak için gönüllü olmayan hastalarda, IMRT/ Volumetrik ark tedavisi (VMAT) ile 74-80 Gy toplam doz veya orta derecede hipofraksiyasyon 60 Gy/20 fraksiyon/ 4 hafta veya 70 Gy/28 fraksiyon/6 hafta) veya LDR veya HDR brakiterapi desteği ile boost kombinasyonu.	Zayıf
Diğer tedavi seçenekleri	
Yalnızca tüm bez tedavisi (krioterapi, yüksek yoğunluklu fokalultrason vb.) veya bir klinik araştırma ortamında veya iyi tasarlanmış prospektif kohort çalışmasında fokal tedavi önerin	Güçlü
Herhangi bir lokal tedavi almayan orta risk asemptomatik hastalara ADT monoterapisi teklif etmeyin	Zayıf

Tablo7.3.Yüksek Riskli Lokalize Hastalık İçin Radikal Tedavi Rehberleri.¹⁸

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Radikal Prostatektomi (RP)	
Multimodal tedavinin bir parçası olarak seçilmiş yüksek riskli lokalize prostat ca hastalara RP önerin	Güçlü
Genişletilmiş pelvik lenf nodudiseksiyonu (ePLND)	
Yüksek riskli prostat ca da ePLND uygulayın	Güçlü
Devam edip etmemeye karar vermek için RP sırasında lenf nodlarındanfrozen yapmayın veya prosedürü sonlandırın	Güçlü
Radyoterapi	
Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda Görüntü klavuzluğunda IMRT/ Volumetrik ark tedavisi (VMAT) ile 76-78 Gy toplam doz ile kombinasyon halinde uzun süreli androjen baskılama tedavisi (ADT) (2 ila 3 yıl)	Güçlü
İyi üriner fonksiyon ve yüksek riskli lokalize hastalıkta görüntü klavuzluğunda IMRT/VMAT ile brakiterapiboost (yüksek veya düşük doz hızlı) ve uzun süreli androjen baskılama tedavisi (ADT) (2-3 yıl) ile kombinasyon.	Zayıf
Cerrahi veya radyoterapi dışındaki tedavi seçenekleri	
Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalara tüm bez tedavisi veya fokal tedavi önermeyin	Güçlü
Prostat spesifik antijen (PSA) ikilenme zamanı <12 ay veya PSA> 50 ng/ml ya kötü farklılaşmış bir tümörü varsa, herhangi bir lokal tedavi almak istemeyen ya da gönüllü olmayan hastalara yalnızca ADT monoterapisini önerin.	Güçlü

Tablo 7.4.Lokal İleri Evre Hastalık İçin Rehberler.¹⁸

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Radikal Prostatektomi (RP)	
Multimodal tedavinin bir parçası olarak seçilmiş lokal ileri prostat ca hastalara RP önerin	Güçlü
Genişletilmiş pelvik lenf nodudiseksiyonu (ePLND)	
Lokal ileri prostat cada RP'den önce ePLND uygulayın	Güçlü
Radyoterapi	
Lokal ileri hastalığı olan hastalarda Görüntü klavuzluğunda IMRT/ Volumetrik ark tedavisi (VMAT) ile kombinasyon halinde uzun süreli androjen baskılama tedavisi (ADT)	Güçlü
İyi üriner fonksiyon ve yüksek riskli lokalize hastalıkta görüntü klavuzluğunda IMRT/VMAT ile brakiterapiboost (yüksek veya düşük doz hızlı) ve uzun süreli androjen baskılama tedavisi (ADT) (2-3 yıl) ile kombinasyon.	Zayıf

En az 2 yıl boyunca uzun süreli ADT önerin.	Güçlü
cN1 olan M0 veya ≥ 2 yüksek riskli hastalara (cT3–4, Gleason ≥ 8 veya PSA ≥ 40 ng/mL) uzun süreli ADT ile prostat ve pelvise (cN1) görüntü kılavuzluğunda IMRT/VMAT ile 2 yıllık abirateron reçete edin	Güçlü
Cerrahi veya radyoterapi dışındaki tedavi seçenekleri	
Lokal ileri prostat kanseri olan hastalara tüm bez tedavisi veya fokal tedavi önermeyin	Güçlü
Prostat spesifik antijen (PSA) ikilenme zamanı <12 ay veya PSA > 50 ng/ml ya kötü farklılaşmış bir tümörü ya da lokal hastalık ilişkili sıkıntılı semptomları varsa, herhangi bir lokal tedavi almak istemeyen ya da gönüllü olmayan hastalara yalnızca ADT monoterapisini önerin.	Güçlü
cN1 hastalığı olan hastalara lokal tedavi (RP veya IGRT ile IMRT/VMAT) ile birlikte uzun süreli ADT önerin.	Zayıf

Tablo 7.5.RP Sonrası pN0 ve pN1'in adjuvan tedavisi için öneriler.¹⁸

Öneriler	Kanıt Düzeyi
pN0 hastalarında adjuvanandrogen baskılama tedavisi (ADT) reçete etmeyin.	Güçlü
Yüksek riskli (pN0) ve kötü patolojili (ISUP greade 4-5 ve pozitif marjinali veya marjinsiz pT3) hastalara yalnızca adjuvan IGRT ile IMRT/VMAT	Güçlü
Genişletilmiş LND dan sonra pN1 hastalığı olan hastalarla nodal tutulumun özelliklerine göre üç yönetim seçeneğini tartışın. 1. Adjuvan ADT sunun; 2. Adjuvan ADT ye ek olarak IGRT ile IMRT/VMAT 3. eLND sonrası ve ≤ 2 nod tutulumu ve PSA <0.1 ng/mL olan hastaya gözlem	Zayıf

Tablo 7.6.Prostat kanserini küratif olmayan veya palyatif tedavisi için öneriler.¹⁸

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Lokalize prostat kanserili hastalarda dikkatli bekleme (WatchfulWaiting=WW)	
Aseptomatik ve lokalküratif tedaviye uygun olmayan kısa yaşam süresi beklenen hastalara WW	Güçlü
Lokal ileri prostat kanserili hastalarda dikkatli bekleme (WatchfulWaiting=WW)	
PSA ikilenme zamanı> 12 ay PSA<50 ng/mL ve iyi diferansiye tümörü olan, herhangi bir lokal tedavi alamayan ya da isteksiz olan M0 aseptomatik hastalara androjen baskılama tedavisi monoterapisi kullanan ertelenmiş tedavi politikası önerin	Zayıf

Tablo 7.7.Radikal prostatektomi sonrası persistan PSA tedavisi için öneriler.¹⁸

Öneriler	Kanıt Düzeyi
Persistan prostat spesifik antijeni> 0,2 ng/mL olan hastalara daha sonraki tedavi kararlarını etkileyecek ise prostata spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi (PSMA PET) önerin	Zayıf
Metastaz kanıtı olmayan hastalara kurtarma radyoterapisinehormonal tedavi ekeleyin	Zayıf

Roach formülü:

Lenf nodu tutulum riskini hesaplamak için: $2/3 \text{ PSA} + 10 \text{ (GS-6)}$.

Seminal vezikül tutulum riskini hesaplamak için = $\text{PSA} + 10 \times (\text{GS-6})$.

Ekstra kapsülerekstansiyon (ECE) riskini hesaplamak için= $3/2 \times \text{PSA} + 10 \times (\text{GS-3})$.

Kattan Nomogramı: RP, 3D-CRT veya brakiterapi sonrası; primer PSA rekürrensini, progresyonsuz sağkalım ve prostat kanseri spesifik mortaliteyi tahmin eder. (<http://www.nomograms.org>)

ElektifNodal Radyoterapi (“ElectiveNodalIrradiation” =ENI) için Hasta Seçme Önerileri:⁵

- Lenf nodu tutulum riskinin tahmin edilmesi (Roach formülü, Nomogramlar ve genomikprofil ile)
- Yüksek risk var ise ENI yapılması: Hedef: Prostat, seminal veziküller, lenfnodları.

EBRT sıralı (“sequential”) konvansiyonel fraksiyonasyonla veya simültane integre boost (SIB) ile hipofraksiyone olarak verilebilir. EBRT+ Brakiterapi boost verilebilir.

- Düşük risk var ise ENI yapılmaz: Hedef: Prostat, proksimal seminal veziküller. EBRT, SBRT, EBRT + brakiterapi boost, Tek başına brakiterapi?

Bölgesel Lenf Nodu Pozitif Hastalarda Yaklaşım:¹⁷

Prostatın subkapsüler lenfatik ağı, periprostatik lenfatik ağ ile internaliliak, obturator, eksternaliliak ve az sıklıkla presakral lenf nodlarına drene olur.¹⁷Aortik, ana iliak, inguinal ve yüzeyfemoral lenf nodları ise bölgesel olmayan lenf nodlarıdır.¹⁷Klinik evre N1M0 hastalar: küratif amaçla tedavi edilir (EBRT + ADT + Abirateron (tercihedilir)). Post ADT rezidüel lenf nodları, primer hastalık dozuna kadar boost yapılır (normal dokular izin veriyorsa). Bu hastaların tedavisi daha ayrıntılı olarak, yukarıda NCCN ve EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP- SIOG Prostat Kanseri Rehberi’nde bahsedilmiştir.

Prostatektomi Sonrası PSA takibi:¹⁷

RP sonrası PSA başarısızlığının tanımı: $PSA \geq 0.2$ ng/ ml ve ardından ikinci kez PSA ayrıca >0.2 ng / ml (AUA tanımı) olmalıdır.

Adjuvan RT: Yukarıda RP sonrası adjuvan tedavi için öneriler tablosunda belirtilmiştir (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Prostat Kanseri Rehberi’nden¹⁸

Kurtarma (Salvage) RT’si: RP’den sonra tespit edilemeyen ilk PSA’dan sonra yükselen PSA varlığında, görüntüleme veya biyopsi ile lokal hastalığın teyidi durumunda önerilir.

RP’den sonra PSA yüksekliğinde ADT önerilmektedir ve özellikle patolojik T3 hastalığı olan hastalar için, yüksek PSA (>0.7), pozitif sınırlar, yüksek Gleason skoru (8-10), pozitif lenf nodu olan vakalarda hormonoterapi RT ile birlikte ADT önerilir. HT süresi 6 ile 24 ay arasındadır (bikalutamide veya goserelin).

Patolojik N1 için Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi RP sırasında veya sonrasında pozitif lenf nodu bulunan hastalara da verilebilir. Birkaç tedavi seçeneği vardır: ADT, NCCN’e göre kategori 1 seçenektir.¹⁹RP sonrası bazı N1 hastalarda başlangıçta gözlemin güvenli olabileceği retrospektif serilerde gösterilmiştir. Bu nedenle yükselen PSA veya $PSA > 0.1$ olduğunda erken tedavi etmek amacıyla, gözlem yapılabilir. Bu da RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 ve TROG 08.03/ ANZUP RAVES çalışmalarına dayanmaktadır.^{20,21,22}

Son seçenek ADT’nepelvik EBRT eklemektir (NCCN kategori 2B). Bu seçenek retrospektif datalara ve NationalCancer Database analizine dayanır. Bunlardada, lenf nodu pozitif hastalarda, postprostatektomi EBRT+ ADT, ADT’ye kıyasla, biyokimyasal rekürrensizsağkalım, kanser spesifik sağkalım, ve tüm nedenli sağkalımlarda artış göstermiştir.^{23,24}

Yeni Tanı Metastatik Hastalıkta Primer Tümörün Tedavisi

Metastatik kastrasyon duyarlı hastalıkta prostat RT'sini değerlendiren ilk çalışma HORRAD çalışmasıdır.²⁵ 432 hasta, sadece ADT veya ADT+IMRT (prostat IGRT si ile) kollarına randomize edilmiştir. Genel sağkalım anlamlı farketmemiş, ancak PSA progresyonuna kadar geçen zaman RT kolunda anlamlı artmıştır (HR: 0.78). STAMPEDE²⁶ çalışması ise, metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri olan 2061 erkeği sadece ADT vs. ADT+ prostata RT kollarına randomize etmiştir. Bu çalışma, seçilmemiş hastalarda, primer tümöre RT'nin, genel sağkalımı arttırmadığını teyit etmiştir. Bununla birlikte, CHAARTED çalışmasının sonuçlarını takiben hastalar tedavi öncesi görüntüleme yöntemlerine göre analiz edilmeden önce, düşük volümlü ve yüksek volümlü olarak kategorize edildiğinde, düşük volüm grubunda prostat RT'sinin eklenmesi ile sağkalım avantajı gözlenmiş ve bu fark dozu arttırmadan oluşmuştur. STAMPEDE çalışmasında kullanılan RT dozu; 4 haftada toplam 55 Gy, 20 fraksiyonda veya 6 haftada toplam 36 Gy, 6 fraksiyonda veya biyolojik eşdeğer total doz olarak 72 Gy'dir. Sonuç olarak, sadece düşük volümlümetastatik hastalıkta, prostata RT düşünülmelidir. Bu iki randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik review ve metaanalizde, hastalar seçilmediğinde bu grupta, ADT'ne RT eklemenin sağkalıma yararı gösterilememiştir. Bununla birlikte, ≤ 4 kemik metastazı olan hastalarda, prostata RT eklenmesi ile 3 yılda net %7 sağkalım artışı bildirilmiştir.^{27,28}

Tablo 8. CHAARTED^{28,29,30} ve LATITUDE³¹ çalışmalarındaki yüksek volüm ve düşük volümlü hastalık tanımı¹⁸

	Yüksek	Düşük
CHAARTED (volume)	≥ 4 kemik metastazı (ve ≥ 1 vertebra veya pelvis dışı) veya organ metastazı*	Yüksek değil
LATITUDE (risk)	≥ 2 yüksek risk özellik* ≥ 3 kemik metastazı Organ metastazı $\geq$ ISUP grade 4	Yüksek değil

*Lenf nodu metastazı organ metastazı olarak düşünülmez.

M1 Hastalıkta Metastaza Yönelik tedavi ("Metastasis-directedtherapy"=MDT)

Lokal tedaviden sonra nüks eden hastalarda,sistemik tedaviyi geciktirmek amacıyla metastaz-hedefli terapi önerilmiştir. Oligo-rekürren prostat kanserinde MDT'de cerrahi ± SABR vs. izlem³², SABR vs. izlem³³ kullanan çalışmalar mevcuttur. Oligorekürrens, sadece kolin-PET/CT'de³² veya MRI/CT ile konvansiyonel görüntüleme ve/ veya kemik tarama ile,<3 lezyon olarak tanımlanmıştır.³³ Ost. ve ark.larının³² çalışmasında örneklem büyüklüğü küçük olup (62 ve 54 hasta) , hastaların büyük çoğunluğu sadece nodal hastalığa sahipti. Bu çalışmada ADT'siz sağkalım primer sonlanım noktası olup, MDT ile izlem grubuna göre daha uzun bulunmuştur. ORIOLE çalışmasında primer sonlanım noktası 6 ay sonraki progresyon olup SBRT ile, izleme göre daha düşüktür (%19 vs. %61, p=0.005)(33). Şimdiye kadar genel sağkalım artışı gösteren çalışma yoktur. İki geniş derlemede, MDT (SABR), umut verici bir terapatik yaklaşım olarak tanımlanmasına rağmen,devam eden randomize kontrollü çalışmaların sonuçları yayınlanana kadar hala deneysel olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir.^{18,34,35}

Kaynaklar

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Version 1.2023 September 16, 2022. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
2. Pan HY, Jiang J, Hoffman KE, Tang C, Choi SL, Nguyen QN, et al. Comparative Toxicities and Cost of Intensity-Modulated Radiotherapy, Proton Radiation, and Stereotactic Body Radiotherapy Among Younger Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jun;36(18):1823-1830. doi: 10.1200/JCO.2017.75.5371.
3. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Wei JT, Montie JE, Miller DC, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:162-168. doi:10.1016/j.eururo.2012.06.055
4. Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM, Kuo TM, Wu Y, Stürmer T, et al. Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1136-1143.
5. Tendulkar R, MD, Cleveland Clinic, ASTRO Annual Refresher Course, March 19-21,2021. Genitourinary Cancers. <https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Live-Meetings/2021/ASTRO>
6. Critz FA, Benton JB, Shrake P, Merlin ML. 25-Year disease-free survival rate after irradiation for prostate cancer calculated with the prostate specific antigen definition of recurrence used for radical prostatectomy. *J Urol*. 2013 Mar;189(3):878-83. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.061.
7. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosh W, Bruner DW, Bahary JP, et al. Effect of standard vs doseescalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;14;4(6). doi:10.1001/jamaoncol.2018.0039
8. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008;20;358(12):1250-61. doi: 10.1056/NEJMoa074311.
9. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220.
10. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1425-1437. doi: 10.1056/NEJMoa1606221.
11. Hürmüz P.(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi). Erken Evre Prostat Kanserinde Radyoterapi. Sunum, 2022.
12. Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline part I: introduction, risk assessment, staging and risk-based management. *J Urol* 2022;208(3):505-507. doi: 10.1097/JU.0000000000002757.

13. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline part II: principles of active surveillance, principles of surgery and follow-up. *J Urol.* 2022;208(1):19-25. doi:1097/JU.0000000000002758.
14. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline part III: principles of radiation and future directions. *J Urol.* 2022;208(1):26-33. doi:10.1097/JU.0000000000002759.
15. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, Bentzen S, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(6):354-369. doi: 10.1016/j.jco.2018.08.002.
16. Mahase SS, D'Angelo D, Kang J, Hu JC, Barbieri CE, Nagar H. Trends in the Use of Stereotactic Body Radiotherapy for Treatment of Prostate Cancer in the United States. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1920471. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.20471.
17. Yavaş Ç, Bölüm 24 Prostat Kanseri, Topkan E, Kaytan Sağlam E., Yıldız F., Özyiğit G., Özbek Okumuş N., Güler O.C., Erpolat P., Akyürek S., Selek U., Özşaran Z. Editörler: Önal C. *Klinik Radyasyon Onkolojisi El Kitabı.* Ankara : Akademisyen Kitabevi, 2021.
18. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>. 978-94-92671-16-5, EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN.
19. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wildin G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;7:472-479. doi:10.1016/S1470-2045(06)70700-8
20. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10260):1413-1421. doi:10.1016/S0140-6736(20)31553-1
21. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magne N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1341-1352. doi:10.1016/S1470-2045(20)30454-X
22. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberk M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1331-1340. doi:10.1016/S1470-2045(20)30456-3

23. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol.* 2011;59:832-840. doi:10.1016/j.eururo.2011.02.024
24. Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efstathiou JA. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;9;107(7):djv119. doi:10.1093/jnci/djv119
25. BoeveLMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjeset WPJ,,et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Tria. Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3): 410-418. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.008
26. ParkerCC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;1;392(10162):2353-2366. doi:10.1016/S0140-6736(18)32486-3
27. Burdett S, Boevé LM , Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH , Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76(1):115-124. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.003
28. Sweeney CJ,Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive ProstateCancer. *N Engl J Med.* 2015; 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
29. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657
30. Gravis G, Boher JM , Chen YH , Liu G , FizaziK, Carducci MA ,et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 2018;73(6):847-855. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.001.
31. FizaziK, Tran MP, FeinL, MatsubaraN, AntolinAR, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
32. Ost P, ReyndersD, DecaesteckerK, FonteyneV, LumenN, Bruycker AD, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial.J Clin Oncol. 2018;10;36(5):446-453. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4853.

33. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;1;6(5):650-659. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
34. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, Moris L, Van den Broeck T, Devos G, et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(2):174-188. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.005.
35. Connor M.J, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, Ahmed HU, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):582-593. doi: 10.1016/j.euo.2020.07.004.

Bölüm 17

Prostat Kanserinde Fokal Tedaviler

Burak Köseoğlu, Özer Güzel

1.Giriş

Prostat kanseri, tüm dünyada erkeklerde en sık tanı koyulan ikinci kanserdir.¹ Prostat spesifik antijen (PSA) kullanımının yaygınlaşması ile prostat kanserinin erken tanınması ve lokalize prostat kanseri aşamasında tanı alması da yaygınlaşmıştır.²

Doğal seyri oldukça uzun olan prostat kanseri (PK)nin özellikle son yıllardaki tedavi gelişmeleri ile hastaların hastalısız sağkalım süreleri uzamıştır. Buna bağlı olarak tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkilerin yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle daha az yan etkileri olan tedavilerin arayışı gündeme gelmiştir.² Lokalize prostat kanseri olan erkeklerde tedavi kararı; risk sınıflandırması, hastanın komorbiditeleri ve hasta tercihleri ile belirlenir. Günümüzde düşük riskli lokalize prostat kanseri tanısı konan erkeklerle genellikle aktif izlem, radyoterapi (RT) veya radikal prostatektomi (RP) gibi tedavi seçeneklerinden biri tercih edilmektedir. RT ve RP lokalize prostat kanseri olgularında progresyonsuz sağkalım avantajı sağlamasına rağmen, bu radikal tedaviler sonucunda hastaların cinsel, üriner ve barsak fonksiyonlarında bozulmalar ortaya çıkabilir.² Bu durum fokal tedavi yaklaşımlarını ön plana çıkarmıştır. Fokal tedavide amaç, organdaki kanserli dokunun yok edilip sağlam parankimal yapıyı ve radikal tedavide ortaya çıkan yan etkilerden de hastayı korumaktır.

Prostat kanseri sıklıkla multifokal bir hastalık olmasına rağmen, kanserin progresyonu ve metastazı sıklıkla ‘indeks lezyon’ olarak adlandırılan tek bir odaktan olmaktadır. İndeks lezyon diğer lezyonlara göredaha yüksek gleason skorlu lezyon olarak tanımlanır. Gleason skor lezyonlar arasında eşit ise ekstraprostatik uzanımı olan veya daha büyük olan lezyon indeks lezyon olarak adlandırılır.³ Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (mpMRG) gelişmeler ve füzyon biyopsi sayesinde prostattaki klinik önemli kanserin ve indeks lezyonun doğru lokalizasyonda tespit edilmesi daha mümkün hale gelmiştir.⁴Yapılan bir çalışmada mpMRG’nin radikal prostatektomi spesimenindeki indeks lezyonu %92 oranında tespit edebildiği bildirilmiştir.³

2.HASTA SEÇİMİ

Başarılı fokal tedaviprosedür öncesi mpMRG, biyopsi ve biyomarkerlar ile uygun tanısal değerlendirmenin yapılarak hasta seçilmesine dayanır.⁵ Prostat kanserinde fokal tedaviler prostata lokalize hastalarda endikedir. İdeal hasta grubu tek odakta lezyonu olan veya indeks lezyona eşlik eden aynı tarafta düşük risk karakterlerini taşıyan odağı olan hastalardır. Çok odaklı ve iki taraflı lezyonu olan hastalar günümüz şartlarında fokal tedaviye uygun değildir.⁶Orta riskli lokalize prostat kanserinde fokal tedavinin sadece klinik çalışmalar düzeyinde yeri vardır.⁷

3.FOKAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Fokal tedavi yöntemleri, kullanılan enerji kaynağına göre çeşitlilik gösterir. Tablo 1’de fokal tedavi yöntemleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Prostat kanserinde fokal tedavi yöntemleri

PROSTAT KANSERİNDE FOKAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ
1- Kriyoterapi-Cryosurgical Ablation of Prostate
2-High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)
3-Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound (MRgFUS)
4-PhotoDynamic Therapy (PDT)
5-Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA)
6-Irreversibl Electroporation (IRE)
7-Laser InterstitialThermotherapy (LITT)

3.1. KRİYOTERAPİ - CRYOSURGICAL ABLATION OF PROSTATE

Kriyoterapi, hızlı donma ve çözülme döngüleri yoluyla kanser hücrelerinin apoptozunu indükleyen, prostat kanserinde ilk uygulanan fokal tedavi yöntemidir.⁸Hücrede ani donmayla oluşan buz kristalleri ve protein denatürasyonu ile hücre içi hiperosmolar ortam oluşur. Bunun sonucunda hücrede dehidrasyon gelişir ve membranın direk rüptürü gözlenir. Kriyoterapinin bir diğer etki mekanizması da soğuma sonucu oluşan vasküler staz ve ani çözülmede görülen mikrotrombüsler sonucu hücrede iskemik durumun görülmesi ve apoptozis hızlanmasıdır.

Kriyoterapi, transrektal ultrason eşliğinde yerleştirilen 17-gauge probalar, üretral ısıtıcı ve eksternal sfinkter ile rektal duvar seviyesine konan termoreseptörlerle genel veya spinal anestezi altında litotomi pozisyonunda gerçekleştirilir. Üretral kateter yerleştirilip mesane doldurulur. Mesanenin doldurulmasındaki amaç intraperitoneal organları alandan mümkün olduğunca uzak tutmaktır. Ardından prostatın işlem uygulanacak bölgelerine transrektal ultrason eşliğinde perineal probalar yerleştirilir. Problar üretral hasarın en aza indirgenmesi için üretradan yaklaşık 5-10 mm uzağa yerleştirilmelidir.⁹İşlem sırasında komşu organlarda hasarı önlemek için prostat rektum arasına yerleştirilen termoreseptörlerle sıcaklık takip edilir. Üretral ısıtıcı sayesinde üretrada sıcaklık dengesi sağlanır ve üretral hasar engellenmeye çalışılır. Ardından problardan argon gazı verilerek prostat içi sıcaklık -40 °C’ye kadar düşürülür. Sıcaklık -40 °C’ye düştüğünde argon kesilerek helyum doldurulur ve ısıtma başlatılır. Bu şekilde 1 adet donma-çözülme döngüsü sağlanmış olur.

Kriyoterapinin onkolojik sonuçları ile ilgili prospektif veri eksikliği mevcuttur; bunun nedeni, çalışmaların sıklıkla kısa takip süreli ve karşılaştırmalı olmayan tek kollu çalışmalar olmasıdır. 1160 Hastanın değerlendirildiği COLD (Cryo On-Line Database) çalışmasında tedavi sonrası PSA yüksekliği gözlenen 164 hastadan alınan kontrol biyopsilerin 43’ünde (%26,3) prostat kanseri saptanmış olup bunların median gleason skoru 6 olarak bulunmuştur.¹⁰Parsiyel ve tüm gland kriyoablatif tedavinin uygulandığı orta riskli toplam 897 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada, parsiyel ablasyon yapılan hastaların %48’ine tedavi sonrası biyopsi yapılmış ve sadece hastaların %2,1’inde biyopsi pozitifliği saptanmıştır.¹¹ Bu

çalışmada hangi hastalara ne sebeple biyopsi uygulandığı ve biyopsi sonucundaki gleason skorları belirtilmemiştir. Yine bu çalışmada, biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (BPFS) parsiyel ablasyon yapılanlarda tüm gland ablasyon yapılanlara göre daha kötü tespit edilmiş; ancak, bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (2 yıllık BPFS 80.7%-87.2% ve 5 yıllık BPFS 70.0%-76.4%)($p=0,26$). Valerio ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemede 10'u retrospektif 11 çalışma değerlendirilmiştir. Bu hastalarda fokal tedaviler sonrası yapılan biyopsilerde klinik anlamlı prostat kanseri oranı %5,4 olarak saptanmıştır.¹² Düşük riskli lokalize prostat kanseri olan 317'si tüm gland 317'si fokal gland kriyoablasyon ile tedavi edilen toplam 634 hastanın incelendiği çalışmada BPFS 60 aylık izlemde tüm gland grubunda ve fokal gland grubunda sırasıyla %82,1 ve %73 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bulunmamıştır ($p=0,1$). Yine bu çalışmada tüm gland ablasyon yapılan hastaların %30'una PSA yüksekliği nedeni biyopsi yapılmış ve %11,6'sında pozitiflik saptanmış iken fokal gland ablasyon yapılanların %17'sine biyopsi uygulanmış hastaların %14,5'inde pozitif biyopsi saptanmıştır.¹³

Kriyoterapi sonrası görülen komplikasyonlar; akut üriner retansiyon, üriner enfeksiyon, hematüri, erektil disfonksiyon (ED), üriner inkontinans, rektal kanama ve ağrı, rektouretral fistüllerdir.¹⁴ Prostattan kaynaklanan ölü debris hücreler, üretradan atılması sırasında üretrada retansiyona ve enfeksiyona yol açabilmektedir. Yine, prostatta gerçekleşen ödem de akut üriner retansiyonun bir başka sebebi olabilmektedir. Bu nedenle işlem sonrası 3-10 gün üretral kateter bırakılması önerilmektedir.¹⁵ Üriner enfeksiyon ve akut epididimoorşit kriyoablasyon sonrası %9 civarında görülmektedir.¹⁶ Bu nedenle hastalara işlem sonrası 7 gün kadar antibiyoterapi önerilmektedir. Hematüri tüm fokal tedavi yöntemlerinde sıklıkla görülen bir durum olmakla birlikte literatürde kan transfüzyonu gerektirecek boyutta hematüri bildirilmemiştir.¹⁵

Erektil disfonksiyon prostat kanserinin küratif tedavilerinde yaygın görülen bir sonuç olmakla birlikte fokal tedavilerde bu oran daha düşüktür. Kriyoablasyon ile radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi tedavileri bu açıdan karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur.¹⁷ Bir çalışmada fokal gland ablasyonu yapılan hastalarda tüm gland yapılanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha iyi erektil sonuçlar elde edilmiştir.¹³ Yine, Tay ve ark. yaptığı orta riskli prostat kanseri olan hastalardaki fokal ve tüm gland kriyoablasyonun karşılaştırıldığı çalışmada fokal gland grubunun 12 aylık takibinde erektil fonksiyonu kazanma olasılıkları 2.1 kat yüksek bulunmuştur(46.8%-29.5%, $P=0.001$).¹¹

İnkontinans kriyoablasyon sonrası oldukça nadir bir komplikasyondur. Ellis ve ark. 60 hastalık kriyoterapi sonuçlarında hastaların 6 aylık takibinde %3,6'sında aralıklı inkontinans mevcut olduğunu; ancak, hiçbirinin ped kullanacak derecede kaçırmadığını belirtmişlerdir.¹⁸ Yine, 2118 hastanın değerlendirildiği derlemede 12 aylık takipte inkontinans oranı %1'in altında bulunmuştur.⁷

Kriyoterapi ve diğer fokal tedavilerin en önemli komplikasyonu üriner fistüllerdir. Üriner fistüller kriyoterapi sonrası oldukça nadir bir komplikasyondur. 122 Hastanın uzun dönem takip edildiği bir çalışmada hiçbir hastada fistül gelişmediği gösterilmiştir.¹⁶ Literatürdeki en kapsamlı komplikasyon çalışmalarından birinde ise toplam 1160 fokal kriyoablasyon uygulanan hastadan sadece birinde rektouretral fistül görüldüğü belirtilmiştir.¹⁰

Kriyoablasyon, fokal tedavi yöntemleri arasında sık tercih edilen güçlü bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

3.2. HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU)

HIFU, odaklanmış yüksek yoğunluklu ultrason dalgaları sayesinde dokuda kavitasyon oluşturma ve koagülasyon nekrozu yapma esasları ile çalışır.¹⁹ Kriyoablasyondan farklı olarak HIFU’da doku sıcaklığı 60°C’nin üzerine çıkarılır.

HIFU, kriyoablasyona benzer şekilde spinal veya genel anestezi altında litotomi veya lateral dekubitus pozisyonunda uygulanır. Rektal sıcaklığın 37°C civarında kalması için rektal soğutucu yerleştirilir. Ardından rektal prob yerleştirilir. Rektal prob tedavinin hem planlaması hem de tedavi sırasında ablasyona uğrayan alanların izlenmesi için kullanılır.¹⁷

HIFU tedavisinin en önemli sınırlayıcıları prostat hacmi, lezyonun lokalizasyonu ve prostattaki kalsifikasyonlardır. Kalsifikasyonlar, ultrason dalgalarının hedeflenen noktalara erişmesine engel olabilir.²⁰ Özellikle, prostat hacmi 50 cc’den büyük hastalarda HIFU öncesi transüretral rezeksiyon-prostat (TUR-P) veya hormon tedavisi uygulanması önerilmektedir.⁹

HIFU başlangıçta RP’ye uygun olmayan veya istemeyen hastalarla, RT sonrası kanser nüksü görülen hastalara tüm gland ablasyonu şeklinde uygulanmaktaydı.²⁰ Daha sonra özellikle RT sonrası nükslere fokal olarak uygulanan HIFU’nun tüm gland ablasyonu kadar etkili olduğu ve neden olduğu morbiditelerin de az olduğu tespit edildi.²¹

HIFU onkolojik sonuçları ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri olan 1032 hastanın retrospektif değerlendirildiği yazıda fokal ablasyon ile hemi-gland ablasyon karşılaştırılmış, 96 aylık takipte tedavisiz sağkalım %48 olarak hesaplanmış ve bu açıdan iki tedavi seçeneği arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.²² 96 Aylık takipte hastaların %19’una radikal tedavi seçeneği sunulması gerekirken bu hastaların genelde yüksek riskli hastalar ile bilateral/multifokal kanserler olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmayla benzer sonuçların elde edildiği 625 katılımcının bulunduğu prospektif çalışmada 5 yıllık takipte %88 hastada herhangi radikal veya sistemik tedavi yapılmasını gerektirecek bir rekürrens/metastaz görünmediği raporlanmıştır.²³ HIFU’yu RT-RP gibi radikal tedavilerle karşılaştıran randomize-kontrollü çalışmalar literatürde çok fazla bulunmamaktadır.⁷ 425 HIFU 194 laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) yapılan hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise 4 yıllık takipte iki grup arasında sistemik tedaviye ihtiyaçsızlık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,29)(LRP grubu %91, HIFU grubu %86).²⁴ Yine, benzer tasarlanmış bir çalışmada; 55’i HIFU ile 55’i robotik yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) ile tedavi edilmiş toplam 110 prostat kanseri hastası değerlendirilmiştir. HIFU kolunda 7; RYLRP kolunda ise 6 hastada sekonder bir tedaviye ihtiyaç duyulmuştur.²⁵ Bu çalışmada HIFU kolundaki hastaların daha erken kontinansı sağladığı, 2. yılın sonunda ise kontinans oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir. Erektile fonksiyon HIFU kolunda RYLRP’ye göre daha iyi olarak tespit edilmiştir.

RT ile tedavi edilen hastalarda görülen biyokimyasal rekürrenslerde kurtarma RP küratif bir tedavi seçeneğidir; ancak, yüksek morbidite ve yan etkiler içerir. Bu senaryoda düşük yan etkilerinden dolayı fokal tedaviler terapötik bir araç olarak savunulmuştur.²⁰ 5 Yıllık prospektif bir çalışmada RT sonrası biyokimyasal nüks görülen prostat kanseri hastalarına tüm gland HIFU uygulanmış ve bu hastalarda biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %53 olarak tespit edilerek diğer kurtarma tedavi ile karşılaştırılabilir olduğu ifade edilmiştir.²⁶

HIFU tedavisinin en yaygın görülen yan etki ve komplikasyonları; idrar yolu enfeksiyonları (%8,5), akut üriner retansiyon (%10), ED (%23), üretral darlık (%8), rektal ağrı ve kanama

(%11), rektöüretal fistül (%0–5) ve üriner inkontinans (%10)'tır.¹⁴ HIFU, üriner inkontinans ve idrar retansiyonu açısından kurtarma kriyoterapisine göre daha iyi sonuçlara sahiptir.²⁶

İdrar yolu enfeksiyonu HIFU tedavisi sonrası %8,5 civarında görülür.²³ Fokal tedavilerin öncesi veya sonrasında antibiyotik tedavisi verilmesiyle ilgili net bir konsensus yoktur. HIFU tedavisi öncesi tek doz antibiyotik verilmesinin enfektif komplikasyonları azaltmadığı gösterilmiştir.²⁷

Akut üriner retansiyon, fokal tedaviler sonrası prostattaki ödeme bağlı veya prostattan kaynaklanan ölü debris hücrelerinin üretradan atılması sırasında oluşabilir. Bu durumda hastalar ödem ve debris hücre atılımı azalana kadar üretral kateter ile izlenebilir.¹⁵ Kateter çekilmesini takiben ikinci kez retansiyon gelişmesi durumunda hastalara transüretal rezeksiyon gerektiren obstrüktif nekrotik doku olasılığından ötürü anestezi altında sistoskopi işlemi önerilir.²⁸ HIFU öncesi TUR-P yapılan hastalarda akut üriner retansiyon riskinin azaldığı gösterilmiştir.²⁹

Inkontinans, fokal tedaviler sonrası yaygın bir komplikasyon değildir. HIFU ile RP'nin karşılaştırıldığı PART çalışmasında üriner yaşam kalitesi ve üriner fonksiyonların HIFU grubunda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, idrar kaçırmanın HIFU yapılan hastalarda daha az görüldüğü ve 6. ay takibinde bu hastaların hiçbirinin ped kullanmadığı tespit edilmiştir.³⁰ HIFU tedavi sonrası değerlendirmenin ve 5 yıllık takibin yapıldığı 625 hastanın bulunduğu çalışmada hastaların %97'sinin ped kullanmasını gerektirecek inkontinansı olmadığı bulunmuştur.²³ Aynı çalışmada sadece 2 hastada rektöüretal fistül gözlemlendiği rapor edilmiştir.

ED, diğer fokal tedavilerde olduğu gibi HIFU'da da radikal tedavilerden daha az görülmesi beklenen bir yan etkidir. 55'i HIFU, 55'i RYLRP ile tedavi edilmiş toplam 110 prostat kanseri hastasının değerlendirildiği çalışmada erektil fonksiyonlar HIFU grubunda daha iyi saptanırken, fosfodiesteraz 5 inhibitörlerine (PDE5-İ) persiste yeni gelişen ED, HIFU grubunda daha düşük saptanmıştır (HIFU:%20-RYLRP:%44).²⁵ HIFU ile RP'nin karşılaştırıldığı PART çalışmasında HIFU grubunun daha iyi seksüel fonksiyonlara sahip olduğu; ancak, iki grup arasında cinsel istek açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.³⁰ HIFU tedavisi sonrası ED'nin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada 1. yılın sonunda hastaların başlangıçtaki erektil fonksiyonlara tamamen döndüğü tespit edilmiştir. Bu hastalarda geçici ED 1. ayda istatistiksel anlamlı IIEF-15 skor düşüşü ile görülürken, tedavi başlangıcında %10 olan PDE5-İ kullanım oranı, 1. yıl sonunda %37 olarak gözlenmiştir.³¹

Rektöüriner fistüller fokal tedavilerin en korkulan ve en nadir yan etkilerindendir. Genel olarak, fokal tedaviler sonrası %1'den daha az görülür.³² Fistül oluşumu açısından yüksek riskli hastalar; kurtarma tedavisi yapılan hastalar, prostatın posterior bölümüne yerleşmiş tümör olması ve ektrakapsüler yayılımın bulunmasıdır.¹⁵ Başlangıç tedavisi çoğu zaman konservatiftir ve uzun süreli üriner kateterizasyon ile yapılır. Bazen kolostomi açılması gerekebilir. Takiben fistül traktının onarımı ve sistemlerin rekonstrüksiyonu planlanır. Rektal fistül oluşumunda riski artıran bir diğer faktör HIFU sırasında ölçülen rektal duvar kalınlığıdır. Rektal duvar kalınlığının 6 mm üzerinde olması riski artırır ve bazı kaynaklara göre HIFU için kontrendikasyon oluşturur.³³

HIFU, fokal tedavi yöntemleri arasında en çok çalışılan ve kriyoablasyonla beraber en çok tercih edilen tedavi yöntemidir.

3.3. MAGNETIC RESONANCE GUIDED HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (MRgFUS)

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), prostat kanseri tanı ve takibinde son yıllarda kullanımı artmış bir görüntüleme yöntemidir. Magnetik rezonans görüntüleme kılavuzluğunda HIFU (MRgFUS) ile ilgili literatürde kısıtlı çalışma bulunmaktadır.²⁰

İlk vaka sunumu Kuzey Amerika'dan Lindner ve ark. tarafından yapılmış ve düşük riskli prostat kanseri hastası MR kılavuzluğunda yoğunlaşmış US dalgaları ile ablate edilmiştir.³⁴ İşlemden 1 ay sonra hastada herhangi bir yan etki görülmemiş ve MRG'de ablasyon yapılan bölgede perfüzyon olmadığı gösterilmiştir. Yine, 5 hastanın MRgFUS ve 7-14 gün sonrasında RP yapılarak tedavi edildiği seride RP spesimenlerinde MRgFUS ile ablasyon yapılan bölgelerde rezidü tümör görülmediği raporlanmıştır.³⁵ Tay ve ark. yaptığı 14 hastalık çalışma bu konudaki en kapsamlı çalışma gibi görünmektedir. Tamamı Gleason skor 6 olan düşük risk grubundaki hastalara MRgFUS sonrası 6 ve 24. ayda kontrol biyopsi uygulanmış, 6. ayda biri Gleason 3+4, altısı Gleason 3+3 toplam 7 hastada ablasyon dışı bölgede kanser saptanmıştır. 24. ay biyopside ise kanser saptanan toplam 8 hastanın 4'ünde ablasyon bölgesinde (biri Gleason 4+4 biri Gleason 3+4) kanser görüldüğü raporlanmıştır.³⁶ Aynı çalışmada 1 hastada akut üriner retansiyon, 2 hastada ürogenital enfeksiyon gelişmiş olup ciddi komplikasyon görülmemiştir. Üriner ve seksüel fonksiyonların ise başlangıç fonksiyonlarına göre istatistiksel anlamlı kötüleşmediği gösterilmiştir.

MRG kılavuzluğunda HIFU'nun transüretral (TULSA) uygulanabileceğini gösteren çalışmalar da yayınlanmaya başlamıştır. Özellikle, anterior prostat lezyonlarında daha etkili olabileceği düşünülmektedir.³⁷ Bu konuyla ilgili Mart 2022 tarihinde yayınlanan en güncel derlemede, toplam 224 hastanın TULSA ile tedavi edildiği; sadece hematüri, akut üriner retansiyon ve üriner enfeksiyon gibi Clavien 1-2 komplikasyonların görüldüğü belirtilmiştir. Rektal fistül hiçbir hastada raporlanmamıştır. Erektile ve üriner fonksiyonların ise başlangıç fonksiyonundan anlamlı olarak daha kötü olmadığı gösterilmiştir.³⁸

MRgFUS yöntemi fokal tedaviler arasında gelişime açık deneysel yöntemlerden biri olarak kabul edilebilir.

3.4. PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT)

Fotodinamik terapi (PDT), oral veya intravenöz (IV) yolla uygulanan fotosensitif bir ajana, prostata transperineal yöntemle uygun dalga boyundaki ışığın verilmesi ve sonucunda prostat dokusu içinde son derece toksik olan oksijen radikallerinin oluşturulması esasına dayanır.⁶ Aynı zamanda, bu fotosensitif ajan vasküler yapılarda da etkili olup doku nekrozuna ek olarak vazokonstriksiyon ve damar trombusüne de yol açar.

PDT, genel anestezi altında uygulanır. Hastaya ultrason kılavuzluğunda transperineal olarak fiber kateterler yerleştirilir. Ardından IV yolla hastaya padeliporfin gibi fotosensitif bir ajan uygulanır. Fiber kateterlerden salınan uygun dalga boyundaki ışık etkisini prostatta gösterir. Ortalama işlem süresi 1,5-2 saat olarak belirtilmektedir. İşlem sonrası hasta 6 saat kadar loş ortamda kalır. Yaklaşık 2-3 gün hastanın güneş ışınlarından korunması önerilir.³⁹

PDT ile ilgili en çok ön plana çıkan çalışma aktif izlem ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmadır.⁴⁰ PDT kolundaki hastalar, aktif izlem grubundaki hastalara göre

daha az progrese olmuş ve radikal tedaviye daha az ihtiyaç duymuşlardır. Ek olarak, PDT kolundaki hastalarda 2. yılın sonunda yapılan biyopsilerde daha fazla negatifliğe rastlanmıştır. Bu çalışmanın daha sonra yayınlanan güncellenmiş verilerinde PDT'nin aktif izleme üstünlüğünün devam etmekte olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Bu çalışmanın limitasyonları düşük riskli prostat kanseri olan erkeklerde kanser dokusunu yok etmek için tasarlanmış bir tedavi modalitesinin; öncelikle, düşük riskli prostat kanserli erkeklerde gereksiz tedaviden kaçınmayı amaçlayan bir modaliteye karşı uygunsuz bir şekilde karşılaştırılması ve aktif izlem kolundaki hastalarda alışılmadık derecede yüksek gözlenen hastalık ilerleme oranıdır.¹⁴ Akut üriner retansiyon PDT ile tedavi edilen grupta %7 oranında görülürken, ED her iki grupta %1 olarak görülmüştür.

Güncel bulgular eşliğinde değerlendirildiğinde PDT henüz kısıtlı verilere sahip bir fokal tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

3.5. RADYOFREKANS ABLASYON (RITA)

Radyofrekans ablasyon (Radiofrequency interstitial tumor ablation-RITA), radyofrekans dalgaların kullanıldığı bir termal ablasyon yöntemidir. Sıcaklık 60°C ve üzerine çıkarak; hücre membran hasarı, protein denatürasyonu ve direk sitodestruksiyonla dokuda hasara yol açar.³⁹

RITA, transrektal ultrason kılavuzluğunda transperineal yerleştirilen bipolar veya monopolar iğneler vasıtasıyla gerçekleştirilir. Monopolar iğne kullanılıyorsa tek iğne direk tümör içine; bipolar iğneler mevcutsa tümörün iki tarafında olacak şekilde iki iğne yerleştirilir.

RT sonrası rekürrens gözlenen 11 hastanın 8'inin RITA ile tedavi edildiği çalışmada hastaların %90'mın PSA değerleri yarıdan daha aşağıya düşmüş ve 12. ay takiplerindeki sistematik biyopside hastaların yarısı tümörsüz olarak tespit edilmiştir.⁴² Bu çalışmada komplikasyon olarak en fazla makroskopik hematüri görülmüştür. RITA sonrası RP yapılan toplam 10 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise RITA uygulanan alanlarda vital tümör dokusunun izlenmediği histopatolojik olarak raporlanmıştır.⁴³

RITA yönteminin uzun dönem sonuçları ortaya çıktıkça fokal tedaviler arasında umut vaat eden bir yöntem olacağı söylenebilir.

3.6. IRREVERSIBLE ELECTROPORATION (IRE)

Irreversible electroporation (IRE), yüksek voltaj düşük enerjili elektrik akımlarıyla hücre membranında por açılması esasına dayalı çalışır. Porların açılması sonrası hücre içi ve dışı elektrolit değişimleriyle apoptozis ve hücre ölümü gerçekleşir.³⁹

IRE ekipmanı, transrektal ultrason kılavuzluğunda perineal bölgeden birbirine paralel olarak yerleştirilen probalar ve bu probaların bağlandığı bir jeneratörden oluşur. Probalar birbirine 1-2 cm; üretra ve rektuma ise en az 5 mm uzaklıkta yerleştirilmelidir. Böylece rektal ve sfinkterik travmadan kaçınılması olur.

IRE yapılan 25 hastanın değerlendirildiği çalışmada üriner, seksüel ve barsak fonksiyonları açısından başlangıca göre bir farklılık kaydedilmemiş olup; takiplerde tedavi bölgesinde

mpMRG ve biyopside şüpheli bir alan tespit edilmemiştir.⁴⁴ Tedavi bölgesine bitişik alanlarda şüpheli lezyonu olan 4 hastadan alınan biyopsilerde klinik anlamlı kanser saptanmıştır. 63 Hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada organ sınırlı klinik anlamlı prostat kanseri olan hastalar IRE ile tedavi edilmiş. 6 aylık takipte hastaların yaşam kalitesinde bir değişiklik gözlenmezken; mental, üriner ve barsak fonksiyonlarında da bir farklılık görülmemiştir.⁴⁵ Hastalara tedavi sonrası 6. ayda yapılan biyopside ise %75 hastada klinik anlamlı kanser saptanmadığı rapor edilmiştir. Henüz gelişim aşamasında fokal bir tedavi yöntemi olan IRE teknik açıdan zor sayılabilecek bir seçenektir.

3.7. LASER TERMOTERAPİ (LITT)

Laser termoterapi (Laser Interstitial ThermoTherapy-LITT), dokuları laser enerjisi vasıtasıyla termal hasara uğratan bir fokal tedavi yöntemidir. Dokuda 60°C'nin üzerine çıkan sıcaklık sonucu oluşan termal hasar ve koagülasyon nekrozunun ardından doku ölümü gerçekleşmiş olur.⁴⁶

Günümüzde sıklıkla MRG kılavuzluğunda transperineal veya transrektal olarak yerleştirilen laser problemleri ile gerçekleştirilir. İşlem sırasında MRG multiplanar görüntüleri sayesinde üretra, rektum, prostat kapsülü gibi kritik yapılar da takip edilebilir. Aynı zamanda MRG planar görüntüleri gerçek zamanlı termal geribildirim sağlar. İşlem genel veya spinal anestezi altında yapılabilirken hastalar aynı gün taburcu edilebilirler.³⁹

Düşük riskli prostat kanseri olan 12 hastaya LITT yapılan bir çalışmada 6. ay biyopside hastaların 1/3'ünde aynı bölgede kanser tespit edilmiş. Tedavi sonunda hastaların seksüel ve üriner fonksiyonlarında bir farklılık saptanmamıştır.⁴⁷ Lepor ve ark. tarafından yayınlanan 25 hastalık çalışmada tedavinin 1. yılında hastaların %96'sının prostat biyopsinin negatif olduğu gösterilmiş ve hastalarda üriner ve seksüel fonksiyonlar açısından başlangıça göre kötüleşme izlenmemiştir.⁴⁸ %85'i düşük risk kalanı orta risk grubundan 27 hastanın LITT ile tedavi edildiği prospektif faz II çalışmada ise tedavinin 12. ayında hastaların %11'inde tedavi alanında, %30'unda tedavi edilen alanların dışında biyopsi pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde erektil disfonksiyon veya idrar kaçırma gözlenmezken en sık hematüri ve idrar retansiyonu gözlenmiştir.⁴⁹

LITT ile ilgili çalışmaların genellikle düşük hasta sayıları ile yapıldığı dikkat çekerken henüz tam sonuçları yayınlanmamış 98 hastanın değerlendirildiği bildiride 1. yılın sonunda %23 oranında tedavi edilen bölgede rekürrens gözlenmiştir.⁵⁰

LITT, daha fazla hasta sayılı çalışmalar ile fokal tedaviler arasında kendisine daha fazla yer bulabilir.

4.FOKAL TEDAVİLER SONRASI TAKİP

Prostat kanserinde RP sonrası PSA'nın ölçülemeyecek düzeye gelmesi beklenir. Bununla birlikte, fokal tedaviden sonra PSA'da beklenen düşüş deşışkendir ve %50 ila %80 arasında deşışir. PSA prostatın epitelinden kaynaklandığından fokal tedavilerin takibinde mutlak bir belirteç olarak radikal tedavilere göre daha az bilgilendiricidir.⁵¹ Aynı zamanda, görüntüleme yöntemleri ve rektal muayene -fokal tedaviler sonrası tümör alanında skar oluşumundan dolayı- yanıltıcı olabilir.

2015 Yılında Melbourne’de toplanan Uluslararası Üroloji Konsultasyon Derneği (ICUD) ve Dünya Üroloji Cemiyeti (SIU) görüntüleme kılavuzluğunda fokal tedavi edilen prostat kanserinin takip kriterleriyle ilgili bir konsensusa vardı. Bu konsensusa göre tedavi edilen alandan 3-6 ayda bir 4-6 core MR-füzyon biyopsi alınması, daha sonrasında 1-2 yılda bir 5 yıl boyunca biyopsiye devam edilmesi; tedavi dışı prostat dokusundan da yılda bir sistematik biyopsi alınması önerilmiştir.⁵²

Fokal tedaviler sonrası hasta takipleri açısından net bir fikirbirliği olmaması çalışmalar arası standardizasyonların uyumsuzluğu ve birçok yöntemin henüz deneysel aşamalarda olması nedeniyledir. Tüm bu bulgular ışığında bireyselleştirilmiş bir takip şeması fokal tedavilerin güncel durumu nedeni ile en uygun yaklaşım olarak kabul edilebilir.

5.SONUÇ

Organa sınırlı prostat kanserinde RT veya RP gibi radikal tedaviler sonucunda hastaların cinsel, üriner ve barsak fonksiyonlarında bozulmalar ortaya çıkabileceğinden fokal tedavi yaklaşımları ön plana çıkmıştır. Fokal tedavide amaç organdaki kanserli dokunun yok edilerek sağlam parankimal yapıyı; radikal tedavide ortaya çıkan yan etkilerden de, hastayı korumaktır. İndeks lezyon, diğer lezyonlara göre daha yüksek gleason skorlu veya daha büyük olan lezyon olarak tarif edilmektedir. Kanserın progresyonu ve metastazı sıklıkla bu indeks lezyondan kaynaklandığı düşünüldüğünden fokal tedavi yöntemleri indeks lezyonu yok etmeye odaklanmıştır.

Fokal tedavi modalitelerinden hangisinin seçileceği hastaya göre bireyselleştirilebilir. Ancak, günümüzde üzerinde en kapsamlı çalışılan ve en çok veri olan yöntemler HIFU ve kriyoablasyondur. TULSA, LITT, IRE, RITA daha çok klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Fokal ablasyon, yüksek hacimli düşük veya orta riskli prostat kanseri olan seçilmiş bir grup erkekte düşünülebilir.

Gelecekteki araştırmalar, prostat kanserinde fokal tedavinin etkinliğini artırmak için, iyi tasarlanmış yüksek katılımlı klinik çalışmalara, görüntüleme yöntemlerine, genetik biyobelirteçlere, maliyet etkinliği çalışmalarına ve adjuvan ajanların araştırılması kullanılarak daha iyi hasta seçimine odaklanmalıdır. Bu sayede hasta için daha faydalı ve daha rasyonel sonuçlara ulaşmanın mümkün olacağı söylenebilir.

Kaynaklar

1. Culp M.B., Soerjomataram I., Efstathiou J.A., Bray F., Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020; 77: 38.
2. Neal D.E., Metcalfe C., Donovan J.L., Lane J.A., Davis M., Young G.J., et al. Ten-year Mortality, Disease Progression and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol* 2020. 77:320–30.
3. Radtke J.P., Schwab C., Wolf M.B., Freitag M.T., Alt C.D., Kesch C. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI– Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy for Index Tumor Detection: Correlation with Radical Prostatectomy Specimen *Eur Urol* 2016. 70:846–853.
4. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M., Panebianco V., Mynderse L.A., Vaarala M.H., et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018. 378:1767–77.
5. O'Connor L.P., Ramedani S., Daneshvar M., George A.K., Abreu A.L., Cacciamani G.E., et al. Future perspective of focal therapy for localized prostate cancer. *Asian J Urol* 2021;8(4):354-361.
6. Eskiçorapçı S.Y., Toktaş C. Could focal therapy in prostate cancer replace standard therapy in the future? *Bull Urooncol* 2011;10(2):56-62.
7. Poel H.G., Bergh R.C.N., Briers E., Cornford P., Govorov A., Henry A.M., et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018. 74: 84.
8. Robilotto A.T., Baust J.M., Buskirk R.G., Gage A.A., Baust J.G. Temperature-dependent activation of differential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:41e9.
9. Hou A.H., Sullivan K.F., Crawford E.D. Targeted focal therapy for prostate cancer: a review. *Curr Opin Urol* 2009;19(3):283-9.
10. Ward J.F., Jones J.S. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national cryo on-line database (COLD) registry. *BJU Int* 2012 109:1648–1654.
11. Tay K.J., Polascik T.J., Elshafei A., Tsivian E., Jones J.S. Propensity Score Matched Comparison of Partial to Whole Gland Cryotherapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer: An analysis of the COLD registry data. *J Endourol* 2017. 31:564–571.
12. Valerio M., Cerantola Y., Eggener S.E., Lepor H., Polascik T.J., Villers A., et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017. 71:17–34.
13. Mendez M.H., Passoni N.M., Pow-Sang J., Jones S., Polascik T.J. Comparison of Outcomes Between Preoperatively Potent Men Treated with Focal Versus Whole Gland Cryotherapy in a Matched Population. *J Endourol* 2015;29:1193–8.

14. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E., De Santis M., Gillessen S., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostat Cancer. EAU Guidelines 2022.
15. Rakauskas A., Marra G., Heidegger I., Kasivisvanathan V., Kretschmer A., Zattoni F., et al. Focal Therapy for Prostate Cancer: Complications and Their Treatment. *Front Surg* 2021 12;8:696242.
16. Shah T.T., Peters M., Eldred-Evans D., Miah S., Yap T., Faure-Walker N.A., et al. Early medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat nonmetastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry. *Eur Urol* 2019 76:98–105.
17. Tay K.J., Polascik T.J. Focal Therapy for Prostate Cancer. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.16520.
18. Ellis D.S., Manny Jr. T.B., Rewcastle J.C. Focal Cryosurgery Followed by Penile Rehabilitation as Primary Treatment for Localized Prostate Cancer: Initial Results. *Urology* 2007.70(6 Suppl):9-15.
19. Madersbacher S., Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003.17(8):667-72.
20. Napoli A., Alfieri G., Scipione R., Leonardi A., Fierro D., Panebianco V., et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Expert Rev Med Devices* 2020;17(5):427-433.
21. Ahmed H.U., Cathcart P., McCartan N., Kirkham A., Allen C., Freeman A., Emberton M. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. *Cancer* 2012. 1;118(17):4148-55.
22. Stabile A., Orczyk C., Hosking-Jervis F., Giganti F., Arya F., Hindley R.G., et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int* 2019.124(3):431-440.
23. Guillaumier S., Peters M., Arya M., Afzal N., Charman S., Dudderidge T., et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018.74(4):422-429.
24. Ball D., Kim N.H., McFarlane A., Shah T., Peters M., Gomez E., et al. Propensity Score-Matched Comparison of Focal High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) to Laparoscopic Radical Prostatectomy (LRP) For Clinically Significant Localised Prostate Cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018. 44(11), 1834.
25. Albisinni S., Aoun F., Bellucci S., Biaou I., Limani K., Hawaux E., et al. Comparing high-intensity focal ultrasound hemi-ablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. *J Endourol* 2017. 31:14–19.
26. Siddiqui K.M., Billia M., Arifin A., Li F., Violette P., Chin J.L. Pathological, Oncologic and Functional Outcomes of a Prospective Registry of Salvage High Intensity Focused Ultrasound Ablation for Radiorecurrent Prostate Cancer. *J Urol* 2017.197(1):97-102.

27. Westhoff N., Ritter M., Maros M., Rassweiler-Seyfried M.C., Michel M.S., Honeck P., et al. Prospective Feasibility Study of Single-Shot Antibiotic Prophylaxis in Transrectal Focal Ablation of Prostate Cancer. *Urol Int* 2020;104:378–385.
28. Schmid F.A., Schindele D., Mortezaei A., Spitznagel T., Sulser T., Schostak M., et al. Prospective multicentre study using high intensity focused ultrasound (HIFU) for the focal treatment of prostate cancer: Safety outcomes and complications. *Urol Oncol* 2020.38(4):225-230.
29. Vallancien G., Prapotnich D., Cathelineau X., Baumert H., Rozet F., et al. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *J Urol* 2004.171(6 Pt 1):2265-7.
30. Hamdy F.C., Elliott D., Conte S., Davies L.C., Burns R.M., Thomson C., et al. Partial ablation versus radical prostatectomy in intermediate-risk prostate cancer: the PART feasibility RCT. *Health Technol Assess.* (2018) 22:1–96.
31. Yap T., Ahmed H.U., Hindley R.G., Guillaumier S., McCartan N., Dickinson L., et al. The Effects of Focal Therapy for Prostate Cancer on Sexual Function: A Combined Analysis of Three Prospective Trials. *Eur Urol* 2016.69(5):844-51.
32. Valerio M., Ahmed H.U., Emberton M., Lawrentschuk N., Lazzeri M., Montironi R., et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014.66:732– 51.
33. Rebillard X., Gelet A., Davin J.L., Soulie M., Prapotnich D., Cathelineau X., et al. Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J. Endourol* 2005.1 (6):694-701.
34. Lindner U., Ghai S., Spensieri P., Hlasny E., Kwast T.H.V., McCluskey S.A., et al. Focal magnetic resonance guided focused ultrasound for prostate cancer: Initial North American experience. *Can Urol Assoc J* 2012.6(6):E283-E286.
35. Napoli A., Anzidei M., De Nunzio C., Cartocci G., Panebianco V., De Dominicis C., et al. Real-time magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound focal therapy for localised prostate cancer: preliminary experience. *Eur Urol* 2013.63(2):395-8.
36. Tay K.C., Cheng C.W.S., Lau W.K.O., Khoo J., Thng C.H., Kwek J.W. Focal Therapy for Prostate Cancer with In-Bore MR-guided Focused Ultrasound: Two-Year Follow-up of a Phase I Trial-Complications and Functional Outcomes. *Radiology* 2017.285(2):620-628.
37. Tay K.J., Polascik T.J. Focal Therapy for Prostate Cancer. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.16526.
38. Dora C., Clarke G.M., Frey G., Sella D. Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Endourol* 2022.7.
39. Lodeizen O., De Bruin M., Eggener S., Crouzet S., Ghai S., Varkarakis I., et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World J Urol* 2019.37(3):409-418.
40. Azzouzi A.R., Vincendeau S., Barret E., Cicco A., Kleinclauss F., Poel H.G., et al.

Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):181-191.

41. Gill I.S., Azzouzi A.R., Emberton M., Coleman J.A., Coeytaux E., Scherz A., et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol* 2018;200(4):786-793.

42. Shariat S.F., Raptidis G., Masatoschi M., Bergamaschi F., Slawin K.M. Pilot Study of Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA) for the Treatment of Radio-Recurrent Prostate Cancer. *Prostate* 2005;1;65(3):260-7.

43. Patriarca C., Bergamaschi F., Gazzano G., Corrada P., Ordesi G., Zanitzer L., et al. Histopathological findings after radiofrequency (RITA) treatment for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(3):266-9.

44. Ting F., Tran M., Böhm M., Siriwardana A., Van Leeuwen P.J., Haynes A.M., et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):46-52.

45. Van den Bos W., Scheltema M.J., Siriwardana A.R., Kalsbeek A.M.F., Thompson J.E., Ting F., et al. Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2018;121(5):716-724.

46. Wernitz R.P., Eggener S.E. Novel focal therapy treatment options for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2018;28(2):178-183.

47. Lindner U., Weersink R.A., Haider M.A., Gertner M.R., Davidson S.H.R., Atri M., et al. Image Guided Photothermal Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: Phase I Trial. *J Urol* 2009;182(4):1371-7.

48. Lepor H., Llukani E., Sperling D., Fütterer J.J. Complications, Recovery, and Early Functional Outcomes and Oncologic Control Following In-bore Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(6):924-6.

49. Eggener S.E., Yousuf A., Watson S., Wang S., Oto A. Phase II Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *J Urol* 2016;196(6):1670-1675.

50. Feller J., Greenwood B., Jones W., Wells I., Toth R. Transrectally delivered, outpatient MRI-guided laser focal therapy of prostate cancer: seven year interim results of NCT #02243033. *J Urol* 2018;199:e374-e375.

51. Tay K.J., Polascik T.J. Focal Therapy for Prostate Cancer. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.16539.

52. Sanchez-Salas R., Desai M. Image-guided therapy in urology. SIU-ICUD Joint Consultations. Société Internationale d'Urologie; Melbourne, Australia; 2015.

Bölüm 18

Prostat Kanseri Tedavisinde Hormonoterapi ve İmmunoterapi

Gül Sema Yıldırım Keskin, Nuri Karadurmuş

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ve ölüme yol açan kanserlerden biridir. İnsidansı yaklaşık yılda 1.4 milyon olup yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır⁽¹⁾. Erkeklerin yaklaşık yüzde 12,6'sına yaşamları boyunca bir noktada prostat kanseri teşhisi konulacaktır. 5 Yıllık genel sağkalım oranı %96'nın üzerindedir; ancak, bu oran metastatik evrede %30'a kadar düşmektedir⁽²⁾. Prostat kanseri (PK) prostat bezinin epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Tanı anında vakaların %73'ünde prostata sınırlı lokalize hastalık, %14'ünde bölgesel lenf bezlerine yayılmış reyonel hastalık ve yalnızca %6'sında uzak metastatik hastalık vardır. Metastatik prostat kanseri çoğunlukla kür şansı olmayan ve hayat kalitesini önemli ölçüde bozan bir morbidite nedenidir⁽³⁾.

PROSTAT KANSERİ ve HORMONOTERAPİ

Prostat kanserinin tedavisinde; son on yılda kullanıma giren yeni terapötikler, gelişmiş fonksiyonel görüntülemeler, yeni nesil dizileme teknikleri ve erken evre hastalıkta mevcut tedavilerin kullanımı ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir⁽⁴⁾. Lokalize prostat kanseri için standart tedavi yaklaşımı cerrahi, radyoterapi veya aktif sürveyansı içermektedir. Metastatik prostat kanserinin tedavisinin temelini ise hormonal tedaviler oluşturmaktadır. Androjenler hem normal prostat dokusu- hücreleri hem de prostat kanseri hücrelerinin büyümesinde önemli role sahiptir. Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT), erkeklerde 2 ana androjendir; testosteron esas olarak dolaşımda, DHT ise prostat dokusunda bulunmaktadır. Testosteronun çoğunluğu (%90-95) testisin Leydig hücrelerinde hipotalamus ve ön hipofiz bezinin kontrolü altında sentezlenir. Dolaşımdaki testosteronun geri kalan %5 ila %10'u adrenal bezlerde sentezlenir. Testosteron dolaşımdan hücrelere alınır ve hücre içi testosteron öncelikle 5- α redüktaz enzimi tarafından doku seviyesinde DHT'ye dönüştürülür. Androjen reseptörü (AR) transaktivasyonu için tercih edilen ligand DHT'dir⁽⁵⁾.

Androjen Baskılama(Deprivasyon) Tedavisi

Androjen baskılama (deprivasyon) tedavisi (ADT), 1940'lardan itibaren ileri evre prostat kanseri tedavisinin temel yapı taşı oluşturmaktadır. Androjenin baskılanması temel olarak cerrahi kastrasyon ya da tıbbi kastrasyon ile sağlanmaktadır. Cerrahi kastrasyon bilateral orşiektomidir. Bu işlem basit ve neredeyse komplikasyonsuz bir cerrahi girişimdir. Bilateral orşiektomi sonrası testosteronun kastrasyon seviyelerine genellikle 12 saatten daha az sürede ulaşmaktadır. Cerrahi kastrasyon sonrası testosteron değerinin 15 ng/dl altına düşmesi gerekmektedir. Tıbbi kastrasyon ise lüteinize hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri (goserelin, histrelin, leuprorelin veya triptorelin) veya LHRH antagonistleri (degarelix,

relugolix) ile sağlanmaktadır. ADT, serum testosteron düzeyini 50 ng/dl (1.7nmol/L)'nin altına düşürmeyi hedefler⁽⁶⁾.

ADT metastatik prostat kanserinin yanı sıra, yeni tanı almış lokalize orta ve yüksek riskli prostat kanseri için radyoterapi ile kombine neoadjuvan veya adjuvan tedavi olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca, radikal prostatektomi sonrası nodal hastalığı olanlarda veya kısa PSA ikilenme süreleriyle biyokimyasal nüks gelişen hastalarda da adjuvan olarak önerilmektedir.

LHRH Agonistleri:

Uzun etkili LHRH agonistleri (goserelin, histrelin, leuprorelin veya triptorelin) medikal kastrasyon amaçlı en çok tercih edilen tedavilerdir. Testosteron üretimini düşürücü etkilerinin genellikle birbirine eşdeğer olduğu kabul edilmektedir⁽⁷⁾. LHRH agonistleri başlangıçta hipofizde LH, FSH ve takiben testosteron seviyelerinde geçici artışlara neden olurlar. Bu durum enjeksiyondan sonra 2-3 gün içinde başlar ve 1 hafta kadar devam eder. Bu dönemdeki testosteron artışına 'Flare' alevlenme fenomeni denir ve semptomlarda kötüleşmeye neden olabilir. Testosteron artışı negatif feedback ile ön hipofizdeki LHRH reseptör sayısını ve duyarlılığını azaltarak down regülasyona yol açar. Bu sayede testosteron seviyeleri 3-4 hafta içinde kastrasyon seviyesine iner. LHRH agonistlerinden önce antiandrojenlerin başlanması flare fenomeni görülme olasılığını azaltır. LHRH agonisti uygulandıktan sonra da en az 2 hafta antiandrojen tedavisine devam edilmelidir⁽⁸⁾.

LHRH Antagonistleri

LHRH antagonistleri(degarelix, relugolix) direkt LHRH reseptörlerine bağlanarak reseptör blokajı yapar ve LH FSH ve testosteron seviyelerinde -flare olmaksızın- hızlı bir düşüş sağlarlar. Hem aylık enjeksiyonile uygulanan degarelix, hem de oral LHRH antagonisti olan relugolix faz 3 çalışmalarda leuprolid ile karşılaştırılmıştır. Bu ilaçlar LHRH agonistine kıyasla daha hızlı ve sürekli testosteron baskılanması ve azalmış kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir^(9, 10).

Antiandrojenler

Steroida ve nonsteroida olarak ikiye ayrılan oral tedavilerdir. Prostat hücre nükleusundaki androjen reseptörlerinin(AR) bağlanma alanlarında testosteron ile yarışır. Böylece kanser hücresinin büyümesini, gelişmesini inhibe eder ve apoptoza neden olurlar. Steroida antiandrojenler siproteron asetat (CPA), megestrol asetat (MA) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) ve non-steroida antiandrojenler flutamid, nilutamid ve bikalutamiddir⁽¹¹⁾. Non-steroida antiandrojenlerin testosteron salgılanmasını baskılamadıkları için libido, erektil fonksiyon, fizik performans, kemik mineral dansitesi ve hayat kalitesi üzerine olumlu etki gösterdikleri ileri sürülmektedir; ancak, jinekomasti ve sıcak basması gibi yan etkiler benzerdir. Yan etkileri açısından bikalutamid, flutamid ve nilutamide kıyasla daha güvenli olup tolerabilitesi daha yüksektir⁽¹²⁾. Birinci jenerasyon selektif androjen reseptör antagonistlerinden bikalutamid, metastatik hastadaflare etkisini azaltmak ve maksimal

androjen blokajını sağlamak için LHRH agonistleri ile birlikte kullanılmaktadır. Bu ajanların etkinliği, yeni nesil (2. jenerasyon) AR antagonistlerine kıyasla androjen reseptörüne daha düşük bağlanma afiniteleri nedeni ile sınırlıdır. Sadece orşiektomi veya LHRH agonistleriyle androjen supresyonu tedavisi alan hastalar ile kombine androjen blokajı (orşiektomi/LHRH agonisti+nonsteroidalantiandrojen) tedavisi yapılan 8275 hastanın dahil olduğu kapsamlı bir meta-analizde;kombine androjen blokajı (CAB) ile sadece %2'lik bir 5 yıllık sağkalım faydası saptanmıştır⁽¹³⁾. Sonuç olarak kombine androjen blokajının sınırlı ve tartışmalı bir sağkalım faydası olduğu buna karşın maliyet ve yan etkiyi artırdığı bu tedaviyi tercih ederken göz ardı edilmemelidir.

ADT'nin sıcak basmaları, vazomotor dengesizlik, libido kaybı, erektil disfonksiyon, kas kütlesi ve kas gücü kaybı, yorgunluk, anemi, depresyon ve ruh hali değişimleri,saç dökülmesi, osteoporoz, obezite, kardiyovasküler hastalık gibi çeşitli yan etkileri vardır. Bu yan etkiler sürekli ADT'nin kullanım süresinin uzaması ile artmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Sürekli ve intermittan ADT kullanımını karşılaştıran çalışmalarda sağ kalım açısından intermittan kullanımın noninferior olduğu kanıtlanamamıştır; en az 7 ay ADT kullanımı sonunda PSA <4 ng/ml'nin altına düşen, düşük ve orta riskli hastalarda yan etkiyi azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak için tercih edilebilir bir yaklaşımdır⁽¹⁴⁾.

İleri Evre Prostat Kanseriinde Güncel Hormonal Tedavi Stratejileri

Son yıllarda prostat kanserinde iki yeni ilaç grubunun kullanıma girmesi ile hormonal tedavi yaklaşımı değişmiştir. İlk ekstragonadal prekürsör steroidlerin testosteron ve DHT'ye dönüşümünün inhibisyonu ile etkisini gösteren abiraterondur. Diğerleri ise androjen reseptörlerine testosteron ve DHT'nun bağlanmasını bloke eden, yeni nesil androjen reseptör antagonistleri enzalutamid, apalutamid ve darolutamiddir. Prostat kanserinde kullanılan güncel hormonal tedaviler tablo 1'de özetlenmiştir.

Abirateron

Abirateron asetat, sitokrom P450 ailesinin bir üyesi olan steroidojenik CYP17A1 enzimini inhibe eden aktif metaboliti abirateron olan oral bir ön ilaçtır. Abirateron CYP17'yi bloke edip, adrenalde ve kanser hücrelerinde hücre içi testosteron sentezini baskılayarak etki gösterir. CYP17 blokajına bağlı olarak kortizol sentezi de azalacağı için hipofizden ACTH salınımına neden olur. Bu durum artmış mineralokortikoid sentezi ve sıvı tutulması, hipertansiyon, hipokalemi gibi hiperaldosteronizm semptomlarına yol açar. Bu yan etkileri önlemek için prednizon/prednizolon ile birlikte kullanılmalıdır^(15, 16).

Abirateron ilk olarak 2011 yılında COU-AA-301 çalışmasının sonuçları ile FDA onayı alıp klinik kullanıma girmiştir. Daha sonra çeşitli endikasyonlar için etkililik ve güvenliliği gösteren klinik çalışmalarla kullanım alanı genişlemiştir. Başlangıçta metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserinde (mCRPC) kemoterapi sonrasında kullanıma girerken ardından mCRPC'de kemoterapi öncesi dönemde ve son olarak ADT ile kombinasyon halinde metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanserinde (mCSPC) onay almıştır.

COU-AA-301 çalışmasında dosetaksel tedavisine yanıtız metastatik hastalar (N = 1195), 2:1oranda abirateron + prednizon ve plasebo + prednizon kollarına ayrılmıştır.

Genel sağkalım, abirateron kolunda, 14,8 aya karşı 10,9 ay ile daha üstün bulunmuştur (HR 0,65; P <0,001). Abirateron ile mutlak ölüm riski %35 daha az saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Kemoterapi sonrasında etkinliği gösterildikten sonra kemoterapi naif mCRPC’de COU-AA-302 çalışması ile abirateronun progresyonsuz ve genel sağ kalım avantajı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

Daha sonra yapılmış LATITUDE ve STAMPEDE çalışmalarında, kastrasyon duyarlı dönemde abirateronun ADT ile kombine birinci sıra tedavide etkinliği gösterildi. LATITUDE, yeni tanı almış, yüksek riskli, 1199 mCSPC hastasını ADT + abirateron + prednizon veya ADT + plasebo kollarına ayıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmadır. Yüksek riskli hastalık Gleason skoru 8 ve üzeri, üç veya daha fazla kemik lezyonu veya ölçülebilir visseral metastazlar gibi faktörlerden en az ikisine sahip olmak olarak tanımlanmıştır. 30,4 Aylık medyan takip sonrasında, çalışmanın abirateron grubunda çok net bir genel sağkalım (OS) yararı olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (HR: 0,62, P <0.001). Abirateron tedavisi iyi tolere edilmiştir; ancak, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında 3. veya 4. derece hipertansiyon ve hipokalemi gibi yan etkilerde artış gözlenmiştir⁽¹⁹⁾.

STAMPEDE yeni tanı, yüksek riskli, lokal ileri veya metastatik prostat kanserinin dahil olduğu çok merkezli ve çok kollu bir çalışma olup, 3 yıllık sağkalım oranı kombinasyon kolunda %83; ADT monoterapi kolunda %76 bulunmuştur. Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre kombinasyon kolunda daha uzundur; ayrıca, kombinasyon kolunda daha az hasta ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duymuştur. Ancak, yan etki oranı kombinasyon kolunda daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışma ile lokal ileri veya metastatik prostat kanserinde ADT ile kombine abirateronun birinci basamak tedavi olarak rolü doğrulanmıştır⁽²⁰⁾.

Son çalışmalar ile mCSPC’nin tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu çalışmalardan biri de PEACE-1 çalışması olup, ADT + dosetaksel + abirateron, 710 de novomCSPC hastasında ADT + dosetaksel ile karşılaştırılmıştır. Triplet tedavi kontrol koluna kıyasla OS’yi yaklaşık %25 artırmıştır. Özellikle, yüksek hacimli hastalıkta medyan OS kontrol grubuna göre 5,1 yıla karşın 3,5 yıl olarak saptanmıştır⁽²¹⁾.

Enzalutamid

Enzalutamid, bicalutamide göre 5 ila 8 kat daha fazla bağlanma afinitesi olan güçlü bir AR inhibitörüdür. İlk önce AFFIRM çalışmasına dayanarak post-dosetaksel dönem için onaylanmıştır. Bu çalışmada dosetaksel sonrasında progrese olan hastalarda plaseboya kıyasla 18.4vs 13.6 aylık bir sağkalım üstünlüğü sağlamıştır(p<0.001)⁽²²⁾. Progresyonsuz sağkalım, PSA düşüşü, PSA ilerlemesine kadar geçen süre, iskelet ilişkili yan etkiler ve yaşam kalitesi gibi ikincil sonlanım noktalarında da enzalutamid karşı kola üstün bulunmuştur. Tedavi kolundakilerde daha yüksek oranda ishal, sıcak basması, yorgunluk, hipertansiyon ve nöbet gibi yan etkiler saptanmıştır. PREVAIL çalışmasında daha önce kemoterapi almamış mCRPC’li hastalarda plaseboya kıyasla enzalutamidin etkinliği değerlendirilmiştir. AFFIRM’e benzer şekilde, bu çalışmada da, enzalutamid ile belirgin şekilde PFS ve OS faydası gösterilmiş olup 22 aylık medyan takipte, enzalutamid ile OS %72 saptanmıştır⁽²³⁾.

Enzalutamidin daha önce dosetaksel kullanmamış hastalarda elde ettiği klinik başarının ardından, non-mCRPC’li hastalarda, metastazları geciktirmedeki etkinliği PROSPER çalışmasında gösterilmiştir. Bu randomize, çift-kör faz 3 çalışmaya, nmCRPC’li ve PSA ikiye katlanma süresi ≤10 ay (medyan 3.7) olan 1401 hasta dahil olmuştur. Çalışmanın

birincil sonlanım noktası metastazsız sağ kalım (MFS) olup enzalutamid kolundaki hastalar, plaseboya göre (36,6 vs 14,6 ay) anlamlı derecede daha yüksek medyan MFS'ye ulaşmıştır (HR 0,29; %95 CI 0,24-0,35; P <0,001). Enzalutamidin ayrıca antineoplastik ajanların ilk kullanımına kadar geçen süreyi de uzattığı gösterilmiştir (39,6'ya karşı 17,7 ay; HR 0,21; P <0,001). Herhangi bir nedenden ölüm oranı da plaseboya kıyasla tedavi kolunda daha düşük saptanmıştır⁽²⁴⁾.

Daha sonra birbirini takip eden iki faz 3 klinik çalışmanın (ENZAMET ve ARCHES) sonuçlarına dayanarak enzalutamidin endikasyonu mCSPC' nin tedavisini içerecek şekilde genişletilmiştir. ENZAMET çalışmasında, enzalutamid+ADT kombinasyonu birinci jenerasyon nonsteroidal antiandrojen (bikalutamid, flutamid veya nilutamid) ilaçlarla, ARCHES'de ise placebo ile karşılaştırılmıştır. ENZAMET çalışmasında 34 aylık medyan takip süresince, enzalutamid kolunda standart bakıma göre daha az ölüm olmuştur ve 3 yıllık OS enzalutamid kolunda yüksektir (%80 vs %72)^(25, 26).

Apalutamid

Apalutamid, selektif, yarışmalı, bir ikinci jenerasyon nonsteroidal AR inhibitörüdür. TITAN çalışmasında mCSPC'de ADT + apalutamid sadece ADT kolu ile kıyaslanmıştır. Radyolojik PFS %68,2 vs %47,5 ve 2 yıllık OS %82,4 vs %73,5 apalutamid ADT kombinasyon kolunda sadece ADT'ye kıyasla anlamlı derecede uzun bulunmuştur.⁽²⁷⁾ Ayrıca, SPARTAN çalışmasında nmCRPC'de median MFS apalutamid ve ADT kombinasyon kolunda 40,5 ay sadece ADT kolunda 16,2 ay olarak bulunmuştur (P < 0,001)⁽²⁸⁾.

Darolutamid

Darolutamid, apalutamid ve enzalutamide kıyasla AR için daha yüksek afiniteye sahip yeni nesil bir antiandrojendir. Faz III ARASENS çalışmasında, mCSPC hastaları ADT + dosetaksel + darolutamid veya ADT + dosetaksel + plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası OS olup triplet kolda ölüm oranı kontrol koluna göre %32 daha az bulunmuştur. Ayrıca, triplet tedavi ağrının ilerleme süresini yaklaşık %21 ve CRPC'ye kadar geçen süreyi yaklaşık %61 oranında uzatabilmiştir. Böylece mCSPC'de ARASENS çalışması ile darolutamidin etkinliği gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Tıpkı enzalutamid ve apalutamid gibi darolutamidin de ARAMIS çalışmasında metastaz açısından yüksek riskli, PSA ikilenme zamanı 10 ay veya daha kısa kısa olan nmCRPC'de metastaza kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir. MFS 40,4 ay vs plasebo kolunda 18,4 ay olarak saptanmıştır ve FDA onayı almıştır⁽³⁰⁾.

Tablo 1: Prostat Kanseri Hormonal Tedaviler

Sınıf	Hedef	İlaç	Etki mekanizması	Endikasyonu	Önemli yan etkiler
LHRH agonisti	LHRH reseptörü	Goserelin Leuprolide Histrelin Triptorelin	LHRH reseptörünün sürekli uyarılması ve negatif feedback ile FSH, LH, testosteron ve DHT'de azalma	Lokal ileri ve metastatik prostat kanseri (Kastrasyonrezistan dönem dahil)	Genel vücut ağrısı, sıcak basması, terleme, gastrointestinal yan etkiler
LHRH antagonisti	LHRH reseptörü	Degarelix, Relugolix	LHRH reseptörlerini yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder	Metastatik prostat kanseri	Sıcak basması, halsizlik, kilo artışı, hepatotoksisite, enjeksiyon yeri reaksiyonu
1.jenerasyon Non-steroidalantiandrogenler	Androjen reseptörü	Bikalutamid Flutamid Nilutamid	Testosteron ve DHT'ninandrojen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder	Metastatik hastalıkta ADT ile kombinasyon halinde	Sıcak basması, ağrı, enfeksiyon
2.jenerasyon Non-steroidalantiandrogenler	Androjen reseptörü	Enzalutamid Apalutamid Darolutamid	Testosteron ve DHT'ninandrojen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder, AR'nin nükleer translokasyonunu ve AR aracılı DNA bağlanmasını engeller	mCRPC, mCSPC, nmCRPC, (ADT ile kombinasyon halinde)	Halsizlik, Hipertansiyon, Nöbet, artralji, bulantı, sıcak basması
Androjen biyosentez inhibitörleri	Steroid al enzim CYP17A1(17 alfa hidroksilaz/ C17,20 liyaz)	Abirateron	Adrenal, testis ve prostatta CYP17A1'i inhibe ederek testoteron ve DHT oluşumunu engeller	mCRPC, mCSPC, (prednizon ve ADT ile kombinasyon)	Hipokalemi, hipertansiyon, ödem, adrenal yetmezlik, hepatotoksisite

PROSTAT KANSERİ ve İMMUNOTERAPİ

İmmünoterapinin amacı, kanser hücrelerini T hücreleri veya antikorlar tarafından tanınır hale getirerek kansere karşı bir immünreaksiyon oluşturmaktır. Prostat kanseri genel olarak, düşük tümör mutasyon yükü (TMB), düşük programlanmış ölüm- ligand 1 (PD-L1) ekspresyonu, seyrek T-hücresi infiltrasyonu ve immünoşüpresif tümör mikro ortamı (TME) ile immünojenik olarak “soğuk” bir tümör olarak kabul edilmektedir⁽³¹⁾. Bununla birlikte, prostat kanserinin bir alt grubu, immünojenik bir fenotip sergilemektedir. İmmünoterapiler, tedavi seçeneği sınırlı olan bazı hastalarda uzun süreli remisyon sağlamayı başarmıştır ve kastrasyon rezistan prostat kanseri yönetimini optimize etmek için çekici bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.

Aşı Bazlı Tedaviler

Viral vektörler ile oluşturulan aşılar, doğal enfeksiyonu taklit ettikleri ve güçlü bir immün yanıt oluşturdıkları için immünoterapi açısından ilgi çekici konumdadırlar. Oldukça fazla sayıda tümör antijeni ve immünmodulator gen viral vektörlere entegre edilmek üzere hazır olmasına rağmen, prostat kanseri için en çok ilgilenilen PSA pox virüs aşısı olmuştur⁽³²⁾. PROSTVAC-VF, pox-virüs bazlı bir aşı olup içinde PSA ve üç immüno-stimuluar molekülü (TRICOM: B7.1, ICAM-1 ve LFA-3) taşımaktadır. Aşılama sıklıkla, immün stimulan etkisi olan subkutan GM-CSF uygulaması ile kuvvetlendirilmektedir. PROSTVAC ile tedavi edilen hastalar, PSA'ya özgü T hücre düzeylerinde artış göstermiştir. PROSTVAC'ın mCRPC hastalarının tedavisinde potansiyel etkinliği faz II çalışmalarda gösterilmiştir. Gleason skoru ≤ 7 olan, 125 mCRPC hastasına PROSTVAC veya plasebo tedavisi verilmiştir. PROSTVAC ile tedavi edilen hastalarda medyan sağkalım 24,4 ay; plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 16,3 ay olarak saptanmıştır⁽³³⁾. PROSTVAC'ın faz III çalışmasında ise aşının genel olarak iyi tolere edildiği ve bir immün yanıt ortaya çıkardığı saptanırken, hayatta kalma konusunda minimum fayda sağladığı bildirilmiştir⁽³⁴⁾.

Sipuleucel-T

Prostat kanseri için mevcut olan immünoterapi aşılarının çoğunun deneysel olduğu kabul edilmektedir. Sipuleucel-T şu anda prostat kanserine yönelik klinik kullanımda FDA tarafından onaylanan tek aşı tedavisidir. mCRPC'li hastaların tedavisi için prostatik asit fosfatazı (PAP) hedefleyerek etki göstermektedir. IMPACT çalışmasına dahil olan hastaların sadece %5,5'i daha önce dosetaksel almış olup, tüm hastalar asemptomatik veya minimal semptomatiktir. Sipuleucel-T uygulamasının, plaseboya kıyasla ölüm riskini %22 azalttığı gösterilmiştir (medyan OS, 25,8'e karşı 21,7 ay, %95 CI; 0,61-0,98, P = 0,03). Sıklıkla gözlenen yan etkiler titreme (%54,1), ateş (%29,3) ve baş ağrısıdır (%16) ve bunlar genellikle geçici semptomlardır⁽³⁵⁾. FDA onayına rağmen, maliyeti ve yaklaşık aynı zamanlarda rakip ilaçların onaylanması kullanımını sınırlamıştır. Yakın bir zamanda PROCEED çalışmasında, sipuleucel-T alan 1900'den fazla hasta dünya çapında değerlendirilmiştir. OS beyaz ırkta 25,8 ay, Afrikalı Amerikalılarda (AA) ise 35,3 ay olarak saptanmıştır (HR 0,70; P <0,001). AA ırkı, çok değişkenli analizlerde bağımsız olarak uzun süreli OS ile ilişkilendirilmiştir (HR; 0,60, %95CI; 0,48-0,74; P <0,001)⁽³⁶⁾. Sipuleucel-T'nin visseral metastazı olan hastalarda yararı bildirilmemiştir ve visseral metastaz varsa kullanımı önerilmemektedir.

İmmun Kontrol Noktası İnhibitörleri

İmmun kontrol noktası inhibitörleri, kendi kendine toleransı artırmak için T hücreleri tepkilerini azaltabilen bağışıklık kontrol noktalarını hedefleyen tedavilerdir. Kanser hücreleri immün kontrol noktalarını ifade edebilir ve bu da bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olmaktadır. Kanser tedavisinde hedeflenen immün kontrol noktaları, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) ve programlanmış ölüm-1'i (PD-1) içermektedir.

Bir PD1 monoklonal antikor olan pembrolizumab, standart tedavilerden sonra progrese, metastatik solid tümörü olan ve tümörleri mikrosatellit instabilite (MSI-H) veya mismatch onarım eksikliği (dMMR) barındıran hastalar için 2017 de FDA tarafından onaylanmıştır. Bu onay biyobelirteç seçimine dayalı ilk pan-kanser ilaç onayı olup mCRPC için de ilk moleküler güdümlü tedaviyi temsil etmektedir. Bu pan-kanser onayı beş klinik çalışmaya (KEYNOTE-016/164/012/028/158) dayanmakta; ancak, bu çalışmalarda mCRPC yetersiz temsil edilmektedir. 2020 de FDA bu onayı TMB>%10 olacak şekilde genişletmiştir. MSI-H/dMMR olan hastalar mCRPC'nin yaklaşık %3-5'ini oluşturmaktadır. KEYNOTE-199, MSI durumundan bağımsız olarak pembrolizumabın etkinliğini önceden dosetaksel ve en az bir yeni hormon tedavisi almış metastatik CRPC'li hastalarda değerlendiren bir çalışmadır. 258 Hastanın dahil olduğu bu çalışmada; objektif yanıt oranı ~%4 olduğu; ancak, yanıt sürelerinin uzun süreli olduğu belirtilmiştir⁽³⁷⁾. Başka bir randomize olmayan faz 1b Pembrolizumab çalışmasında daha önce en az iki sıra tedavi almış, PD-L1-pozitif, mCRPC hastalarında, pembrolizumab ile %17,4'lük bir ORR, 3,5 ay mPFS ve 7,9 ay mOS gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Pembrolizumabın en sık yan etkileri; yorgunluk, kaşıntı, diyare, anoreksive kas-iskelet ağrısıdır. Ayrıca, kolit, hepatit, endokrinopatiler, pnömoni veya nefriti gibi immün aracılı yan etkiler de görülebilir. Pembrolizumabın kemoterapi naif mCRPC hastalarında dosetaksel ve prednison ile kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren çalışmalar da vardır. KEYNOTE-365 çalışmasının B kohortunda; daha önce abirateron veya enzalutamid ile tedavi edilmiş, kemoterapi naif 104 mCRPC hastası pembrolizumab + dosetaksel kombinasyonu ile %34 PSA yanıt oranı, %23 ORR, 8,5 ay radyografik PFS (rPFS) ve 20,2 ay OS göstermiştir⁽³⁹⁾. Pembrolizumabın dosetaksel ile ya da enzalutamid ile kombinasyon faz III çalışmaları devam etmektedir. Mevcut verilere dayanarak mCRPC için en az bir basamak sistemik tedavi almış ve hastalığı progrese MSI-H veya dMMR hastalarda pembrolizumab kullanımı önerilebilir.

Ipilimumab, immün yanıtı baskılama etkisi olan CTLA-4 reseptörünü hedefleyerek immün yanıtı artırmaya çalışan bir monoklonal antikordur. Çift kör, faz 3 çalışmasında, 799 mCRPC hastası palyatif radyoterapi ardından ipilimumab veya plasebo kollarına ayrılmıştır. İpilimumab kolunda PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olsa da OS için plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır⁽⁴⁰⁾. Ancak, aynı çalışmanın uzun süreli takip analizinde üç yıldan sonra ipilimumab kolunda yaklaşık iki ila üç kat daha fazla sağkalım faydası tespit edilmiştir. Bir başka ipilimumab monoterapi vs plasebo çalışmasında Beer ve arkadaşları, asemptomatik/oligo-septomatik kemo-naif mCRPC'de, ipilimumab kolunda (5,6 ay) plasebo koluna (3,8 ay) göre medyan progresyonsuz sağkalımda bir artış ve daha yüksek bir PSA yanıt oranı (ipilimumab kolunda %23, plasebo kolunda %8) bildirmiştir⁽⁴¹⁾. Nivolumabda PD1 reseptörünü bloke eden monoklonal antikordur. Androjen reseptörü (AR) hedefli tedavilere direnç geliştiren mCRPC'li hastalarda ipilimumab ve nivolumabın kombine kullanımının etkilerini araştıran CheckMate 650 çalışmasında, bu tedavi ile %25'lik bir ORR ve tedavi kesilmesine yol açan yan etkiler saptanmıştır.⁽⁴²⁾ İpilumab ile ya da ipilimumab+nivolumab kombinasyonu ile bir grup hastada umut verici sonuçlar görülse de rutin kullanıma girmesi için sağ kalım faydası gösterilen daha çok prospektif klinik

çalışmaya ihtiyaç vardır. İmmünoterapiyi diğer ajanlarla birleştirmek de aktif bir araştırma alanı olup son zamanlarda anti-PD-L1 antikoru atezoluzimab ile kabozantinib kombinasyonu klinik aktivite göstermiştir ve faz 3 çalışması devam etmektedir ^(40, 41, 43).

Sonuç olarak, tümör biyolojisine dair giderek artan bilginin, ilaç geliştirme ve onay hızına evrilmesi, son on yılda metastatik prostat kanserinin tedavi paradigmasında önemli değişikliklere yol açmıştır. Hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler, teranostik yöntemler ile ilerlemiş prostat kanserinin tedavisi hızla gelişmeye devam edecek ve önümüzdeki yıllarda sağ kalım sürelerinde artışa neden olacaktır. Terapötiklerdeki bu ilerlemeler, klinikte tedavi seçimi ve tedavi sıralaması açısından yeni zorluklar ortaya çıkaracak ve maliyet ve toksisitelerin en aza indirilmesine odaklanan ek çalışmaları giderek daha fazla gerektirecektir.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
3. Holm M, Doveson S, Lindqvist O, Wennman-Larsen A, Fransson P. Quality of life in men with metastatic prostate cancer in their final years before death - a retrospective analysis of prospective data. *BMC Palliat Care.* 2018;17(1):126.
4. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2019;70:479-99.
5. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1(1):34-45.
6. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 2000;56(6):1021-4.
7. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):566-77.
8. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Casodex Combination Study Group. Urology.* 1997;50(3):330-6.
9. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2187-96.
10. Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2013;5(1):11-24.

11. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2003;91(5):455-61.
12. McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist.* 1997;2(1):18-27.
13. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9214):1491-8.
14. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1314-25.
15. Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4563-71.
16. Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1481-8.
17. 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.
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):152-60.
19. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-60.
20. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-51.
21. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Flechon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399(10336):1695-707.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
23. 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):424-33.

24. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-74.
25. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31.
26. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-86.
27. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
28. Rachner TD, Tsoordi E, Hofbauer LC. Apalutamide and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2541-2.
29. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1132-42.
30. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-46.
31. Bilusic M, Madan RA, Gulley JL. Immunotherapy of Prostate Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2017;23(22):6764-70.
32. Arlen PM, Kaufman HL, DiPaola RS. Pox viral vaccine approaches. *Semin Oncol.* 2005;32(6):549-55.
33. Kantoff PW, Gulley JL, Pico-Navarro C. Revised Overall Survival Analysis of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of PROSTVAC in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):124-5.
34. Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, Ng S, Agarwal N, Parker CC, et al. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1051-61.
35. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
36. Higano CS, Armstrong AJ, Sartor AO, Vogelzang NJ, Kantoff PW, McLeod DG, et al. Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2019;125(23):4172-80.

37. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):395-405.
38. Hansen AR, Massard C, Ott PA, Haas NB, Lopez JS, Ejadi S, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1807-13.
39. Yu EY, Kolinsky MP, Berry WR, Retz M, Mourey L, Piulats JM, et al. Pembrolizumab Plus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Long-term Results from the Phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort B Study. *Eur Urol.* 2022;82(1):22-30.
40. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):700-12.
41. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):40-7.
42. Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1608-16.
43. Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, Flechon A, Gravis G, Galsky MD, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Preliminary Analysis of Patients in the CheckMate 650 Trial. *Cancer Cell.* 2020;38(4):489-99 e3.

Bölüm 19

Metastatik Prostat Kanserinde Kemoterapi

Emre Yekedüz, Öztürk Ateş

Giriş

Metastatik prostat kanseri tedavisinde son iki dekatta çok önemli gelişmeler yaşanmış ve hem genel sağkalım katkısı gösteren yeni kemoterapötikler hem de androjenreseptör sinyal inhibitörlerinin (ARSI) kullanıma girmesiyle birlikte metastatik prostat kanseri tedavisinde seçenekler artmıştır. Daha önce kullanılmakta olan kemoterapötiklerden mitoksantron ve estramustinin aksine, 2004 yılında bir mikrotübül inhibitörü olan dosetaksel ilk defa kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (mKDPK) tedavisinde genel sağkalım katkısı sağlamış ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bu hasta grubunda kullanımı onaylanmıştır.¹ mKDPK hastalarındaki bu başarıdan sonra dosetaksel metastatik kastrasyon sensitif prostat kanseri (mKSPK) hastalarında da etkisini ortaya koymuştur.²⁻⁴ Dosetakselden sonra bir diğer mikrotübül inhibitörü ve sentetik taksan derivesiolan kabazitaksel de mKDPK hastalarında kendisine yer bulmuştur.

Metastatik Kastrasyon Sensitif Prostat Kanserinde Kemoterapinin Yeri

mKSPK hastalarında dosetakselkullanımını değerlendiren üç ana faz-3 klinik araştırma (GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE) mevcuttur.²⁻⁵ Bu çalışmalardan GETUG-AFU 15 çalışmasında 385 mKSPK hastası 1:1 oranında tek başına androjen baskılama tedavisi (ABT) ve ABT ile birlikte dosetakselin birlikte kullanıldığı iki kola ayrılarak değerlendirilmiş ve dosehtaksel kolunda hastalara 9 kür kemoterapi uygulanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan genel sağkalım sonuçlarına bakıldığında her iki kol arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (ABT+dosetaksel kolunda 58,9 ay, sadece ABT kolunda 54,2 ay; p=0,955). Ancak,, PSA progresyonuna(sırasıyla, 22,9 ve 12,9 ay; p=0,005) ve klinik progresyona (sırasıyla, 23,5 ve15,4 ay; p=0,015) kadar geçen süre ABT+dosetaksel kolunda tek başına ABT koluna göre daha uzun bulunmuştur.²

mKSPK hastalarında dosetaksel kullanımını değerlendiren bir diğer çalışma olan CHAARTED çalışmasında790 mKSPK hastası ABT+dosetaksel ve sadece ABT kollarına ayrılmış ve GETUG-AFU 15 çalışmasından farklı olarak hastalara 6 kür dosetaksel verilmiştir. Bu çalışmada hastalık volümü kavramı ortaya konulmuş ve sonuçlar yüksek hastalık volümü (visseral organ metastazı ve/veya bir lezyon pelvis ve vertebra dışında olmak şartı ile en az 4 kemik lezyonu olması) ve düşük hastalık volümü olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Çalışmanın hem ara değerlendirme hem de final sonuçlarında yüksek hastalık volümü olan hastalarda ABT+dosetaksel kolunda genel sağkalım sadece ABT koluna göre daha uzun bulunmuştur. Ancak, düşük hastalık volümü olan hastalarda ABT+dosetaksel ile tek başına ABT kolunda genel sağkalım farkı bulunamamıştır.^{4,5} İlk olarak CHAARTED çalışmasında ortaya konan hastalık volümü kavramı ile birlikte GETUG-AFU 15çalışmasının sonuçları yeniden değerlendirilmiş ve yüksek volüm hastalığa sahip olan grupta ölüm riskinde

istatistiksel olarak anlamlı olmayan %20 oranında azalma görülmüştür. Düşük volümlü hastalarda ise genel sağkalım farkı izlenmemiştir.⁶

STAMPEDE çalışması prostat kanseri tedavisinde birçok soruya açıklık getiren çok kollu ve çok evreli bir çalışmadır. Bu çalışmada 1817 mKSPK hastası 2:1:1:1 oranında; ABT, ABT+zoledronik asit (ZA), ABT+dosetaksel (prednizonile) ve ABT+ZA+dosetaksel (prednizon ile) olacak şekilde 4 kolda değerlendirilmiştir. CHAARTED çalışmasına benzer şekilde bu çalışmada da dosetaksel 6 kür olarak uygulanmıştır. Çalışmada genel sağkalım ABT+dosetaksel kolunda tek başına ABT koluna göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla, 65 ve 43 ay, $p=0,002$).³ STAMPEDE çalışmasının ek analizinde hastalar CHAARTED çalışmasındaki yüksek ve düşük volüm kriterlerine göre iki ayrı grupta incelenmiş ve hem yüksek hem de düşük hastalık volümüne sahip hastalarda genel sağkalım dosetaksel kolunda standart tedavikoluna göre daha uzun bulunmuştur.⁷

mKSPK hastalarında dosetaksel kullanımının değerlendirildiği üç çalışmadan sadece GETUG-AFU 15 çalışmasında primer sonlanım noktası karşılanamamıştır. He ne kadar her üç çalışmada ABT'dosetaksel eklenmesini değerlendirirse de çalışmalar arasındaki farklılıklar farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu farklılıklardan en önemlisi çalışmaların yapıldığı dönemlerdir. GETUG-AFU 15 çalışması 2004-2008 yıllarında aktif hasta alımı yaparken CHAARTED çalışması 2006-2012 yıllarında aktif hasta alımı yapmıştır. Bu iki dönem arasında kastrasyon dirençli dönemdeki tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir ve bu da genel sağkalım sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bunun dışında, yüksek ve düşük volümlü hastalık oranları da çalışmalar arası farklılık göstermiş olup GETUG-AFU 15 çalışmasında yüksek volümlü hastalığa sahip olan hastaların oranı CHAARTED çalışmasına göre daha düşüktür (%52'ye karşılık %65). Ayrıca, CHAARTED çalışmasının aksine yüksek ve düşük hastalık volümü değerlendirmesi GETUG-AFU 15 çalışmasında retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmalar arasındaki farklılıklara rağmen her 3 çalışmanın da dahil edildiği Tucci ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde mKSPK hastalarında ABT'yedosetaksel eklenmesi özellikle yüksek volümlü hastalığa sahip olan grupta genel sağkalımı iyileştirmiştir. Ancak, düşük volümlü hastalıkta kontrol koluna göre sağkalım farkı ortaya konamamıştır.⁸

Dosetaksel ve abirateron asetat (AA)'ın karşılaştırıldığı STAMPEDE çalışmasında 566 hasta standart tedavi, standart tedavi+dosetaksel, standart tedavi+AA kollarına 2:1:2 oranında ayrılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında standart tedavi+dosetaksel ve standart tedavi+AA kolları karşılaştırılmış ve genel sağkalım ve prostat kanserine spesifik sağkalımda kollar arasında farklılık görülmemiştir.⁹ Bu çalışma sonuçları ile dosetaksel, ARSİ çağında mKSPK tedavisinde önemli bir oyuncu olmaya devam ettiğini göstermiştir.

Son dönemde mKSPK tedavisinde ABT+ARSİ ile birlikte dosetaksel kullanımı ile ilgili üçlü tedaviler gündeme gelmiştir. ARASENS ve PEACE-1 çalışmaları ile ABT+dosetaksel tedavisi yanında darolutamid ve abiraterone eklenmesi ile mKSPK hastalarında üçlü tedavilerin etkinliği değerlendirilmiştir.^{10,11} ARASENS çalışmasında ABT+dosetaksel+darolutamid ile ABT+dosetaksel kombinasyonuna karşılık genel sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları ile mKSPK hastalarında ABT+dosetaksel+darolutamid tedavisi FDA tarafından onaylanmıştır.¹¹ PEACE-1 çalışması ile de ABT+dosetaksel+AA, ABT+dosetaksel kombinasyonuna karşılık sağkalım avantajı göstermiştir.¹⁰ Bu iki çalışmadan gelen verilerin aksine diğer ARSİ çalışmalarında üçlü tedaviler alan hasta alt gruplarının da dahil edilerek incelendiği bir network metaanaliz sonuçlarına göre üçlü tedaviler ABT+ARSİ tedavilerine göre istatistiksel anlamlı olarak genel sağkalım katkısı sağlamamaktadır.¹² Ancak, bu sonucun

indirekt bir metaanaliz karşılaştırmasıyla elde edildiğine dikkat etmek gerekmektedir. Ayrıca hastaların üçlü tedavileri alırken ARSİ ve dostekseli eş zamanlı ya da ardışık kullanımı ile ilgili çalışmalar arasında heterojenite mevcuttur. PEACE-1 ve ARASENS çalışmasında üçlü tedavilerin karşı kolunda ABT+dosteksel bulunmaktadır. Üçlü tedavilerin ABT+ARSİ kombinasyonuna daha üstün olup olmadığı ile ilgili prospektif veri mevcut değildir. Bu bağlamda, üçlü tedavileri ABT+dosteksel ve ABT+ARSİ ile doğrudan karşılaştıracak 3 kollu çalışma dizaynına ihtiyaç olduğu açıktır.

Kemoterapötiklerin metastatik hasta gruplarında yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin incelenmesi bu hasta gruplarındaki en önemli başlıklardandır. Dosteksel ile sık görülen ciddi yan etkiler nötropeni ve nötropenik ateştir. Özellikle nötropenik ateş riski yüksek hasta gruplarında (65 yaş üstü, daha önce radyoterapi almış hastalarda proflaktik granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) uygulanmalıdır. Taksan grubu kemoterapötiklerde sık görülen yan etkilerden olan periferik nöropati bu hasta grubunda dikkat edilmesi gereken bir yan etkidir. Ayrıca GETUG AFU 15 çalışmasında hastalar tarafından en sık belirtilen iki yan etki sıcak basması ve halsizliktir. Hasta ve hekim tarafından bildirilen yan etkilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada hastaların raporladığı yan etkilerin yaşam kalitesi ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{13,14}

Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Kemoterapinin Yeri

Dostekselin mitoksantron ile karşılaştırıldığı TAX-327 çalışması ile MKDPK tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. 1006 mKDPK hastası 3 haftalık dosteksel (prednizon ile), haftalık dosteksel (prednizon ile) ve mitoksantron (prednizon ile) kollarına 1:1:1 oranında ayrılmış ve çalışmanın birincil sonlanım noktası olan genel sağkalım, 3 haftalık dosteksel kolunda mitoksantron koluna göre daha uzun bulunmuştur (18,9 aya karşılık 16,5 ay; $p=0,009$). Ancak haftalık dosteksel ve mitoksantron kolları arasında istatistiksel anlamlı genel sağkalım farkı izlenmemiştir. Ciddi yan etki oranı dosteksel kollarında mitoksantrona göre fazla olsa da yaşam kalitesindeki iyileşme dosteksel kollarında daha fazla görülmüştür.¹⁵ Bu çalışmadaki hastalarda PSA yanıt oranı ile genel sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir araştırmada 3 ay içinde PSA'daki %30 ve üzerindeki azalma genel sağkalım için önemli bir belirteç olmuştur.¹⁶ Dostekselin 3 haftalık standart tedavi dozları ile (75 mg/m²) ile 2 haftalık (50 mg/m²) dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada birincil sonlanım noktası olan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre 2 haftalık kolda 3 haftalık kola göre daha uzun bulunmuştur (5,6 aya karşılık 4,9 ay; $p=0,014$). Buna karşın, grade 3-4 yan etkiler 3 haftalık dosteksel kolunda daha fazla izlenmiştir.¹⁷ Haftalık dostekselin (35 mg/m²) 3 haftalık dosteksel ile karşılaştırıldığı bir non-inferiority çalışmasında da 1 yıllık sağkalım her iki kolda benzer bulunmuştur. Ayrıca, yan etki profilinin de her iki kolda benzer olduğu görülmüştür. Ancak, bu çalışma hedeflenen hasta sayısına ulaşamamıştır.¹⁸ Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde prostat kanserinin ileri yaş hastalığı olduğu da göz önüne alınarak özellikle kemoterapi uyumu düşük olabilecek hastalarda haftalık ve 2 haftalık protokoller ile tedavi doz modifikasyonu yapılabilir.

mKDPK tedavisinde kullanılan bir diğer kemoterapötik de sentetik taksan derivativesi olan kabazitakseldir. Kabazitaksel hem dosteksel alan hem de dosteksel almamış hastalarda değerlendirilmiştir. Kabazitakselin daha önce dosteksel almamış hastalarda değerlendirildiği ve dosteksel ile karşılaştırıldığı üç kollu bir çalışma olan FIRSTANA çalışmasında (kabazitaksel 25 mg/m², kabazitaksel 20 mg/m², dosteksel 75 mg/m²; her üç kolda da

prednison verilmiştir) kabazitaksel genel sağkalımda dosetaksel inferior bulunmamıştır. Yan etki profili kabazitakselin 20 mg/m² dozunda daha tolere edilebilir bulunmuştur.¹⁹

Kabazitakselin daha önce dosetaksel almış hastalarda değerlendirildiği ve mitoksantron ile karşılaştırıldığı TROPIC çalışmasında hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım mitoksantrona göre daha iyi bulunmuştur. Ancak, kabazitaksel ile toksisite oranları daha fazla izlenmiştir.²⁰ Kabazitaksel üçüncü basamakta yeni nesil ARSİ'lere karşı da değerlendirilmiş ve CARD çalışmasında genel sağkalım ve radyolojik progresyonsuz sağkalım kabazitaksel kolunda daha uzun bulunmuştur.²¹ Kabazitaksel ile ilgili en önemli dikkat edilmesi gereken konulardan biri ilaç dozudur. 20 mg/m² ve 25 mg/m² kabazitaksel dozlarının değerlendirildiği non-inferiority çalışması olan PROSELICA çalışmasında genel sağkalım her iki kolda benzer iken yan etki profili 20 mg/m² dozunda daha iyi bulunmuştur.²² Bu yan etkilerin başında nötropenik ateş gelmekte olup risk faktörü olan hastalarda (65 yaş üzeri, daha önce radyoterapi alma öyküsü gibi) hastalarda profilaktik G-CSF verilmesi önerilmektedir. Kabazitaksel eğer 25 mg/m² dozunda kullanılacaksa primer profilaktik G-CSF mutlaka verilmelidir. Kabazitaksel ile nötropeni dışında hematüri ve alerjik reaksiyonlar konusunda da dikkatli olunmalıdır.

Son yıllarda prostat kanseri tedavisinde seçeneklerin artmış olmasıyla beraber elde edilen uzun sağkalım süreleri nedeni ile hastalarda mevcut seçenekler tüketildiğinde ek tedavi ihtiyacı olmuştur. Dosetakselin tekrar kullanılması da bu hasta grubunda bir seçenek olabilmektedir. Özellikle, dosetaksel ile uzun progresyonsuz sağkalım (genellikle 3 aydan uzun) sağlamış ve nöropatik toksisitesi belirgin olmayan hastalarda dosetaksel tekrar kullanılması gündeme gelebilir.²³

Agresif varyant prostat kanseri (AVPK), prostat kanserinin küçük hücreli tipini de içeren agresif morfolojik yapıların bulunduğu prostat kanseri alt tiplerini tanımlamaktadır. AVPK nadir görülmekle beraber standart tedavilere de oldukça dirençlidir. De novo görülmesi oldukça az olmakla birlikte genellikle metastatik prostat kanserinin dönüşümü ile ortaya çıkmaktadır. Düşük PSA düzeylerine rağmen, hastalık progresyonu ve başta karaciğer olmak üzere yaygın organ metastazı AVPK akla getirmelidir. AVPK tedavisinde sıklıkla platin bazlı kemoterapi rejimleri ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır.²⁴ Karboplatin/sisplatin+etoposid ve karboplatin+kabazitaksel kombinasyonları AVPK tedavisinde kullanılan kombinasyon kemoterapi protokolleridir.^{24,25}

Sonuç ve Özet

- mKSPK'de dosetaksel yüksek volümlü hastalarda önemli tedavi seçeneklerinden biridir.
- Dosetakselin mKSPK'de 6 kürden daha fazla kullanılmasıyla ilgili veriler kısıtlıdır ve tedaviye yanıt alınan hastalarda 6 kür yeterli görünmektedir.
- mKSPK'de güncel bilgiler ışığında üçlü tedaviler gündeme gelmiştir. Yüksek hastalık volümü olan ve tedavi toleransı uygun olan hastalarda üçlü tedaviler düşünülebilir.
- mKDPK'de dosetaksel ve kabazitaksel başlıca 2 kemoterapötiktir.
- FIRSTANA çalışması ile kabazitakselin dosetaksel inferior olmadığı gösterilmiş olsa da günlük pratikte kemoterapi almamış mKDPK hastalarında dosetaksel ilk seçenek olarak tercih edilmektedir.

- Daha önce dosetakel almış hastalarda progresyon durumunda kemoterapi seçeneği olarak kabazitaksel verilmelidir. Dosetakselin tekrar kullanımı, tedavi seçeneklerini tüketmiş hastalarda ve daha önce kullanılan dosetaksel ile 3 aydan daha uzun progresyonsuzsağkalım mevcutsa gündeme gelebilir.
- Kabazitaksel verilen hastalarda eş zamanlı steroid kullanımı ve GCSF profilaktik kullanımına dikkat edilmelidir.
- AVPK tedavisinde platin bazlı kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır.

Kaynaklar:

1. Dagher R, Li N, Abraham S, Rahman A, Sridhara R, Pazdur R. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*2004; 10 (24):8147-8151.
2. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*2013; 14 (2):149-158.
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*2016; 387 (10024):1163-1177.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*2015; 373 (8):737-746.
5. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*2018; 36 (11):1080-1087.
6. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*2016; 70 (2):256-262.
7. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*2019; 30 (12):1992-2003.
8. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*2016; 69 (4):563-573.
9. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*2018; 29 (5):1235-1248.
10. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Flechon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*2022; 399 (10336):1695-1707.
11. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*2022; 386 (12):1132-1142.
12. Roy S, Sayyid R, Saad F, Sun Y, Lajkosz K, Ong M, et al. Addition of Docetaxel to

Androgen Receptor Axis-targeted Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*2022.

13. Gravis G, Marino P, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *Eur J Cancer*2014; 50 (5):953-962.

14. Marino P, Sfumato P, Joly F, Fizazi K, Oudard S, Culine S, et al. Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naïve prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial. *Eur J Cancer*2017; 84:27-33.

15. 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.

16. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, Carducci MA, Tannock I, de Wit R, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*2007; 25 (25):3965-3970.

17. 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.

18. Cash H, Steiner U, Heidenreich A, Klotz T, Albers P, Melchior S, et al. Intermittent vs continuous docetaxel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - a phase III study (PRINCE). *BJU Int*2018; 122 (5):774-782.

19. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*2017; 35 (28):3189-3197.

20. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. 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.

21. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*2019; 381 (26):2506-2518.

22. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Geczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*2017; 35 (28):3198-3206.

23. Thomas C, Brandt MP, Baldauf S, Tsaor I, Frees S, Borgmann H, et al. Docetaxel-rechallenge in castration-resistant prostate cancer: defining clinical factors for successful treatment response and improvement in overall survival. *Int Urol Nephrol*2018; 50 (10):1821-1827.

24. Spetsieris N, Boukovala M, Patsakis G, Alafis I, Efstathiou E. Neuroendocrine and Aggressive-Variant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*2020; 12 (12).

25. Corn PG, Heath EI, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*2019; 20 (10):1432-1443.

Bölüm 20

Prostat Kanseri Tanı ve Tedavisinde Nükleer Tıp Uygulamaları

Gülin Uçmak

Giriş

Erkeklerde prostat kanseri (PK) Amerika’da birinci sırada görülmekle birlikte, Türkiye ve dünyada akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıktadır ve halen erkeklerde kanser ilişkili ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır⁽¹⁻²⁾. Prostat malignitelerinin büyük kısmı (> %95) prostat epitelinin gelişir ve normal epitel-stroma ilişkisi bozulmuştur⁽³⁾. Gleason skorlaması (GS) ile PK histopatolojik olarak en iyi farklılaşmadan, en kötüye derecelendirilir (GS ≤6 ile 10 arasında) ve en önemli prognostik faktördür⁽⁴⁾. Gleason skorlama sistemi yıllar içinde revize olmuş ve 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü’nün de onayladığı, güncel uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) tarafından Gleason derecelendirmede 5 grup (Grad Grup/GG) tanımlanmıştır⁽⁵⁾ (Tablo 1).

Tablo 1: ISUP 2014 Grad Grup (5)

Gleason skoru	ISUP Grad
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Prostat kanserinden prostat spesifik antijen (PSA) tarama testi ve/veya dijital rektal muayene ile şüphe edilir ve en sık transrektal iğne biyopsisi ile histopatolojik olarak tanı konur. Evrelemede 2017 Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi ve Avrupa Üroloji Derneği’nin (EAU) lokalize ve lokal ileri PK’inde biyokimyasal rekürrens açısından risk grupları (düşük-orta-yüksek risk grupları) kullanılmaktadır⁽⁶⁻⁷⁾. Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) prostata spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi (PSMA PET) ile moleküler görüntülemeye dayalı TNM sınıflamasını (miTNM) önermiştir⁽⁸⁾. Avrupa Üroloji Derneği, bu önerinin zaman içinde PK’de prognostik açıdan muhtemelen TNM’den daha bilgilendirici olabileceğini vurgulamakla birlikte, henüz rutinde kullanımı yoktur⁽⁷⁾.

Prostat kanseri tanı, evreleme ve yeniden evrelemesinde manyetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi konvansiyonel görüntüleme metodları olarak kullanılmakta olsa da, son yıllarda özellikle yüksek risk grubunda ve biyokimyasal rekürrenste (BR), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı, F-18 sodyum florid (NaF), Galyum-68 (Ga-68) PSMA, F-18 flusiklovin, F-18 piflufolastat (DCFpPyL) PSMA ve C-11 kolin gibi pozitron emisyon tomografisi (PET) moleküler problemleri çok hızlı gelişme göstermiş olup, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve EAU kılavuzlarında öneri yerlerini almışlardır^(9,7).

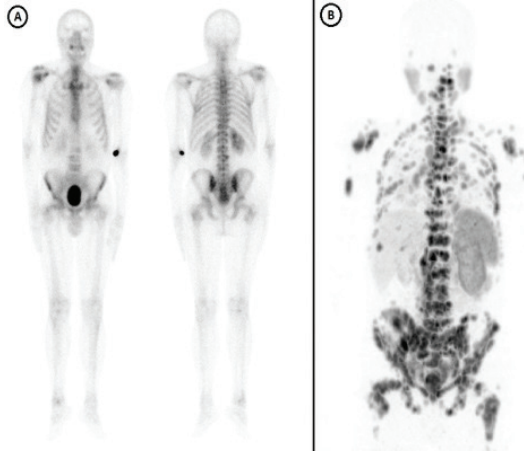
Prostat kanseri tedavisi operasyon, radyoterapi (RT), diğer fokal ablatif tedaviler, androjen yoksunluk tedavisi (ADT), kemoterapi (KT), yeni jenerasyon antiandrojenler, immunoterapi, radyonükleit tedaviler ve standart bakımı kapsar. Aktif izlem ile ertelenmiş tedavi ise düşük-çok düşük risk gruplarında önerilmektedir ⁽⁷⁾

A- Prostat Kanserinde Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Kemik Sintigrafisi:

Teknesyum 99m ile işaretli metilen difosfanat (Tc-99m MDP) tüm vücut kemik sintigrafisi en sık kullanılan maliyeti uygun konvansiyonel nükleer tıp yöntemlerinden biridir. Kemik sintigrafisinde, malign-metastatik hadiseler ya da travmatik, enfeksiyöz, dejeneratif hadiseler gibi benign kaynaklı osteoblastik aktivitenin uyarılması ile aktivite tutulumunda artış izlenir ⁽¹⁰⁾. Kemikteki yıkım ve yapım aşamasında çok küçük bir düzeyde değişiklik gerçekleşse de, henüz anatomik – radyografik değişiklik gözlenmeden, kemik sintigrafisinde bu durum yüksek duyarlılıkla (sensitivite) saptanabilir. Bununla birlikte özgüllüğü (spesifite) düşük olup, kemik sintigrafisinde tutulum alanlarının lezyon natürü ayırıcı tanısında katkısı sınırlıdır. Özellikle prostat kanseri hastalarında kemik sintigrafisinde yaklaşık % 27 oranında ayırıcı tanısı yapılamayan-belirsiz kemik bulgusu olduğu bildirilmiştir ⁽¹¹⁾. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi / bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) kombine sistemler ile kemik sintigrafisinde görülen artmış osteoblastik aktivite alanlarının anatomik karşılığı ve yapısal natürü saptanarak, özgüllük ve tanısallık artırılır. Kanser hastalarında kemik SPECT/BT'nin etkinliğini araştıran ve yakın zamanda yayınlanan sistematik derleme ve 12 makalenin (% 54.9 meme kanseri, % 30.6 prostat kanseri, % 6.1 akciğer kanseri hastalarını içeren) dahil edildiği meta-analizde, kemik sintigrafisinde izlenen belirsiz kemik lezyonlarının histopatoloji, klinik ve görüntüleme takiplerine dayanarak duyarlık ve özgüllük hesaplanmıştır. Buna göre benign ve malign belirsiz kemik lezyonlarında SPECT/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 93 ve % 96 bulunmuştur ⁽¹²⁾. Meta-analiz sonucunda, SPECT/BT'nin belirsiz kemik metastazlarında özgüllüğü artırdığı, bununla birlikte kemik sintigrafisinde SPECT/BT yorumlama ve raporlamasında standardizasyona ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Günlük pratikte, ülkemizde çoğu Nükleer Tıp Kliniğinde SPECT/BT görüntüleme mevcut olup, tüm vücut kemik sintigrafisinde izlenen belirsiz kemik lezyonları için SPECT/BT görüntüleri elde edilip, raporlama ve yorumlamaya katkı sağlanmakta, artan özgüllük ile tanısallık da artırılmaktadır. Doğru raporlama ve yorumlamada unutulmaması gereken en önemli unsurlardan biri de hastaya ait tıbbi hikayenin bilinmesi ve hastanın muayenesidir.

Prostat kanseri kemik metastazları genel olarak osteoblastik özelliktedir ⁽¹⁰⁾. Kemik metastazları PSA düzeyi ve GS ile koreledir. Kemik metastazı insidansı PSA düzeyi <10 ng/mL ise %2, > 20 ng/mL ise % 16 düzeyindedir ⁽¹³⁾. GS<7, PSA<10ng/mL ve asemptomatik PK'de kemik metastazı oldukça düşüktür ⁽¹⁴⁾. İleri evre prostat kanseri kemik metastazları yaygın karakterde ve iskelet sisteminde yoğun artmış osteoblastik aktivitenin yanı sıra fizyolojik böbrek aktivitesinin kaybolması ile kendini gösterir (süperscan). Erken dönemde ya da osteolitik-osteoblastik metastazlarda daha belirsiz tutulumlar izlenir ve bu durumda SPECT/BT tanısallık doğruluğu artırabilir. Bununla birlikte, milimetrik litik metastazlarda ya da henüz kemik iliği değişikliği safhasında ve düşük PSA düzeylerinde, kemik sintigrafisinde tutulum saptanamazken, PSMA bazlı tüm vücut PET moleküler görüntüleme ile metastatik süreç saptanabilmektedir ⁽¹⁵⁾ (Şekil 1).



Şekil1: GS 5+4 prostat kanseri (56y), evreleme kemik sintigrafisinde (A) sağ humerus başında belirgin olmak üzere vertebral kolon, pelvis ve her iki femur proksimalinde metastaz açısından şüpheli osteoblastik aktivite tutulumları izlenirken, Ga-68 PSMA PET görüntülemeye (B) iskelet sisteminde kemik ve kemik iliği alanlarında yaygın metastatik PSMA tutulumları gözlenmektedir.

Sistemik tedaviler sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesi, metastatik PK’de, tüm kanser hasta yönetimlerinde olduğu gibi, tedavi kararının gözden geçirilmesi ve ek tedaviler açısından önemlidir. Kemik sintigrafisi ile sistemik tedavi yanıtı değerlendirmede önemli bir klinik durum “flare fenomeni”dir. Flare fenomeni, kemik metastatik PK’de biyokimyasal yanıt, ağrıda azalma izlenirken, kemik sintigrafisinde metastazların sayıca artması veya aktivite yoğunluklarında artış izlenmesi (psödoprogresyon) şeklinde tanımlanabilir. Prostat kanserinde flare fenomeni, daha çok yakın zamanda yeni jenerasyon hormon tedavisi (Enzalutamid, Abirateron gibi) başlayanlarda görülebilmekte olup, genel olarak tedaviden 2-3 ay sonra, iyileşme sürecinde izlenen osteosklerotik değişiklikler-kemik yapımının artması ve daha önce metastaz boyutunun küçük olması veya osteolitik olması nedeniyle görülemeyen odakların sklerotik karakter kazanarak görünür hale gelmesi şeklindedir ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Bu durumda 8-12 hafta sonra kemik sintigrafisinin tekrar edilmesi önerilir, bulguların gerilemesi tedavi yanıtını doğrulayacak, aksine yeni lezyonların görülmesi ise gerçek progresyon lehine değerlendirilecektir ⁽⁹⁾.

Güncel kılavuzlarda yüksek riskli, lokal ileri PK’inde başlangıç evrelemede ve semptomatik hastalarda kemik sintigrafisi halen önerilmekle birlikte, EAU kılavuzunda yüksek riskli PK evrelemede, PSMA PET/BT’in daha doğru evreleme yaptığı; ancak, klinik gidişe katkısına ait verilerin şu an yetersiz olduğu belirtilmiştir. EAU güncel kılavuzunda BR’de PSMA PET, NCCN kılavuzunda halen kemik sintigrafisi önerilmekle birlikte, alternatif olarak PSMA PET görüntüleme önerilmektedir ^(7,9). Ayrıca radyonüklid ağrı palyasyon tedavisi planlanan kemik metastazlı hastalarda öncesinde kemik sintigrafisi yapılmalıdır ⁽¹⁰⁾. EANM multidisipliner uluslararası uzmanlar paneli-Fokus 1 toplantısında, kemik sintigrafisi ve BT gibi konvansiyonel yöntemler klinik kılavuzlarda hala büyük ölçüde yer almasına rağmen, uzmanlar tarafından hastaların bir kısmı için tavsiye edilmemiştir ⁽¹⁸⁾.

F-18 NaF PET/BT:

F-18 ile işaretli sodyum florür (F-18 NaF) Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration -FDA) tarafından ve ülkemizde ruhsatlandırılmış bir PET radyofarmasötikidir. F-18 NaF, konvansiyonel kemik sintigrafisine benzer şekilde, iskelet sisteminde kan akımının ve osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelerde tutulum gösterir. Yapılan çalışmalar, F-18 NaF PET/BT'nin standart kemik sintigrafisine göre daha duyarlı; ancak, benzer özgülükte olduğunu göstermektedir. Nedenleri ise, PET görüntüleme teknolojisinin yüksek rezolüsyonu ve kesitsel görüntüleme avantajı ile daha küçük lezyonların saptanabilmesi, hedef aktivitesi/geri plan aktivitesinin daha kısa sürede daha iyi sağlanabilmesi, kemik iliği tutulumunun daha doğru değerlendirilebilmesi ve litik metastazlarda da tutulum göstermesi şeklinde sıralanabilir⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Prostat kanserinde kemik metastazlarının değerlendirilmesinde F-18 NaF PET/BT'nin yerini araştıran çalışmalarda, kemik sintigrafisine üstünlüğü gösterilmiştir. Bir meta-analizde F-18 NaF PET/BT'nin hasta ve lezyon bazında duyarlılığı ve özgülüğü sırasıyla % 98 ve % 90, % 97 ve % 84 bulunmuştur⁽²¹⁾. Yüksek riskli ve ilerlemiş PK tanılı 60 hastayı (30 bilinen kemik metastazlı, 30 metastazı bilinmeyen) içeren prospektif bir çalışmada, bazal, 6 ve 12 ay takipli F-18 NaF PET/BT görüntülemeleri yapılmıştır. Çalışmanın sonunda bazal görüntülemelerde tutulum gösteren lezyon sayısının ve takipte lezyonların maksimum standart tutulum değerlerindeki (SUV_{max}) değişimlerin PSA ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽²²⁾. Bununla birlikte prospektif başka bir çalışmada, orta – yüksek risk grubu yeni tanılı ve kemik sintigrafisi negatif hastalarda F-18 NaF PET/BT'nin herhangi bir tanısal katkı sağlamadığı gösterilmiştir⁽²³⁾. Son dönemlerde PK tanı ve takibinde kullanımı gittikçe yaygınlaşan Ga-68 PSMA ve F-18 kolin ile F-18 NaF'ın kıyaslandığı bir meta-analizde, kemik metastazlarının saptanmasında Ga-68 PSMA'nın hasta bazında en yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Sonuç olarak PK'de kemik metastazlarının değerlendirilmesinde, F-18 NaF PET/BT'nin kemik sintigrafisine bazı üstünlükleri olmasına karşın, yüksek maliyeti, nispeten zor ulaşılabilir olması, daha yüksek tüm vücut radyasyon dozu ve genel olarak hasta tanı ve takibinde sağ kalım ve palyatif bakım açısından herhangi bir katkı sağladığının doğrulanamaması gibi nedenlerle, Tc-99m MDP kemik sintigrafisinin yerine şu an rutin kullanımı önerilmemekte olup, PK uygulama kılavuzlarında yer alması için daha kuvvetli kanıtlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir^(7,9).

Moleküler Görüntüleme-PSMA PET:

İlk kez 1987'de tanımlanan PSMAglutamat karboksipeptidaz II, bir internal transmembran glikoproteindir⁽²⁵⁾. PSMA normal prostat dokusu ve benign patolojilerinde düşük düzeyde eksprese olurken, prostat kanserinde 100 ila 1000 kat daha yoğundur ve tümör agresivitesinin artışı-intratümöral anjiyogenezis ile artış gösterir⁽²⁶⁾. PSMA, nükleer tıp uygulamalarında prostat kanserinin hem tanı, hem de tedavisi (teranostik) açısından ideal bir moleküler hedef olmuştur. PSMA, renal hücreli kanser, hepatosellüler kanser, meme kanseri ve akciğer kanseri gibi neovaskülarizasyon gösteren bazı solid tümörlerde de eksprese olabilir⁽²⁷⁾. Ayrıca, fizyolojik tutulum alanları dışında, benign-enflamatuvar/enfeksiyöz hadiseler, osteodejenerasyon ve adenom gibi benign tümörlerde Ga-68 PSMA tutulumu görülebilir⁽²⁸⁾. PSMA heterojenitesi, lezyonlarda düşük ya da negatif PSMA ekspresyonu (<%10 PSMA

negatif olabilir), nöroendokrin diferansiasyon ve özellikle karaciğer metastazlarında (dediferansiasyon-PSMA ekspresyonunun azalması ve/veya yüksek fizyolojik karaciğer geri plan aktivitesi nedeniyle), bazı dens-sklerotik kemik metastazları ve küçük lenf nodlarında (<5 mm) PSMA PET negatif izlenebilir⁽²⁹⁾. Yanlış negatif veya yanlış pozitif tutulumların raporlama sırasında dikkatle ekarte edilmesi için, hasta hikayesine hakimiyet, anatomik korelasyon, klinik-laboratuvar bulguları ve diğer görüntülemelerin gözden geçirilmesi önemlidir ve gerekirse histopatolojik doğrulama önerilir.

2017 yılında ilk kez Avrupa ve Amerika Nükleer Tıp Derneği'nin (EANM/SNM), Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ortak kılavuzu yayınlanmıştır (30). 2020 yılında ise daha güncel Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin (TNTD) Ga-68 PSMA PET/BT kılavuzu yayınlanmıştır⁽²⁹⁾. Ga-68 PSMA PET klinik çalışmaları özellikle Avrupa, Avustralya ve Türkiye'de son 10 yılda giderek artmış ve 2020 yılı sonunda FDA onayı almıştır.

Ga-68 PSMA PET görüntülemenin duyarlılığı PSA düzeyine bağlı olarak artsa da, BR'de düşük PSA düzeylerinde, daha önce FDA onayı alan F18-kolin, C11-kolin gibi ajanlara göre üstünlüğü gösterilmiştir (ortalama duyarlılık % 76-86, özgüllük % 86-100)⁽⁹⁾. F-18 işaretli PSMA (F-18 DCFPyL ve F-18 PSMA-1007 daha yaygın olarak) ile yapılan çoğu BR çalışmalarında ise tanısal doğruluk genel olarak Ga-68 PSMA ile benzerdir⁽³¹⁾. Prostat kanserinde güncel pratikte ve klinik araştırmalarda en yaygın Ga-68 PSMA ile yapılan PET görüntüleme kullanılmaktadır. PET görüntüleme, kılavuzlarda PET, PET/BT ya da PET/MR olarak geçmektedir. PET/MR, PET/BT'ye yumuşak doku kontrastı nedeniyle pelvik bölge-prostat yatağı açısından üstünlük sağlayabilir. Rekürren PK'de, tüm vücut PET/BT ve PET/MR'ı karşılaştıran bir çalışmada, her ikisinin de benzer yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu, PET/MR'ın lokal rekürrensi saptamada PET/BT'den daha iyi olduğu belirtilmiştir⁽³²⁾.

Evreleme: Yüksek riskli ve lokal ileri prostat kanseri başlangıç evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü günümüzde bilinmektedir. Yüksek riskli PK'inde primer küratif tedavi öncesi (cerrahi veya RT) hastalığın lokalize, oligometastatik ya da yaygın metastatik hastalık durumuna göre lokal-bölgesel tedaviler veya sistemik multimodal tedavi planlaması yapılmaktadır.

N Evreleme: Lenf nodu-N evrelemede BT ve MR boyut ve morfolojiye dayalıdır. Lenf nodu boyutu genelde pelviste >8mm ve pelvis dışında >10mm ise maligniteyi düşündürür. Ancak, boyut her zaman malign ve benign lenf nodları ayrımı yapamaz ve BT ile MR'ın lenf nodu metastazını saptamada duyarlılığı % 40'lar düzeyindedir⁽³³⁾.

Öbek ve ark. yeni tanı yüksek riskli 51 PK hastasında Ga-68 PSMA PET/BT'nin primer lenf nodu evrelemede, histopatolojik korelasyon ile ≥ 15 lenf nodu çıkarılan alt grupta (n=37) duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %67, %88 ve %81, morfolojik görüntülemenin (MR, BT) ise %20, %99 ve %72 bulmuşlardır. Araştırmacılar çalışmanın sonucunda, Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamada, morfolojik görüntülemeye üstün olduğunu, cerrahi diseksiyonun ise lenf nodu evrelemede altın standart olarak kaldığını belirtmişlerdir⁽³⁴⁾. Orta ve yüksek riskli PK'inde preoperatif lenf nodu evrelemede Ga-68 PSMA PET ile MR'ı karşılaştıran yakın zamanda yayınlanan 13 çalışmanın dahil edildiği (n:1597) sistematik derleme ve meta-analizde lenf nodu metastazı için Ga-68 PET ve MR'ın duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 65 ve %94, %41 ve % 92 bulunmuştur⁽³⁵⁾.

Perera ve ark. 37 çalışmanın (n:4790) dahil edildiği bir meta-analizde, primer evreleme hastalarında yapılan subgrup analizinde, radikal prostatektomi (RP) ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (eLND) sonrası histopatolojik doğrulama ile, Ga-68 PSMA PET'in hasta bazında duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla % 77 ve % 97, lezyon bazlı analizde ise % 75 ve % 99 olarak rapor etmişlerdir. Primer evrelemede PSMA PET pozitifliğinin PSA düzeyleri ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır⁽³⁶⁾. Başka bir çalışmada da, primer PK evrelemesinde PSA düzeyi ≥ 10 ng/ml ve GS > 7 olan hastalarda Ga-68 PSMA tutulumunun belirgin daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁽³⁷⁾.

Ga-68 PSMA PET/BT kılavuzluğunda primer RT alanı ve hedef volümlerinin (CTV, GTV) değişebileceği ve konvansiyonel incelemelerde PSMA PET ile elde edilen verilerin elde edilemeyeceği bildirilmiştir⁽³⁸⁾. Önal ve ark. orta ve yüksek riskli PK'inde (n:191) retrospektif olarak başlangıçta definitif RT planlanmış hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin RT planlamadaki rolünü araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda % 13 hastada RT planlamada değişiklik rapor edilmiştir⁽³⁹⁾. Prostat kanseri hastalarında preoperatif pelvik lenf nodu metastazını öngörmede çeşitli nomogramlar tanımlanmıştır. Son olarak, robotik radikal prostatektomi ve eLND yapılan 757 hastada 3 nomogramın performansı değerlendirilmiş ve PSMA PET'in katkısı ile nomogramların öngörü düzeyinin artırıldığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Sonuç olarak, Ga-68 PSMA PET/BT lenf nodu evrelemede konvansiyonel görüntülemeye göre daha üstündür. Ga-68 PSMA PET'in düşük PSA düzeylerinde ve PET'in rezolüsyon sınırı altında kalabilecek olan < 5 mm lenf nodlarında yanlış negatif olabileceği ve henüz histopatolojik olarak metastatik lenf nodu bazında altın standart olan pelvik lenf nodu diseksiyonunun yerini alamayacağı bilinmekle birlikte, < 1 cm özellikle paraaortik, ana iliak, perirektal, obturator ve presakral gibi standart primer tedavilerin (klasik lenf nodu diseksiyonu, RT planlaması) alanında olmayan lenf nodlarını saptayabilmekte ve tedavi planını değiştirebilmektedir.

M Evreleme: Yüksek riskli PK'inde küratif tedaviler sonrası % 50'ye varan BR görülebilmekte, ardından metastaz riski artmakta ve 15 yıllık PK'ne spesifik ölüm hızı % 35'e kadar yükselmektedir⁽⁴¹⁾. Bu durumun başlangıçta konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile doğru evrelemenin yapılamamasından kaynaklandığı belirtilmiştir⁽⁴²⁾.

Primer PK evrelemesinde metastatik hastalığın tanımlanmasında Ga-68 PSMA PET'in araştırıldığı 1253 PK hastasını içeren (% 49.7 yüksek riskli) retrospektif bir çalışmada, PSMA PET ile %12.1 metastaz saptanmıştır. Bunların %8.2'sinde PSA < 10 ng/mL iken, %43'ünde PSA > 20 ng/mL idi. Lenf nodu metastazı tanımlanan hastaların % 47.7'inde ePLND alanı dışında ve kemik metastazı % 4.7 oranında idi. Orta riskli PK hastalarının %5.2'sinde metastatik hastalık görülürken, yüksek riskli PK'inde %19.9 idi⁽⁴³⁾.

Prospektif randomize çok merkezli bir çalışmada 108 orta-yüksek riskli PK'li hastada Ga-68 PSMA PET/BT ile primer evrelemede, konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyen % 25 hastada lenf nodu metastazı, % 6 hastada kemik/organ metastazı saptanmış ve sonuçta %21 hastada yönetimde değişiklik olduğu raporlanmıştır⁽⁴⁴⁾. Avustralya grubu Hofman ve ark. tarafından yakın zamanda yayınlanan, yüksek riskli PK hastalarında küratif tedaviler öncesi (cerrahi ve RT) başlangıç evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT'nin yerini araştıran prospektif randomize çok merkezli Faz III çalışmasında (ProPSMA), lenf nodu ve uzak metastaz saptamada konvansiyonele göre üstün olduğu (doğruluk %92'ye karşın %65, $p < 0.0001$) bildirilmiştir. Çalışmada, Ga-68 PSMA'nın düşük volümlü hastalığı yüksek tümör/geri plan aktivitesi ile nodal - viseral ve erken kemik metastazlarını spesifik olarak

saptayarak doğru tedavi planı ve % 28 oranında hasta yönetiminde değişikliğe neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, Ga-68 PSMA PET/BT ile konvansiyonele oranla daha az radyasyon maruziyeti görüldüğü (19,2 mSv karşılık 8,4 mSv; $p<0,001$) ve bu bilgiler ışığında güncel kılavuzların PK' i evrelemede, Ga-68 PSMA PET görüntülemenin ilk basamak inceleme olması açısından, yeniden gözden geçirilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁽⁴⁵⁾.

Prostat kanserinde Ga- 68 PSMA PET/BT'nin doğru evreleme olanağı ve metastatik hastalığın daha erken dönemde tespiti ve etkin tedavi ile BR / persisten hastalığın azalacağı ve hastalık gidişinin düzeleceği öngörülmekle birlikte, sağkalım yararı açısından prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncellenmiş NCCN, EAU kılavuzlarında ve Amerika Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ilerlemiş PK görüntüleme kılavuzunda, PSMA PET/BT ya da PET/MR yüksek riskli PK evrelemede konvansiyonel yöntemlere alternatif olarak önerilmektedir^(7,9,46).

Biyokimyasal Rekürren-Persisten Hastalık:

Primer radikal cerrahi tedavi sonrası erken dönemde (4-8 hafta, PSA >0.1 ng/mL) biyokimyasal persisten hastalıkta ve primer radikal tedaviler (RP ve RT) sonrası takipte PSA düzeyinin saptanabilir olması veya artış göstermesi sonucu BR'te hastalık odağını erken dönemde saptamak, erken ve etkili kurtarma tedavisine olanak sağlayabilmektedir (Şekil 2). Bu nedenle primer radikal tedaviler sonrası, BR tespit edildiğinde, lokal ya da sistemik tedavi kararı açısından izole pelvik hastalık ve/veya oligometastatik hastalık (≤ 3 odak), yaygın metastatik hastalık (>3 odak) ayrımı önemlidir. Düşük PSA düzeylerinde konvansiyonel yöntemlerden multiparametrik MR, kemik sintigrafisi, BT ve kolin bazlı metabolik PET/ BT görüntüleme metastatik hastalığı saptamada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, RP sonrası BR izlendiğinde ampirik olarak prostat yatağına pelvik kurtarma RT verilmekle birlikte, yaklaşık %50 hastada metastatik hastalık nedeniyle hastalık kontrol altına alınamamaktadır^(7,30). Bununla birlikte, PSMA PET/BT ile 0–0.19, 0.2–0.49, 0.5–0.99, 1–1.99 ve >2 ng/ml PSA düzeylerinde rezidü hastalığı saptamada pozitiflik oranları sırasıyla % 33, %45, %59, % 82 ve > % 97 olarak gösterilmiş ve kurtarma RT'ne kılavuz olabileceği savunulmuştur⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾.

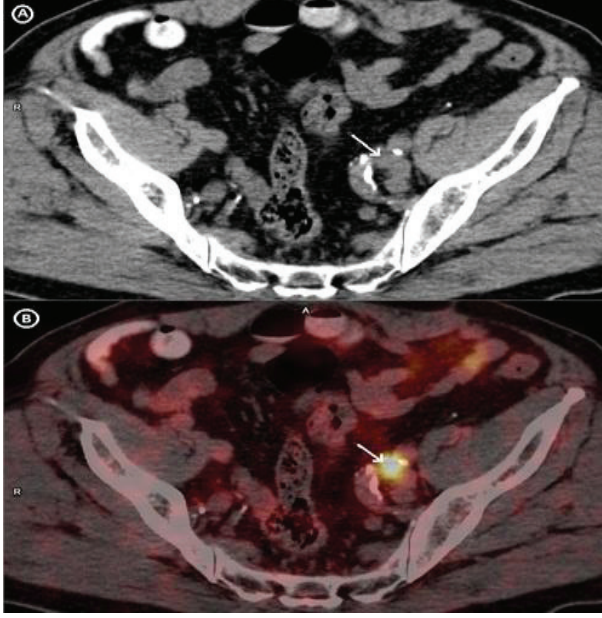
Çok merkezli retrospektif bir çalışmada, radikal prostatektomi sonrası persisten yüksek (ortalama PSA düzeyi 1,1 ng/mL) 191 PK hastasında %68 oranında PK odağı tespit edilmiştir (%35'i sadece pelviste-lokalize ve %33 uzak metastaz). Pelvik lenf nodu %40 obturator, %45 presakral/mezorektal alanda tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda, operasyon sonrası yüksek risk özellikleri ve persisten PSA yüksekliği olan PK hastalarının 2/3'ten fazlasında hastalık tespiti yapıldığı ve persisten metastaz için özellikle obturator, presakral/mezorektal lenf nodu metastazlarının yüksek riskli olduğu vurgulanmıştır⁽⁴⁹⁾. Radikal cerrahi sonrası persisten PSA yüksekliği saptanan 150 PK hastasında yeniden evreleme amacı ile PSMA bazlı (Ga-68 ya da F-18 DCFPyL PSMA) PET/BT görüntülemenin rolünü araştıran retrospektif başka bir çalışmada, 101 hastada (% 67) PSMA ekspresyonu gösteren pelvik lenf nodu ya da uzak metastatik lezyon saptandığı ve kurtarma tedavilerinin PSMA PET görüntülemenin kılavuzluğunda yapılabileceği bildirilmiştir⁽⁵⁰⁾. Güncel EAU kılavuzunda RP sonrası persisten PSA (>0.2 ng/ml) görülen PK'inde PSMA PET görüntüleme önerilmektedir. Bununla birlikte, biyokimyasal persisten PSA görülen PK hastalarında erken dönemde hastalık tespiti ile agresif multimodal tedavilerden yarar görebileceği öngörülmekle birlikte, bu konuda halen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır⁽⁷⁾.

Radikal tedaviler (RP, RT) sonrası BR’te hastalık tespitinde en duyarlı görüntüleme yönteminin PSMA bazlı PET moleküler görüntüleme olduğu günümüzde kabul görmüştür ^(7,9). PSMA PET/BT’nin duyarlılığı GS ve PSA düzeyi/kinetiği ile ilişkili olarak artmaktadır . Fendler ve ark. radikal tedaviler sonrası (RP ve/veya RT) BR görülen 635 PK hastasının dahil edildiği çok merkezli prospektif çalışmalarında Ga-68 PSMA PET/BT ile hastaların %79’unda rekürrens saptandığını ve PSA düzeylerine göre lezyon saptama hızının ise PSA <0,5 ng/mL, %38, PSA 0,5-1,0 ng/mL %57, PSA 1-1,99 ng/mL %84, PSA 2-5 ng/mL %86, PSA >5 ng/mL düzeyinde %97 oranında olduğunu göstermişlerdir ⁽⁵¹⁾. İki yüz elli hastada %35 pelvik hastalık, %40 pelvis dışı lenf nodu/yumuşak doku, %16 kemik, %7 kemik ve pelvis dışı lezyon birlikte saptanmıştır (ortanca PSA 2,1 ng/ mL). Histopatolojik doğrulama yapılan PET pozitif hastalarda (n=87) pozitif öngörü değeri (PPV) %84 bulunmuştur. Sonuçta, Ga-68 PSMA PET/BT’nin, PK’de BR gösteren hastalarda, yüksek PPV, okuyucular arası tekrarlanabilirlik ve lezyon saptamada güvenli olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, Ga-68 PSMA PET/BT’nin düşük PSA düzeylerinde yüksek pozitif öngörü değeri ve rekürrens saptama hızı ile hasta yönetiminde genel olarak %50 kadar değişikliğe neden olduğu rapor edilmiştir ⁽⁵²⁾. Tedavi değişikliğinin uzun dönem hastalık gidişine katkısı henüz net değildir. Calais ve ark.’nın, RP sonrası BR’de, Ga-68 PSMA PET/BT kılavuzluğunda kurtarma RT’si planlamanın uzun dönem hastalık gidişine katkısını araştıran ilk randomize kontrollü faz III çalışması henüz sonlanmamıştır ⁽⁵³⁾. Bu çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT’nin kurtarma RT’si planlamada hastalık gidişine olumlu katkı sağlayacağı öngörülmektedir. Emmet ve ark. retrospektif çalışmalarında, RP sonrası BR’de, negatif Ga-68 PSMA PET/BT’nin, standart kurtarma RT’sine iyi yanıt öngörüsünü gösterdiği ve prognostik olduğunu, pelvik lenf nodu tutulumu olan grupta ise RT planlamada doz artırımı ile planlama gerektiğini bildirmişlerdir ⁽⁵⁴⁾.

Hormon sensitif PK’de oligometastatik hastalığın multimodal yönetimi, kurtarma tedavileri, metastaz hedefli direk-lokal tedavi yaklaşımları, metastatik odakların doğru belirlenmesi ve tedavisi ile küratif olabileceği ve androjen yoksunluk tedavisinin (ADT) ötelenebileceği ileri sürülmekle birlikte, bu konuda, Ga-68 PSMA PET/BT’nin konvansiyonel yaklaşıma göre hastalık gidişine uzun dönem katkısını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾.

Güncel EAU kılavuzunda Ga-68 PSMA PET/BT, radikal prostatektomi (RP) sonrası BR’de önerilmekte olup, radyoterapi (RT) sonrası BR’te ise ilk planda biyopsi kılavuzluğu açısından multiparametrik MR (mpMR) önerilmekle birlikte, küratif kurtarma tedavisine uygun hastalarda PSMA PET önerilmektedir ⁽⁷⁾. Ayrıca, NCCN güncel versiyonunda ve “ilerlemiş PK’de optimal görüntüleme” ASCO kılavuzunda, konvansiyonel görüntüleme yanı sıra yeni jenerasyon görüntüleme (NGI) tanımlaması altında, BR’de PSMA PET görüntüleme önerileri bulunmaktadır ^(9, 46).



Şekil 2: GS 4+3 PK, RP ve adjuvan RT, 3 yıl sonra PSA:0.5 ng/mL. Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinde BT (A) ve füzyon (B) transaksyonel kesitlerde milimetrik metastatik pelvik lenf nodu (ok), SUV_{maks} :13.3.

PSMA bazlı radyonüklit tedavi öncesi ve sonrası ‘teranostik’ uygulama:

Standart tedavilere yanıt vermeyen metastatik kastrasyona dirençli PK’de (mKDPK) PSMA bazlı radyonüklit tedaviler giderek yaygınlaşmakta olup, yakın zamanda Lutesyum-177 PSMA radyoligand tedavisi (Lu-177 PSMA RLT) faz II (TheraP / NCT03392428) ve faz III (VISION / NCT03511664) çalışmaları yayınlanmıştır⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾. Lu-177 PSMA tedavisinin verilebilmesi için PK metastazlarının PSMA ekspresyonu göstermesi gerekmektedir (teranostik prensip). Dolayısıyla, Ga-68 PSMA PET görüntüleme tedavi öncesi hasta seçiminde kullanılır. Her ne kadar tedavi açısından “yeterli tutulum” için net bir veri olmamakla birlikte, EANM/SNM güncel Lu-177 PSMA tedavi kılavuzunda, metastatik lezyonun normal organ tutulumlarından yüksek olması ve özellikle de SUV_{maks} değerinin en az karaciğerin SUV_{ort} değerinin 1,5 katı olması önerilmiştir. Düşük PSMA ekspresyonu gösteren metastatik lezyonlar Lu-177 PSMA RLT açısından uygun değildir. Tedavi yanıtı değerlendirme ve takip açısından PSA ve Lu-177 PSMA tedavi sonrası tarama dışında, her 2-3 döngü sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme önerilmektedir⁽⁵⁹⁾.

Tedavi Yanıtı:

Prostat kanseri tedavisi cerrahi, RT, hormon tedavisi ve kemoterapi (KT) içeren bireyselleştirilmiş bir tedavi olup, multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavi yanıtı değerlendirme, tedavinin etkinliği, devam kararı ya da etkisiz tedavinin sonlandırılması, alternatif tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi, gereksiz toksisite ve maliyetin azaltılması açısından çok önemlidir. Günümüzde PK tedavi yanıtı değerlendirmede, PK Klinik

Araştırmalar Çalışma Grubu 3 (PCWG3) kriterlerine göre, klinik parametreler-PSA düzeyi, kemik sintigrafisi, BT ve MR ile anatomik yanıt kriterleri (RECIST 1.1) kombine olarak kullanılmaktadır ve her 2-3 siklus sonrası önerilir⁽⁶⁰⁾. Bununla birlikte, küçük lezyonlarda (<8 mm-1 cm) ve sklerotik metastazlarda canlı tümör hücrelerinin saptanamaması gibi anatomik görüntülemenin sınırlılıkları, kemik sintigrafisinde gözlenen flare fenomeni ve PSA yanıtının her zaman tedavi yanıtını öngörememesi ile birlikte, hastalık lokalizasyonu ve yaygınlığı hakkında bilgi verememesi nedeniyle, PK'de tedavi yanıt değerlendirilmede Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarını ivmelendirmiştir. Tedavi yanıtı değerlendirilmede tümör boyutu/volumü ve PSMA ekspresyonu önemli değişkenlerdir. Erken dönemde PSMA ekspresyonunda, daha geç dönemde ise tümör volumünde değişikliğin tedavi yanıtını yansıtabileceği öne sürülmüştür⁽⁶¹⁾. Bir çalışmada, metastatik PK'de takipte stabil PSA düzeylerinde, lezyon bazında tümörün tedaviye heterojen yanıt vermesi (bir lezyon yanıt verirken, diğerinin vermemesi veya yeni lezyon gelişmesi) nedeniyle, PSMA PET'in tedavi takibinde oldukça uygun bir yöntem olduğu savunulmuştur⁽⁶²⁾.

Prostat kanserinde enzalutamid başlanmasından çok kısa süre içinde (2- 10 hf) PSMA ekspresyon artışı izlendiği ileri sürülmekle birlikte, net zaman bilinmemektedir⁽⁶³⁾. ADT'nin PSMA ekspresyonunu artırdığı hipotezi, düşük PSA düzeylerinde (<0,5 ng/mL) Ga-68 PSMA PET/BT'nin lezyon saptama hızını ve PSMA bazlı radyonüklit tedavilerin etkinliğini artırabileceği hipotezini de ortaya atmıştır. ADT (Enzalutamid ve Abirateron) yanıt değerlendirilmede, 26 PK hastasına ADT başlandıktan 3 ay sonra Ga-68 PSMA PET/BT bulgularını değerlendiren retrospektif bir çalışmada yazarlar; PET bulgularının konvansiyonel tedavi yanıtı ile uyumlu olduğunu ve flare fenomenine ait PSMA tutulumu izlemediklerini belirtmişlerdir⁽⁶⁴⁾.

Mevcut bilgiler ışığı altında, Ga-68 PSMA PET/BT'nin sistemik tedavilerin tedavi yanıtı değerlendirilmesinde moleküler bir biyobelirteç olarak etkin rolü olabileceği öngörülmekle birlikte, henüz tedavi yanıtında zamanlaması ve yeri net olarak bilinmemektedir. Fanti ve ark. sistemik tedavi yanıt değerlendirilmede Ga-68 PSMA PET/BT'nin standardize edilmesine yönelik çalışmalarında, PSMA PET progresyon kriterleri için öneride bulunmuşlardır⁽⁶⁵⁾. Önerilen bu kriterlerin uygulama sonuçları, önümüzdeki zamanda Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi yanıt değerlendirilmede uzun dönemde hastalık gidişi, prognoz ve sağkalım etkisi hakkında daha net bilgi verebilir.

Tanı ve Biyopsi Kılavuzluğu:

Prostat kanseri tanısında multiparametrik MR (mpMR)füzyon biopsi en başarılı tekniktir. Bununla birlikte, MR'da görüntülenemeyen kuvvetle şüpheli PK olgularının da olduğu bilinmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin PK tanısında ve biopsi kılavuzluğunda yeri araştırma konularından biridir. PET/MR sistemleri bu konuda potansiyel bir güce sahiptir. Demirci ve ark.nın çalışmasında primer tümöre ait SUV_{maks} değeri GG ile korele bulunmuş ve prostat bezinde PSMA tutulum alanının klinik önemi olan tümör alanını gösterebileceği ve seçilmiş hastalarda mpMR kombinasyonu ile biopsi hedefinin belirlenmesinde potansiyel önemi olduğu vurgulanmıştır⁽⁶⁶⁾. Lopcia ve ark. tarafından yayınlanan, mpMR negatif ya da mpMR pozitif olduğu halde biyopsi negatif olan, klinik-PSA bulguları ile PK şüpheli 97 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'nin tanısal performansı araştırılmıştır⁽⁶⁷⁾. PET ile saptanan patolojik tutulum bölgesinden ilgi alanı çizilerek, hedef belirlenmiş ve 3 boyutlu volüm tanımlanarak 64 hastaya PET/TRUS füzyon biyopsi

yapılmıştır. PET kılavuzluğunda histopatolojik olarak 23/64 hasta klinik önemi olan PK tanısı almıştır. Bunların %25’inde mpMR negatif, yaklaşık %30’unda ise mpMR pozitif ve fakat, biyopsi negatif olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda Ga-68 PSMA PET/BT’nin, yüksek şüpheli PK’inde primer maligniteyi saptamada yeterli olacağı belirtilmiştir.

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri:

KDPK medikal ya da cerrahi orşiektomi sonrası serum testestron seviyeleri <50 ng/mL olan hastalarda; PSA düzeylerinin artması, yeni metastazların gelişmesi ya da var olan metastazların progrese olması ile ortaya çıkan ilerlemiş PK’dır. KDPK metastatik ya da non-metastatik (konvansiyonel görüntüleme ile) formda olabilir. PSA kontrolleri ile erken dönemde biyokimyasal progresyon tespit edilir. Bu hastaların yaklaşık 1/3’ünde 2 yıl içinde konvansiyonel görüntüleme ile kemik metastazları tespit edilir⁽⁶⁸⁾. Bununla birlikte, son dönemde PSMA PET/BT veya tüm vücut MR gibi çok daha duyarlı görüntüleme yöntemleri ile daha erken dönemde metastatik hastalığın saptanabileceği (mKDPK) bilinmekle birlikte, bu durumun hastalık gidişine katkısı net değildir. ASCO ilerlemiş PK güncel kılavuzunda, non-metastatik KDPK’inde Ga- 68 PSMA PET/BT’nin içinde olduğu yeni jenerasyon görüntülemelerin, metastatik, non-metastatik hastalığı göstermede konvansiyonele üstün olduğu ve lokal tedavi stratejileri ile hasta yönetimine katkı sağlayacağı durumlarda önerilebileceği bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾.

B-Metastatik Prostat Kanserinde Radyonüklit Tedaviler

Lutesyum 177 (Lu-177) PSMA Radyoligand Tedavi:

PSMA prostat kanserinin tanısal radyonüklitler ile (Ga-68 gibi) görüntülenmesinde veterapötik radyonüklitler ile (Lu-177 gibi) tedavisinde mükemmel bir moleküler hedeftir (teranostik uygulama). Lu-177 beta ve gama ışını yayan bir radyonüklit olup beta partikül enerjisi ile tedaviye, gama enerjisi ile de tedavi sonrası görüntülemeye olanak sağlamaktadır. Lu-177 PSMA RLT tümör dokusunda PSMA moleküler hedefine yönelik radyasyon tedavisi olup, tümör hücresinde DNA hasarı ile hücre ölümüne yol açan, sistemik uygulanan bir tedavi modalitesidir (Şekil 3). EANM Lu-177 PSMA uygulama kılavuzu 2019 yılında, TNTD uygulama kılavuzu 2020 yılında yayınlanmıştır^(46,69).

Lu-177 PSMA RLT ilk kez 2015 yılında Almanya’da Bonn ve Muenster Üniversite Hastanelerinin çalışma grupları tarafından 10 mKDPK hastasına uygulanmış ve hastaların %70’inde PSA’da düşüş ve 5 hastada da %50’den fazla düşüş ile iyi bir yanıt ve düşük bir yan etki profili bildirilmiştir⁽⁷⁰⁾. İlk klinik uygulama sonrasında, birçok retrospektif çalışmada ve tek merkezli, tek kollu, prospektif Faz II çalışmalarında mKDPK’de Lu-177 PSMA RLT’nin yüksek yanıt hızı ve düşük toksisitesi bildirilmiş olup, en son prospektif, randomize kontrollü iki önemli çalışma literatürde yerini almış ve kılavuzlara Lu-177 PSMA tedavisi girmiştir.⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾

Metastatik KDPK 200 hastada (Dosetaksel ve ADT sonrası progrese), Lu-177 PSMA (6 hafta ara ile 6 siklus, 6-8.5 GBq) RLT ile Kabazitaksel’in (20mg/m², her 3 haftada bir, 10 siklus kadar) 1:1 randomize edildiği faz II (TheraP , NCT03392428)) çalışmasında primer sonlanım noktası PSA’da bazale göre % 50 azalma olarak belirlenmiştir⁽⁵⁷⁾. Hasta

seçiminde Ga-68 PSMA PET’de bir lezyonda SUVmaks >20, diğer alanlar için >10 kesme değeri ile Ga-68 PSMA negatif, F-18 Florodeoksiglukoz (FDG) PET pozitif diskordans bulgunun olmaması esas alınmıştır. Çalışmada PSA yanıtı Lu-177 PSMA tedavisi için % 66, Kabazitaksel için ise % 37 bulunmuştur ($p<0.0001$). Tedavilere sekonder Grade 3-4 toksisite Lu-177 PSMA tedavi grubunda % 33, Kabazitaksel tedavi grubunda ise % 53 oranında görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım (PFS) 12 ay için Lu-177 PSMA kolunda %19, Kabazitaksel kolunda %3 ($p<0.0028$) bulunmuştur. Sonuçta, mKDPK’inde Lu-177 PSMA tedavisinin etkin bir tedavi ve Kabazitaksele potansiyel bir alternatif olduğu bildirilmiştir.

İkinci büyük uluslararası faz III çalışması (VISION, NCT03511664), önceden bir ya da iki taksan tedavisinin yanı sıra yeni hormonal tedavileri (örneğin; Abirateron, enzalutamid) almış, Ga-68 PSMA PET pozitif (en az 1 lezyon, karaciğerden yüksek tutulum olmalı), progresif mKDPK’li 831 hastayı içeren bir çalışmadır (58). Hastalar standart tedavi (SOC [KT, immunoterapi, Ra-223 ve deneysel ilaçlar hariç]) ve Lu-177 PSMA+standart tedavi 1:2 randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktaları PFS ve genel sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir. Ortalama takip süresi 20.9 aydır. Çalışmanın sonunda; %50’den daha fazla düşme gösteren PSA yanıtı Lu-177 PSMA grubunda % 46 iken, kontrol grubunda %7.1 görülmüştür. PFS Lu-177 PSMA kolunda 8.7 ay, sadece standart tedavi alan grupta 3.8 ay ($p<0.001$), genel sağkalım ise 15.3 aya, 11.3 ay ($p<0.001$) bulunmuştur. Tedaviler sırasında yan etki profiline bakıldığında, Lu-177 PSMA tedavi grubunda % 52.7, diğer kolda % 38 oranında görülmekle birlikte, yaşam kalitesinde olumsuz etki rapor edilmemiştir. Sonuçta, Lu-177 PSMA tedavisi daha önce 1 veya 2 rejim androjen reseptör yolak inhibitörleri ya da taksan grubu KT almış progresif ve mKDPK’de, Grade 3 ve altı yönetilebilir yan etki profili ile, biyokimyasal progresyonu geciktirmiş, iskelet ilişkili semptomların çıkış süresini uzatıp, yaşam kalitesini artırmış, PFS ve OS’yi uzatmıştır. TheraP ve VISION çalışmaları sonrasında NCCN ve EAU kılavuzlarında Lu-177 PSMA tedavisi daha önce androjen reseptör inhibitörü ve taksan bazlı KT almış PSMA pozitif mKDPK’de önerilmektedir^(7,9).

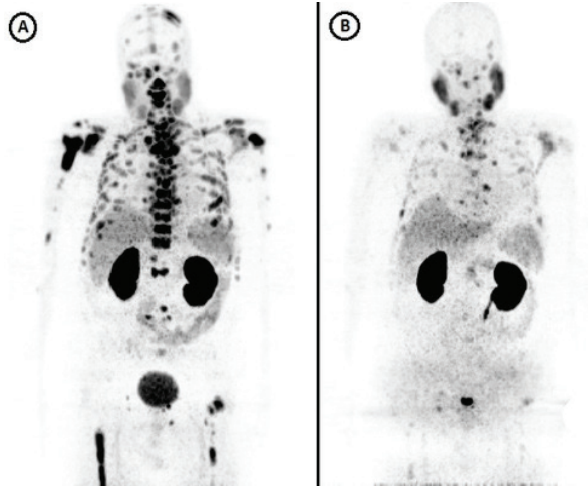
Lu-177 PSMA tedavisi alan hastaların 1/3’ünde tedaviye rağmen progresif hastalık görülmektedir. Lu-177 PSMA tedavi başarısını etkileyen faktörlerin başında tümör hücrelerinin PSMA ekspresyonun yoğunluğunun eşit oranda olmaması ve heterojenite varlığıdır. Çok merkezli 416 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, daha önce KT almış olmak, kemik ve karaciğer metastazlarının varlığı, ECOG performans durumu prognostik faktörler olarak raporlanmıştır⁽⁷¹⁾.

Lu-77 PSMA RLT ile ilgili yürümekte olan birçok klinik çalışma vardır. Tedavinin daha ön basamaklarda etkinliğini araştıran çalışmalardan biri olan UpFrontPSMA (NCT04343885) faz II çalışmasında yüksek volümlü metastatik hormon sensitif PK’de (mHSPK) Dosetaksel ve Lu-177 PSMA RLT ile Dosetaksel grupları 1:1 randomize edilmiştir. Her iki grubun da ADT almaya devam edeceği bildirilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası tedavi sonrası 12 ayda saptanamayan (<0.2 ng/L) PSA düzeyidir. Sekonder sonlanım noktaları ise kastrasyon rezistans için geçen zamanı, PSA ve radyolojik progresyon zamanı, objektif tümör yanıt hızı, erken PSMA PET yanıtı, OS, yan etki sıklığı ve ciddiyeti, sağlık ilişkili yaşam kalitesi olarak belirlenmiştir. Çalışmanın 2024 yılında tamamlanması beklenmektedir. Ayrıca, Lu-177 RLT ile kombine tedavilerin (Enzalutamid, Olaparib, Pembrolizumab gibi) etkinliğini araştıran klinik çalışmalar devam etmektedir (clinicaltrials.gov). Bu çalışmaların sonuçları Lu-177 PSMA RLT’nin daha erken basamaklara çekilmesi durumunda KT’nin tolere edilebilirliği, kombine tedavilerin etkinliği ve güvenliği ile ilgili sorulara yanıt verebileceği düşünülmektedir.

Endikasyonlar: Günümüzde, standart tedavilere rağmen progrese olmuş ya da bu tedavilere uygun olmayan mKDPK'nde, Lu-177 PSMA RLT'nin verilebilmesinin en önemli koşulu PSMA PET'de metastatik lezyonlarda yeterli PSMA ekspresyonunun-tutululumun (lezyon SUV_{maks} değeri, karaciğer SUV_{ort} değerinin 1.5 katı olmalı) olmasıdır. Metastatik odak sayısı açısından güncel kılavuzlarda ≥ 1 PSMA pozitif lezyon yeterli görünmektedir⁽⁹⁾. Heterojen bir tümör davranışı olan PK'de metastatik lezyonlarda PSMA negatif ağırlıklı olması ya da glukoz metabolizmasının görüntülediği F-18 Florodeoksiglukoz (FDG) PET görüntülemeye diskordan FDG tutulumunun olması veya Ga-68 PSMA tutulumundan yüksek düzeyde FDG tutulumlarının görülmesi, kötü prognoz göstergesi olduğu (nöroendokrin diferansiasyon) ve dolayısıyla Lu-177 PSMA tedavisinin başarısını azaltacağı göz önünde bulundurulmalıdır⁽⁷²⁾. Lu-177 PSMA RLT planlanan hastanın beklenen yaşam süresi >6 ay olmalı, kemik iliği, böbrek, karaciğer fonksiyonları yeterli olmalı, obstrüktif böbrek patolojisi olup olmadığı kontrol edilmeli (dinamik böbrek sintigrafisi ile) ve ECOG performans skoru <2 olmalıdır. Akut komorbid hastalığı ve yönetilemeyen ciddi psikiyatrik bozukluğu olmamalıdır⁽⁴⁶⁾.

Uygulama: Lu-177 PSMA tedavisi, NDK (Nükleer Düzenleme Kurumu) tarafından lisanslanmış izole radyonüklit tedavi odasında nükleer tıp kliniğinde, nükleer tıp uzmanları tarafından uygulanır. Lu-177 PSMA tedavisi, herhangi bir engel yoksa (örn: böbrek yetmezliği) standart olarak 7.4 MBq (200 mCi) 6-8 hafta ara ile 6 kez I.V infüzyon şeklinde uygulanır. Her doz sonrasında tedavi dozunda tarama-SPECT/BT(tedavi sonrası 24. saat), kan kontrolleri ve yanıt değerlendirme yapılmalıdır. Kılavuzlarda her 2 döngü RLT sonrası Ga-68 PSMA PET/BT ile yanıt değerlendirme önerilir. Hastanın klinik durumuna göre tedavi sonlandırılabilir ya da uzatılabilir. Sonuç olarak, PSMA RLT'nin devam ya da durdurma kararı kümülatif aktivite, bireysel yanıt ve tolere edilebilme durumuna göre belirlenmelidir. Tedavi günü hasta monitorize edilir, premedikasyonu, hidrasyonu sağlanır ve Lu-177 PSMA tedavisi IV uygulanır. Tükürük bezini radyasyon etkisinden korumak için, soğutma işlemi Lu-177 PSMA-617 uygulamasından 30 dakika öncesinden başlayıp parotis ve submandibuler bezler üzerine buz paketleri ile 4 saat kadar süreyle yapılabilir. Genelde hasta üzerindeki radyasyon dozu yaklaşık 3-4 saat içinde NDK'nun taburculuk sınırlarına düşer. Komorbid hastalık ve klinik gereklilik durumunda serviste gözlem altında bir gece yatırılır^(46, 69).

Yan Etkiler: İnfüzyondan hemen sonra, akut, ciddi yan etki bildirilmemiştir. İlk 48 saat içinde en yaygın şikayet hafif bulantı ve kusmadır. Hematolojik toksisite, tedaviye ilişkin en yaygın olarak bildirilen ciddi yan etkidir ve çoğunlukla önemli iskelet metastazı ve/ veya sınırda kemik iliği rezervi olan hastalarda ortaya çıkar. Literatürde sıklıkla rapor edilen yan etkiler ve yaklaşık oranları ise; yorgunluk(%43), ağız kuruluğu (% 39), bulantı (% 35) ve anemi (%32) şeklindedir⁽⁹⁾.



Şekil 3: GS 5+3, MKDPK (57y). Tüm standart tedaviler sonrası son evrede uygulanan Lu-177 PSMA RLT tedavi öncesi (A) ve 6 doz RLT sonrası (B) Ga-68 PSMA PET MIP (maximum intensity projection) görüntüsünde belirgin tedavi yanıtı izlenen kemik-kemik iliği metastazları (PFS:12 ay, OS: 19 ay).

Alfa Radyonüklit Tedaviler

Radyum 223: Radyum 223 (Ra-223), semptomatik mKDPK hastaları için kullanılan ilk hedeflendirilmiş, kemiğe spesifik, alfa ışın yayıcısı olan bir radyonüklittir. Radyum kimyasal açıdan kalsiyuma benzerlik gösterir ve kemik metastazı içinde-çevresinde oluşan yeni kemik dokusunda, kalsiyumun yerine geçerek hidroksiapatit kristalleri ile birleşir, hızlıca ve seçici bir şekilde yeni kemik formasyonunun olduğu metastaz dokusunda toplanır. Ra-223 özellikle osteoblastların mikroçevresinde veya sklerotik metastaz alanlarında yeni oluşturulan kemik stromal alanlarına bağlanarak etki eder. Bir alfa yayıcı izotop olan Ra-223 oldukça yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde (80 keV/μm) hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak hücre içi apoptozisi başlatmaktadır. Alfa partiküllerin doku içerisinde gidebildiği mesafe çok kısa olduğundan (0.04-0.05mm, 2-10 hücre), Ra-223 uygulaması sonrasında kemik iliği gibi diğer normal organlara önemli bir zarar vermemekle birlikte, EANM Ra-223 uygulama kılavuzunda sınırlı kemik iliği rezervi ve ECOG performans skoru >2 hastalarda rölatif olarak kontrendikasyon belirtilmiştir. Ayrıca, kemik-kemik iliğinde yaygın metastatik infiltrasyon (süperscan) durumunda risk-yarar oranı dikkatlice değerlendirilmelidir. Enjekte edilen Ra-223'ün yaklaşık %25'i kemikler tarafından tutulur ve büyük oranda gastrointestinal sistem tarafından elimine olur. Aktif enflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, etkisine ait veri bulunmamakla birlikte, risk-yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir. Ra-223'ün üriner atılımı minimal olup, 24 saat sonrasında %1'inden azı kadar bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk olan hastalar için doz ayarlama ile ilgili net veri olmamakla birlikte, üriner atılımı minimal olması nedeniyle aktivite dozunda ayarlama gerekmeyeceği bildirilmiş olup, diyaliz hastalarında radyasyon güvenliği açısından mümkünse tedaviden 24 saat sonra hemodiyaliz önerilmektedir. Spinal kord basısı ya da fraktür varsa Ra-223 tedavi öncesi standart tedaviler yapılmalıdır⁽⁷³⁾.

Sadece kemik metastazı olan ve organ metastazı olmayan semptomatik mKDPK hastalarında yapılan çok merkezli plasebo grubu ile randomize faz III çalışmada (ALSYMPCA), Ra-223'un palyatif ağrı giderilmesinin yanı sıra genel sağkalımı uzattığı, yaşam kalitesini önemli oranda arttırdığı gösterilmiş ve bu sonuçlara dayanarak 2013 yılında Ra-223 FDA onayı almıştır⁽⁷⁴⁾. Güncel kılavuzlarda, kemik metastazlı, viseral metastazı ve yaygın lenf nodu metastazı (<2-3 cm) olmayan mKDPK'de Ra-223 hedeflenmiş alfa tedavi önerilmektedir^(7,9). Standart uygulaması 4 hafta ara ile 6 IV enjeksiyon (55kBq/kg) şeklindedir ve radyoaktif madde uygulama lisansı olan Nükleer Tıp kliniklerinde, yatış gerektirmeden uygulanabilir⁽⁷³⁾.

ALSYMPCA çalışmasında, bilinen viseral metastazı olmayan, ≥ 2 kemik metastazı olan semptomatik metastatik 921PK hastasında (% 57'si öncesinde Dosetaksel almış, tüm hastalar standart bakım tedavisi almış) Ra-223, plasebo grubu ile 2:1 randomize edilmiştir⁽⁷⁴⁾. Çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (medyan 14,9 aya karşın 11,3 ay). Ölüm riskini %30 azaltmıştır. Ayrıca Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda semptomatik iskelet ilişkili olayların gelişme sürelerinin uzadığı gözlenmiştir (medyan 15,6 aya karşın 9,8 ay). İki grup arasında 3. ve 4. derecede komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ra-223'ün görülen en sık yan etkisi anemi, trombositopeni ve diare olmuştur. Alt grup analizinde plasebo ile karşılaştırıldığında Ra-223 tedavisi alan hastalarda genel sağkalım dosetaksel kullanımından bağımsız olarak anlamlı derecede uzamıştır. Ra-223'un öncesinde dosetaksel kullanımı dikkate alınmaksızın etkili ve iyi tolere edilebilir ajan olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁴⁾. Ra-223'ün aynı zamanda kemik metastazlarına bağlı ağrıda palyatif etkisi olduğu ve yaşam kalitesini düzelttiği ALSYMCA çalışmasının alt grup analizi ile rapor edilmiştir⁽⁷⁵⁾.

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü faz III ERA 223 çalışmasında KT denenmemiş asemptomatik-hafif semptomatik kemik metastatik KDPK'de Ra-223 ve abirateron ile Ra-223 tedavisi randomize edilmiştir⁽⁷⁶⁾. Çalışmada Abirateron ile Ra-223 tedavisinin kombine kullanımında, plasebo grubuna göre artmış kemik fraktürü görülmesi nedeniyle, kombine kullanım önerilmemektedir. Ayrıca, Dosetaksel gibi KT ajanları ile kemik iliği supresyonunu artırabileceğinden birlikte kullanımı önerilmemek olup, Zoledranik asit ve Denosumab ile Ra-223 tedavisi birlikte uygulanabilir⁽⁹⁾.

Ra-223'ün etki mekanizması direk tümör hücresinden ziyade, mikroçevresini etkilediğinden tedavi yanıtı ve takipte net bir fikir birliği olmamakla birlikte, total alkalen fosfataz, PSA takibi, kemik sintigrafisi, BT gibi anatomik ve fonksiyonel görüntülemeler ve PET moleküler görüntüleme (Ga-68 PSMA, F-18 NAF) kullanılabilir. Takipte hematolojik kontroller mutlaka yapılmalıdır⁽⁷³⁾.

PSMA Bazlı Alfa Tedaviler:

Actinium-225 (Ac-225, fiziksel yarı ömür 9.9 gün) ya da Bizmut-213 (Bi-213, fiziksel yarı ömür 46 dk) alfa yayıcılar ile PSMA bazlı alfa tedavi (PAT) son yıllarda gelişmekte olan bir alandır. Alfa tedavilerin, beta tedavilere göre iki temel avantajı vardır. Yüksek alfa enerjileri ve çok kısa doku mesafesi (47-65um) olması nedeniyle hem hedef tümör hücresinde direk DNA hasarı ile hücre ölümüne yol açarken, hem de kısa doku mesafesi ile çevre normal dokular korunmaktadır. Tükürük bezlerinde yoğun tutulumu nedeniyle, ağız kuruluğu

(kserostomi) en ciddi yan etkidir ve tedaviyi sonlandırmak gerekebilir. Tolere edilebilir doz yaklaşık 8MBq olarak belirlenmiştir⁽⁷⁷⁾. Tedavi planlanan hastada kemik iliği ve böbrek fonksiyonları yeterli olmalıdır. Henüz Bi-213 PSMA tedavisinin antitümör etkisi ve tolere edilebilirliği bir ön çalışmada belirtilse de, mKDPK’de etkinlik ve güvenliğini gösteren klinik çalışma yoktur. Ac-225 PSMA tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar az sayıda ve retrospektif olmakla birlikte giderek artmaktadır. Ac-225 PSMA tedavisi hasta seçim kriteri genel olarak Lu-177 RLT’ye refrakter mKDPK ya da bu tedaviye uygun olmayan progrese mKDPK’dır. Kısa doku mesafesi nedeniyle özellikle diffüz kemik –kemik iliği metastazlarında ve küçük-mikrometastatik lezyonlarda Lu-177 PSMA’dan daha etkin olabileceği düşünülmektedir. ADT ve bifosfonat ya da RANK ligand inhibitörlerinin (Denosumab) kesilmesine ait bir şart yoktur⁽⁷⁸⁾.

Tedaviye sekonder yan etkiyi azaltmak, tedavinin tolere edilebilirliğini ve etkinliğini artırmak için azaltılmış doz uygulamaları ya da Ac-225 PSMA ile Lu-177 PSMA RLT’nin ard arda kullanımları gündeme gelmiştir. Ac-225 PSMA ve Lu-177 PSMA RLT’nin ard arda verildiği 20 geç evre (daha önce standart tedaviler ve lu-177 PSMA tedavisi almış) mKDPK’inde tedavi sonrası >% 50 PSA’da düşme % 65 hastada görülmüş, PFS 19 hafta (12-26 hafta) ve OS 48 hafta (4-92 hafta) bulunurken ve Grad 3/4 yan etki görülmemiştir⁽⁷⁹⁾.

Ac-225 PSMA tedavisine yanıtı etkileyen faktörlerin incelendiği başka bir çalışmada, standart tedavilerden fayda görmeyen 73 mKDPK’inde Ac-225 PSMA tedavisi ile % 70 hastada PSA’da % 50 ve üzeri azalma görülmüş olup, istatistiksel olarak PFS ve OS ile anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (tahmini medyan OS ve PFS sırasıyla 18 ve 15.2 aydı)⁽⁸⁰⁾. Çalışmada, sadece lenf nodu metastazı olanların, kemik metastazı olanlara göre önemli derecede daha uzun PFS gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, daha önce Lu-177 PSMA tedavisi almış olan hastalar ile PFS arasında istatistiksel olarak negatif ilişki kaydedilmiştir (Lu-177 alanlarda PFS 5.1 aya karşın, almayanlarda 16.5 ay). Bu durumun kanser hücrelerinin radyorezistan hale gelmesi ile açıklanabileceğini ve çözümü için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

PSMA bazlı alfa tedavilerin üretim zorluğu ve maliyeti nedeniyle çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, etkinlik ve güvenliği konusunda yapılan retrospektif çalışmalar umut verici olup, sağ kalım yararı açısından randomize-kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ağrı Palyasyonu

Metastatik kemik ağrısının tedavisinde analjezik ilaç tedavisi sıklıkla radyoterapi, cerrahi, kemoterapi, hormon tedavisi, bifosfonatlar ve radyonüklit tedavi ile kombine edilebilir. Stronsiyum-89 (Sr-89), Samaryum-153 (Sm-153), Renyum-186 (Re- 186), Renyum-188 (Re-188), Holmiyum-166 (Ho-166), Fosfor-32 (P-32) ve Lutesyum-177 (Lu-177) gibi β (beta) ışını yayıcı radyonüklitler ile metastatik kemik ağrı palyasyonu yapılabilenekte olup, sağkalım avantajı sağlamazlar. PSMA bazlı RLT’ler ve Ra-223 gibi alfa tedavilerin ağrı palyasyonu sağlaması yanı sıra, sağkalım katkısı ve yaşam kalitesini düzetmesi gibi etkileri nedeniyle, sadece ağrı palyasyonu sağlayan radyonüklitler ile tedaviler nispeten günümüzde daha az bahsedilir olmuştur.

Radyonüklit ağrı palyasyonu endikasyonu için; son 8 hafta içerisinde çekilmiş tüm vücut kemik sintigrafisi ile yoğun tutulum gösteren osteoblastik yanıtı metastaz odakları olmalı

ve yaşam beklentisi tercihen 3 aydan daha uzun olmalıdır⁽⁸¹⁾. Genellikle tüm vücut kemik sintigrafisinde süperscan görünümü, kemik iliği tutulumunun önemli bir göstergesidir ve olası yan etkiler nedeniyle bu durumda radyonüklit tedaviler kontrendikedir. Azalmış kemik iliği rezervi rölatif kontrendikasyondur. Ağrı palyasyonu tedavisi öncesinde sitotoksik kemoterapi ve/veya RT alan veya kemiğin ileri yaygın metastatik infiltrasyonu ile riskli kemik iliği rezervi olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni gibi risklere yönelik klinik risk-fayda değerlendirmesi yapılır ve sonrasında seçilmiş hastalarda tedavi verilebilir. Bu hastalarda yakın izlem gerekir. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) tedavisinden sonra ciddi trombositopeni riski olabileceğinden, subklinik DIC olan hastaları belirlemek için pıhtılaşma faktörlerine yönelik testler çalışılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının kötü olması durumunda, kemik ağrısı palyasyon tedavisinde kullanılan β yayıcı radyofarmasötiklerin plazma klirensi azalır ve daha yüksek bir tüm vücut dozu ve daha yüksek miyelotoksisite riski karşımıza çıkar. Dolayısıyla, ciddi böbrek fonksiyonu azalmış olan hastalarda (kreatinin>180 μ mol/L ve/veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 mL/dakika) ise hasta radyonüklit tedavi programından çıkarılmalıdır. GFR <50 mL/dk ise doz %50 azaltılmalıdır. Ayrıca, üçten az bölgeye sınırlı ve asemptomatik kemik metastazları, nörojenik ağrı, patolojik kırıklar, spinal kord basısı kontrendikasyonlar arasında yer alır⁽⁸²⁾.

Ağrı palyasyonunda “flare” fenomeni ağrı semptomlarında artışı ifade eder. Genellikle tedaviden 72 saat sonra ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %10’unda görülür. Hastaların çoğunda hafif ve sınırlıdır, genelde standart analjeziklere yanıt verir. Flarefenomeninin iyi bir klinik yanıtla ilişkili olduğu söylenebilir⁽⁸³⁾.

Hematolojik grad 3 veya 4 toksisitesinin ortaya çıkması, hastanın önceden miyelosupresif tedavi alıp almadığına ve kemik iliği rezervine bağlıdır ve genellikle 3 ay içinde tamamen iyileşme ile geçici olarak gözlenebilir. Periyodik hematolojik izlem, tedaviden sonra 6. haftaya kadar (Sm-153 ve Lu-177 için) yüksek riskli hastalarda anlamlı miyelosupresyonun önlenmesi için yararlı olabilir. Sr-89 ve P-32 ile tedaviden sonra, uzamış miyelosupresif toksite (12-16 hafta) nedeniyle daha uzun takip gereklidir⁽⁸⁴⁾. Ağrı palyasyonu tedavi etkisi genel olarak 1-2 haftada başlar, ortalama 2-6 ay sürebilir. Radyonüklit ağrı palyasyonu bifosfanatlar ile kombine edilebilir⁽⁸²⁾.

Son yıllarda Lu-177 etilendiamin tetrametilen fosfonik asid (EDTMP), ağırlı kemik metastazı olan hastaların internal radyasyon tedavisinde ligand olarak kullanılabilir. Fosfonat bazlı bir ajan olan EDTMP ile oluşturulan radyonüklit komplekslerin biyodistribüsyon çalışmalarında kemik dokuya yüksek oranda geçebildiği ve osteoblastik kemik metastazlarına da yüksek afinitesi gösterilmiştir⁽⁸⁵⁾. Yuan ve ark. kemik metastazı olan meme kanseri ve KDPK hastalarında (n:16) Lu177-EDTMP tedavisinin palyatif etkisinin ortaya konulduğu faz II çalışmasında bu etkinin 3 aydan daha fazla sebat ettiği belirtilmiştir⁽⁸⁶⁾.

Son Söz:

Duyarlılığı yüksek, kolay uygulanır, konvansiyonel görüntüleme yöntemi olan tüm vücut kemik sintigrafisinin özgüllük ve tanısal doğruluğu SPECT/BT sistemleri ile oldukça artmıştır. Günümüzde PK evrelemesinde ve yeniden evrelemesinde PSMA bazlı PET moleküler görüntüleme yöntemleri konvansiyonele oranla doğruluğu yüksek, kanıta dayalı etkin yöntemlerdir. PSMA bazlı PET görüntüleme biyokimyasal rekürrenste ve yüksek riskli

PK evrelemede klinik kılavuzlarda önerilmektedir. Radikal tedavilerin (cerrahi, RT) planlanmasında Ga-68 PSMA PET/BT hasta yönetimine katkı sağlamaktadır. PET bazlı tedavi planlamalarının uzun dönem sağkalıma katkısı yürümekte olan prospektif çalışmaların sonucunda görülecektir. PK’inde tanı ve biopsi kılavuzluğunda PET görüntüleme, özellikle PET/MR, potansiyel güce sahiptir.

Metastatik KDPK’de ‘teranostik’ bir nükleer tıp uygulaması olan Lu-177 PSMA RLT’nin sağkalım yararı ve yaşam kalitesine katkısı, etkinlik ve güvenliği faz II ve Faz III (TheraP ve VISION) çalışmaları ile gösterilmiş olup, güncel klinik kılavuzlarda yerini almıştır. Lu-177 PSMA tedavisi ile kombine tedaviler ve hormon sensitif oligometastatik PK’de etkinliği halen devam eden çok sayıda faz çalışmalarının sonuçları ile görülecektir. Ra-223 radyonüklit alfa tedavinin semptomatik kemik metastatik KDPK’de sağ kalım yararı ve ağrı palyasyonu açısından klinik kılavuzlarda önerilmektedir. PSMA bazlı alfa tedaviler (özellikle Ac-225) çoğu Lu-177 RLT sonrası progrese mKDPK’de retrospektif çalışmalar ile etkin ve güvenli bulunmuş olmakla birlikte, prospektif faz çalışmalarının sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1- TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye kanser istatistikleri 2017. Ankara 2021: hsgm.saglik.gov.tr.
- 2- Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Fuchs, H.E.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J. Clin. 2021, 71, 7–33.
- 3- Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. CA Cancer J Clin 1989;39:376-393.
- 4- Gleason DF. Classification of prostate carcinoma. Cancer Chemother Rep 1966;50:125-128.
- 5- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016;40:244-252
- 6- Brierley J.D., Gospodarowicz M.K and Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
- 7- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
- 8- Ceci F, Oprea-Lager D. E, Emmett L, Adam JA., Bomanji J, Czernin J., et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2021; 48(5):1626–1638.
- 9- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4.2022. May 10, 2022; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- 10- Donohoe KJ, Cohen EJ, Giammarile F, Grady E, Greenspan BS, Henkin RE, et al. Appropriate use criteria for bone scintigraphy in prostate and breast cancer: summary and excerpts. J Nucl Med. 2017;58(4):14N-17N
- 11- Petersen L, Strandberg J, Stenholt L, Johansen M, Zacho H. Reporting and handling of indeterminate bone scan results in the staging of prostate cancer: a systematic review. Diagnostics (Basel) 2018; 8:9
- 12- Rohani M, Fazrin M, Zaniel A.Z, Suppiah S, Phay K.P, Khan F.M.A, et al. “Bone single-photon emission computed tomography/computed tomography in cancer care in the past decade: a systematic review and meta-analysis as well as recommendations for further work.” Nuclear Medicine Communications 42 (2020): 9 - 20.
- 13- Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol. 2004;171:2122–2127.
- 14- Albertsen PC, Hanley JA, Harlan LC, Gilliland F.D, Hamilton A, Liff JM.et al. The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer: a population based analysis. J Urol. 2000;163:1138–1143.

- 15- Høilund-Carlsen PF, Hess S, Werner TJ, Alavi A. Cancer metastasizes to the bone marrow and not to the bone: time for a paradigm shift! *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:893-897.
- 16- Pollen JJ, Witztum KF, Ashburn WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:773-776.
- 17- Cook, GJ, Venkitaraman, R, Sohaib, AS, et al. The diagnostic utility of the flare phenomenon on bone scintigraphy in staging prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 7–13.
- 18- Fanti S, Minozzi S, Antoch G, Banks I, Briganti A, Carrio I, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol* 2018;19:e696-708.
- 19- Araz M, Aras G, Küçük ÖN. The role of 18F-NaF PET/CT in metastatic bone disease. *J Bone Oncol* 2015;4:92-97.
- 20- Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans. *The Journal of Nuclear Medicine* 2010;51:1813-1820.
- 21- Sheikhabaei S, Jones KM, Werner RA, Salas-Fragomeni RA, Marcus CV, Higuchi T, et al. 18F-NaF-PET/ CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Ann Nucl Med* 2019;33:351-361.
- 22- Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, Mena, E, Kim, J. W, Park, J. C, et al. Prospective Study Evaluating Na18F PET/CT in Predicting Clinical Outcomes and Survival in Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:886-892.
- 23- Zacho, H.D.,et al. No Added Value of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. *J Nucl Med*, 2019. 60: 1713.
- 24- Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019;48:1915-1924.
- 25- Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1987;7:927-935.
- 26- Heston WD. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. *Urology* 1997;49(Suppl 3A):104-112.
- 27- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3:81-85.
- 28- de Galiza Barbosa F, Queiroz MA, Nunes RF, Costa LB, Zaniboni EC, Marin JFG, et al. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imaging*. 2020 Mar 14;20(1):23. doi: 10.1186/s40644-020-00300-7.

29- Uçmak G, Ak Sivrikoz I, Alan Selçuk N, Demirci E, Elboga U, Türkmen C., Kabasakal L. Procedur Guideline for Prostate Cancer Imaging: Ga-68 PSMA PET/CT. Nucl. Med. Semin. 2020; 6, 370–384.

30- Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J & Francesco Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1014-1024.

31- Treglia G, Annunziata S, Pizzuto DA, Giovanella L, Prior JO, Ceriani L. Detection Rate of ¹⁸F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2019;11(5):710. Published 2019 May 23. doi:10.3390/cancers11050710.

32- Guberina N, Hetkamp P, Ruebben H, Fendler W, Grueneisen J, Suntharalingam S, et al. Whole-Body Integrated [⁶⁸Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. Mol Imaging Biol. 2020 Jun;22(3):788-796.

33- Hovels, A.M, Heesakkers R.A.M, Adang E.M, Jager G.J, Strum S, Hoogeveen Y L. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/>

34- Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural A.R, Yıldırım A, et al. Members of Urooncology Association, Turkey. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1806-1812.

35- Wu, H, Xu T, Wang X, Yu YB, Fan ZY, Li DX, et al. Diagnostic Performance of ⁶⁸Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Mens Health, 2020. 38: 208-219.

36- Perera, M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2020; 77: 403-417.

37- Uprimny, C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 44: 941-949.

38- Schiller K, Devecka M, Maurer T, Eiber M, Gschwend J, Schwaiger M, et al. Impact of Ga-PSMA-PET imaging on target volume definition and guidelines in radiation oncology-a patterns of failure analysis in patients with primary diagnosis of prostate cancer. Radiat Oncol 2018;13:36. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0977-2>.

39- Onal C, Torun N Akyol F, Guler O. C, Hurmuz P, Yildirim, B. A, et al. Integration of 68Ga-PSMA-PET/CT in Radiotherapy Planning for Prostate Cancer Patients, Clinical Nuclear Medicine: September 2019; 44:9 - p e510-e516.

40- Meijer D, van Leeuwen PJ, Roberts MJ, Siriwardana AR, Morton A, Yaxley JW, et al. External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymph node Metastases: an International Multicenter Study. *Eur Urol*, 2021. 80: 234-242.

41- Rider JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013; 63: 88–96.

42- Ceci F, Fanti S. PSMA PET/CT imaging in prostate cancer: why and when. *Clin Transl Imaging* 2019;377-379.

43- Yaxley, J.W, Raveenthiran S, Nouhaud FX, Samaratunga H, Yaxley WJ, Coughlin G, et al. Risk of metastatic disease on (68) gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*, 2019. 124: 401-407.

44- Roach PJ, Francis RL, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of (68)Ga- PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018;59:82-88.

45- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C , Vela I, Thomas P et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395:1208-1216.

46- Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T , Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:1963-1996.

47- Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis *Eur Urol* 2019;77:403-417.

48- Farolfi, A, Ceci F, Castellucci P, Tiziano Graziani T, Siepe G, Lambertini A et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 11-19.

49- Farolfi A, Gafita A, Calais J, Eiber M, Afshar-Oromieh A, Spohn F, et al. 68Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. *J Urol* 2019;202:1174-1181.

50- Meijer, D, Donswijk ML, Bodar YJL, van Leeuwen PJ, van der Poel HG, Vogel WV, et al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *J Nucl Med*, 2021. 62: 961-967.

51- Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga- PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:856-863.

52- Sonni I, Eiber M, Fendler WP, Alano RM, Vangala SS, Kishan AU, et al. Impact of 68Ga- PSMA-11 PET/CT on staging and management of prostate cancer patients in various clinical settings: a prospective single center study. *J Nucl Med* 2020;61:1153-1160.

53- Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Randomized prospective phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. *BMC Cancer* 2019; 7;19(1):18.doi: 10.1186/s12885-018-5200-1.

54- Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, Scheltema MJ, Cusick T, Hruby G, et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. *J Nucl Med* 2017;58:1972-1976.

55- Radwan N, Phillips R, Ross A, Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. A phase II randomized trial of observation versus stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer (ORIOLE). *BMC Cancer* 2017;17:453. doi: 10.1186/s12885-017-3455-6.

56- Deandreis D, Guarneri A, Ceci F, Lillaz B, Bartoncini S, Oderda M et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent hormone-sensitive prostate cancer (HSPC): a prospective single-centre study in patients eligible for salvage therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(12):2804-2815.

57- Hofman M.S, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua A.M, Goh J.C, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397: 797–804.

58- Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:1091–103

59- Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM Procedure Guidelines for Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-Labelled PSMA-Ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2019) 46: 2536–44.

60- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.

61- Dorff TB, Fanti S, Farolfi A, Reiter RE, Sadun TY, Sartor O. The evolving role of prostate-specific membrane antigen-based diagnostics and therapeutics in prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:321-330.

62- Kuten J, Sarid D, Yossepowitch O, Mabeesh NJ, Even-Sapir E. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for monitoring response to treatment in metastatic prostate cancer: is there any added value over standard follow-up? *EJNMMI Res* 2019;9:84. Published 2019 Aug 29. doi:10.1186/s13550-019-0554-1

63- Zukotynski KA, Valliant J, Bénard F, et al. Flare on serial prostate-specific membrane antigen targeted 18F-DCFPyL PET/CT examinations in castration resistant prostate cancer: first observations. *Clin Nucl Med* 2018;43:213-216.

64- Plouznikoff N, Artigas C, Sideris S, Chanza NM, Gil T, Peltier A, et al. Evaluation of PSMA expression changes on PET/CT before and after initiation of novel antiandrogen drugs (enzalutamide or abiraterone) in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Ann Nucl Med* 2019;33:945-954.

65- Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic- Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med* 2020;61:678-682.

66- Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, Akgün E, Gültekin M.H, Doğanca T et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun* 2019;40:86-91.

67- Lopcia E, Lughezzanib G, Castelloa A, Saita A, Colombo P, Hurle R, et al. Prospective Evaluation of 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/ Computed Tomography in Primary Prostate Cancer Diagnosis. *Eur Urol Focus*. 2021 Jul;7(4):764-771.

68- Smith, M.R, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL,et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2918-25.

69- Ak Sivriköz İ, Uçmak G, Kaya Çapa G, Demirci E, Alan Selçuk N, Türkmen C. Procedure Guidelines for Lu-177 PSMA Radyoligand Treatment. *Nucl. Med. Semin.* 2020, 6, 385–396.

70- Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann 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 (1):114. Doi:10.1186/s13550-015-0114-2.

71- Ahmadzadehfar, H, Rahbar, K, Baum, R.P, Seifert R, Kessel K, Bögemann M et al. Prior therapies as prognostic factors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with [177Lu]Lu-PSMA-617. A WARMTH multicenter study (the 617 trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021 Jan;48(1):113-122.

72- Thang SP, Violet J, Sandhu S, Iravani A , Akhurst T , Kong G, et al. Poor outcomes for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with low prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression deemed ineligible for ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA radioligand therapy. *Eur Urol Oncol* 2019; 2: 670–76.

73- Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreeff M., Becherer A., Bockisch A., Fricke E., et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017; 45: 824-845

74- Parker C., Finkelstein S.E, Michalski J.M, O’Sullivan J.M, Bruland O, Vogelzang N.J, et al.. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur. Urol.* 2016, 70, 875–883.

75- Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang N J, Coleman R E , O’Sullivan J M, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.

76- Smith M, Parker C, Saad F, Miller K , Tombal B, Sing Ng Q, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:408-419.

77- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, et al: Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry estimate and empiric dose finding. *J Nucl Med* 2017;58:1624-1631.

78- Sathekge M.M, Bruchertseifer F, Vorster M, Morgenstern A, Lawal I.O. Global experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2021) 49:30–46.

79- Khreish F, Ebert N, Ries M, Maus S, Rosar F, Bohnenberger H, et al. ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:721–8.

80- Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, Lawal IO, Knoesen O, Mahapane J, et al. Predictors of overall and disease free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving ^{225}Ac -PSMA-617 radioligand therapy. *J Nucl Med* 2020;61:62–69

81- Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.

82- Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, Aktolun C, Ezziddin S, Giammarile F, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:846-859.

83- Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.

84- Elboğa U, Selçuk N.A. Ağrı palyasyonunda radyonüklit tedavi. *Nucl Med Semin* 2020;6:423-435

85- Chakraborty S, Das T, Banerjee S, Balogh L, Chaudhari PR, Sarma HD, et al. ^{177}Lu -EDTMP: a viable bone pain palliative in skeletal metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23:202-213.

86- Yuan J, Liu C, Liu X, Wang Y, Kuai D, Zhang G, et al. Efficacy and safety of ^{177}Lu -EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin Nucl Med* 2013;38:88-92

Bölüm 21

Prostat Kanseri Tanı Ve Tedavisinde Nanoteknolojik Yaklaşımlar

Eylem Güven, Eşref Oğuz Güven

Giriş

Nano ön eki Yunanca'da "cüce" anlamına gelen "nanos" sözcüğünden türemekte ve herhangi bir fiziksel büyüklüğün milyarda birini ifade etmektedir. Nano ölçekteki birim uzunluk olan nanometre (nm) metrik sistemde 10^{-9} metreye (m) karşılık gelmektedir. Nano ölçeğe inildiğinde maddeler makro yapıdaki özelliklerinden farklı davranışlar sergilemekte olup; gelişmiş ve/veya yeni kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikleri karşımıza çıkmaktadır. Bu özelliklerin sağladığı avantajlar dolayısıyla günümüzde nanoteknoloji birçok alanda kendisine geniş çaplı yer bulmaya başlamıştır.

Nanoteknoloji; nanometre ölçeğindeki malzemelerin tasarımı, sentezi, karakterizasyonu ve elde edilen fonksiyonel materyallerin uygulamalarını inceleyen multidisipliner bilim dalıdır. Bir başka ifade ile nano teknoloji; malzemelerin moleküler düzeyde işlenmesi, oluşturulması ve manipüle edilmesi olarak tanımlanmaktadır.⁽¹⁾ Nanoteknolojide kullanılan malzemeler genellikle 1-100 nm boyutlarındadır. 21. Yüzyılın en önemli teknolojik gelişimi olan nanoteknolojinin sağlamış olduğu üstün özelliklerden yararlanarak çeşitli alanlarda yeni ve fonksiyonel ürünler elde edilebilmektedir. Nanoteknoloji; fizik, kimya, biyoloji gibi bilim alanlarından sağlık, mühendislik, gıda, tekstil ve elektronik uygulamalarına kadar birçok farklı alanda karşımıza çıkmaktadır. Bu disiplinler arasında nanoteknolojien köklü etkilerini hiç şüphesiz sağlık alanında yaratmış olup günümüzde halen yeni çalışmalarla bu alandaki gelişmeler son hızla devam etmektedir. Nanotıp; hastalıkların teşhis, görüntüleme, kontrol, önleme ve tedavisi için nanomalzemelerin kullanımını içermektedir. Nanoteknolojinin tıp alanında kullanımı; ilaç üretiminde, hastalıkların teşhis, tedavi ve izlenmesinde yeni alternatifler ve yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur.⁽²⁾

Nanoteknolojinin tıp alanında sağladığı önemli yeniliklerden biri akıllı ilaç uygulama formülasyonlarının geliştirilmesine imkan sağlamasıdır.⁽³⁾ Klasik ilaç sistemlerinin sık ve tekrarlanan dozda kullanımları, ilaç etkin maddelerinin etki yerinde istenen yoğunluğa ulaştırılamaması veya toksik düzeyin üstüne çıkması sıklıkla karşılaşılan ve istenmeyen durumlardır. Etkin maddenin sadece istenilen bölgeye ulaştırılması ve burada etki göstermesini amaçlayan ilaç hedefleme; istenilen konsantrasyonda etkin maddenin hedef doku, organ veya hücrede selektif olarak toplanmasıdır. Bu şekilde yan etkiler azaltılmakta, biyoyararlanım en üst düzeye çıkarılmakta ve toksik etkin maddelerin güvenli kullanımı sağlanarak tedaviden maksimum verim alınabilmektedir. İlaç hedefleme stratejisi kullanılarak konvansiyonel, gen kaynaklı ve biyoteknolojik ilaçlar vücudun belirli bölgelerine seçimli olarak taşınabilmektedir. Nanoteknolojideki gelişmelerin ilaç taşıyıcı sistemlere önemli derecede katkısı olmuştur. Etkin maddenin belirli bir bölgeye seçimli olarak yönlendirilmesi ilaç taşıyıcı sistemler aracılığıyla yapılmaktadır ve bunlar arasında nanopartiküler sistemler birçok klinik uygulama ve araştırmada önemli rol oynamaktadır. Bu kapsamda geliştirilen

hedeflendirilmiş nanopartiküler sistemler, çeşitli etkin maddeleri ve/veya görüntüleme ajanlarını hedef bölgeye efektif bir şekilde taşıyarak tanı ve tedavide yeni bir yaklaşım sunmaktadırlar.⁽⁴⁾

Nanoteknolojinin tıp uygulamaları arasında en önemli kullanım alanı üzerinde yoğun çalışmaların yürütülmekte olduğu kanser teşhis ve tedavisidir. Bu alanda kullanılmak üzere sentezlenen hedefe yönelik nanopartiküler sistemler; tedavi edici maddelerin ve/veya görüntüleme ajanlarının hedef organ, doku veya hücrelere; lokal, kontrollü, güvenli ve etkin bir şekilde ulaşımını sağlayarak kanser teşhis ve tedavisinde yeni ve efektif yaklaşımlar sunmaktadırlar. Hedefli kanser tedavisi minimum yan etki ile maksimum tedavi verimliliği sağlanmasına imkan tanıyan bir yaklaşım olmakla birlikte çoklu ilaç direncinin önüne geçmek açısından da çok önemli bir potansiyele sahiptir.⁽⁵⁾

Prostat Kanseri Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Nanopartiküler Sistemler

Mevcut tanı ve tedavi yöntemlerinin sınırlı olduğu prostat kanseri alanında hedefe yönelik nanoteknoloji temelli uygulamalar umut vaad etmektedir. Bu amaçla geliştirilen nanopartiküler sistemler arasında en yaygın kullanılanlar; lipozomlar, polimerik nanopartiküller, metalik nanopartiküller, dendrimerler ve silika nanopartiküllerdir.⁽⁶⁾

1. Lipozomlar:

Lipozomlar klinik uygulamaya başarıyla geçen ilk nanoteknoloji-temelli ilaç taşıyıcı sistemlerdir.⁽⁷⁾ Temel olarak fosfolipitlerden oluşan lipozomlar içerdikleri hidrofilik ve hidrofobik bölgelerden dolayı hem suda çözünen hem de yağda çözünen etkin maddelerin enkapsülasyonuna olanak sağlarlar. Boyutları genellikle 100-500 nanometre arasında değişkenlik gösterebilen bu sistemlerin diğer nanotaşıyıcılara kıyasla kolay hazırlama prosedürleri, biyouyumluluğu biyobozunur olmaları, pasif ve/veya aktif olarak hedeflendirilebilmeleri diğer önemli avantajlarından. Aynı zamanda hem teşhis hem tedaviye olanak sağlayan multifonksiyonel sistemler olarak geliştirilen teranostik lipozomlar aracılığıyla terapötik ilaç seçimli olarak tümöre taşınırken eş zamanlı olarak tümör dokusunun görüntülenmesi de sağlanır.⁽⁸⁾

Zhang ve ark., prostat kanserine karşı antitümör özelliklerini araştırmak üzere Docetaxel ve Resveratrol'un aynı anda taşınımı için nano-lipozom geliştirdiler.⁽⁹⁾ Sinerjistik antitümör etki *in vitro* ve *in vivo* olarak incelendi. Sıvı çalışmaları her iki ilacın eş zamanlı ve kontrollü olarak salındığını gösterirken, lipozomların hedef prostat PC-3 hücrelerine verimli bir şekilde taşındığı belirlendi. Hayvan çalışmalarında; her iki ilacı taşıyan lipozomlarda sadece ilaç karışımı içeren kontrol grubuna göre minimum toksisite ve uzamış sağkalım gözlemlendi.

2. Polimerik Nanopartiküller:

Polimerik nanopartiküller prostat kanseri tedavisini birçok yönden dönüştürmüş ve tedavi verimliliğini radikal olarak arttırmıştır. Sentetik veya doğal polimerler kullanılarak sentezlenen polimerik nanopartiküller mükemmel biyouyumluluk ve biyobozunurluk özelliklerinden dolayı kanser tedavisinde en yaygın kullanılan nanotaşıyıcılardır.⁽¹⁰⁾ Polimerik

nanopartiküller standart kemoterapötiklere göre daha uzun kan dolaşım ömrü sağlarlar ve daha uzun dolaşım ömrü nanopartiküllerin tümör kan damarlarından tümör dokusuna ekstrasvazasyon aracılığıyla geçme şansını artırır.⁽¹¹⁾ Ayrıca bu nanotaşıyıcıların yüzeyleri çeşitli kimyasal gruplarla ve prostat kanseri hedefleme ligandları ile modifiye edilerek fonksiyonelleştirilebilir ve bu şekilde hedefli ilaç taşınımına olanak sağlarlar. Çekirdek-kabuk yapısının sağlamış olduğu stabilite, istenilen boyut aralığında eşboyutlu olarak senteze izin vermeleri, kontrollü/geciktirilmiş ilaç salım profilleri ve tümöral bölgeye aktif veya pasif hedefleme için uygun yapıya sahip olmaları bu nanotaşıyıcıların önemli avantajlarındandır. Polimerik nanopartiküller aynı zamanda teşhis ve tedavi edici ajanın aynı anda hedefe taşınımı amacıyla teranostik uygulamalarda veya çeşitli modifikasyonlarla erken dönem kanser teşhisi için görüntüleme ajanı olarak sıklıkla kullanılmaktadır.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Yapılan bir çalışmada, prostat kanseri tedavisinde kullanılmak üzere dosetakselin hedefli taşınımı için yüzeyi anti-PSMA aptameri ile modifiye edilmiş nanopartiküller PLGA-b-PEG ve sodyum oleat kullanılarak hazırlandı.⁽¹⁵⁾ Geciktirilmiş ilaç salım performansı gösteren nanopartiküllerin; PSMA-pozitif LNCaP ve PC-3 hücrelerinde -dosataksel çözelti formülasyonları ile kıyaslandığında- hücre içi alımlarında ve antikanser aktivitelerinde artış gözlemlendi. *In vivo* çalışmalar, dosetakselin aptamer-reseptör etkileşimi aracılığıyla tümör dokusuna seçimli olarak taşındığını gösterdi.

3. Metalik Nanopartiküller:

Metalik nanopartiküller; metal veya metal oksitlerden oluşan, sıklıkla polimer ve tümör hedefleyici ligandlarla modifiye edilen kolloidal (1-100 nm) yapılarıdır. Günümüze kadar altın nanopartiküller, gümüş nanopartiküller, demir oksit nanopartiküller, bakır-selenyum nanopartiküller ve titanyum nanotüpler gibi çeşitli metalik nanotaşıyıcılar kemoterapötik ve/veya görüntüleme ajanlarının prostat kanseri hücrelerine taşınımında kullanılmıştır.⁽¹⁶⁾

Son yıllarda altın nanopartiküller yüzey plazmon rezonans (SPR) özellikleri başta olmak üzere eşsiz fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı kanser nanoteknolojisi alanında çok ilgi görmüşlerdir. İnert olmaları, toksik olmamaları, biyouyumlulukları kanser tedavisi ve intavenöz kontrast ajanlar olarak non-invazif görüntüleme için altın nanopartikülleri kullanışlı ve ilgi çekici yapmaktadır. Luo ve arkadaşları prostat kanseri MR görüntüleme ve radyoterapide kullanılmak üzere; prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefleyici ligandları ve gadolinyum komplekslerini (Gd(III)) altın nanopartiküllerin yüzeyine bağlayarak hedeflenmiş kontrast ajan ve radyosensitizerler geliştirdiler.⁽¹⁷⁾ Çalışma kapsamında hazırlanan nanopartiküllerin PSMA-ekspres eden prostat kanseri hücrelerine karşı *in vitro* çalışmalarda mükemmel seçicilik gösterdiği ve hücrelerin MR kontrastını ve radyosensitizasyonunu arttırdığı belirlendi. Sistemik olarak verilen nanopartiküller; iyi tümör akümüasyonu, MR kontrastı ve anlamlı ölçüde *in vivo* radyasyon doz amplifikasyonu gösterdi.

Prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer bir nanomalzeme sınıfı manyetik nanopartiküllerdir. Dış manyetik alan kullanımı ile manyetik nanopartiküller manipüle edilebilir. Demir, nikel veya kobalt bu partiküllerin en yaygın bileşenleridir. Yüksek frekanslı bir manyetik alan altındaki bu nanopartiküllerin üreteceği ısı ile tümörün sıcaklığı 40-46 °C'ye yükseltilebilir. Manyetik nanopartiküllerin bir diğer özelliği kanser tedavisinde ısıyı (hipertermi) ilaç salımı ile kombine edebilmesidir.⁽¹⁸⁾

4. Dendrimerler:

Dendrimerler yoğun şekilde dallanmış polimerik nanoyapılardır. Lineer polimerlere kıyasla dendrimerler fazla sayıda terminal fonksiyonel gruba, düşük çözelti veya erime viskozitesine ve iyi çözünürlüğe sahip biyouyumlu yapılardır.⁽¹⁹⁾ Bu özelliklerinden dolayı ilaç taşınımı, gen tedavisi ve biyogörüntüleme gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda yüksek potansiyele sahiptirler.⁽²⁰⁻²²⁾ Dendrimer temelli nano-ilaçlar; erken evre tümörlerinin efektif olarak tanısında ve tümör karakterizasyonu, agresifliği, metastaz ve prognozun takip edilmesinde kullanışlı yapılardır. Yüzeylerindeki çoklu fonksiyonel gruplar dendrimerleri kanser tedavisinde hedefli ilaç taşınımı için ideal kılmaktadır.⁽²³⁾

Poliamidoamin dendrimerler (PAMAM) nano ölçekteki büyüklükleri, fazla sayıda reaktif terminal gruba sahip olmaları, ilaç enkapsülasyonuna uygun geniş iç boşluk ve biyouyumlu olmaları gibi eşsiz fizikokimyasal özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Lesniak ve ark., PSMA-hedefli PAMAM dendrimerler geliştirdiler ve hedefleme özelliklerini araştırdılar. Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi görüntüleme ve *exvivo* biyodağılım çalışmalarında, enjeksiyondan 24 saat sonra dendrimerlerin PSMA⁺ PC3 PIP tümör dokusunda yüksek miktarda akümüle olduğu gözlemlendi.⁽²⁴⁾

5. Silika Nanopartiküller:

Mezoporöz silika nanopartiküller de prostat kanseri tedavisinde çeşitli kemoterapötik ilaçların taşınımı için kullanılan nanomalzemelerdir. Bu nanotaşıyıcılar seri üretim ve bal peteği-benzeri gözenekli yapılarından dolayı (2-50 nm) yüksek ilaç yükleme kapasitesi avantajlarına sahiptirler. Silika nanopartiküller biyouyumlu, termal ve kimyasal olarak kararlı, hidrofilik ve lipofilik ilaçların taşınımı için uygun yapılardır.⁽²⁵⁾ Bu taşıyıcıların nano ölçekte olması pasif hedefleme ile tümör dokusunda akümülyasyonlarını arttırmakla birlikte farklı prostat kanseri hedefleme ajanları ile yüzey fonksiyonelleştirilmesi sonucunda da tümör dokularına aktif hedefleme gerçekleştirilebilir. Silika nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu ile gerçekleştirilen aktif hedeflemenin, kontrollü ilaç salımı ile birlikte prostat kanserinin ilaç tedavi verimliliğini arttırdığı gözlemlenmiştir.⁽²⁶⁾ Prostat kanseri tedavisi için; doksorubisin, dosetaksel, trans-resveratrol, tiabendazol, etoposid ve bikalutamid gibi potent kemoterapötikler silika nanopartiküller kullanılarak efektif bir şekilde taşınmışlardır.⁽²⁷⁻³⁰⁾

SONUÇ

Hedeflendirilmiş nanoyapılar aracılığıyla ilaç, gen ve görüntüleme ajanlarının taşınımı kişiselleştirilmiş tedaviye yeni olanaklar sağlamıştır. Bu yaklaşımlar prostat kanserinin tedavi, erken tanı ve koruyucu tedavisinde de oldukça umut vaat etmektedir. Bu alanda katedilen yolun oldukça fazla olduğu görülmekle birlikte yapılan çalışmaların çoğunluğunun *in vitro* çalışmalarla sınırlı olduğu göze çarpmaktadır. Gelecekte *in vivo* ve klinik çalışmaların artması ile bu sistemlerin hastalıkların teşhis, tedavi, önleme ve korunmasında çok daha geniş kullanım ve uygulama alanına sahip olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Guven E. Nanotechnology-based drug delivery systems in orthopedics. *Jt Dis Relat Surg.* 2021;32(1):267-73. Epub 2021/01/20. doi: 10.5606/ehc.2021.80360. PubMed PMID: 33463450; PubMed Central PMCID: PMCPMC8073448 to the authorship and/or publication of this article.
2. Rizzo LY, Theek B, Storm G, Kiessling F, Lammers T. Recent progress in nanomedicine: therapeutic, diagnostic and theranostic applications. *Curr Opin Biotech.* 2013;24(6):1159-66. doi: 10.1016/j.copbio.2013.02.020. PubMed PMID: WOS:000328806200029.
3. Alp E, Damkaci F, Guven E, Tenniswood M. Starch nanoparticles for delivery of the histone deacetylase inhibitor CG-1521 in breast cancer treatment. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:1335-46. Epub 2019/03/14. doi: 10.2147/IJN.S191837. PubMed PMID: 30863064; PubMed Central PMCID: PMCPMC6388755.
4. Alp E, Cirak T, Demirbilek M, Turk M, Guven E. Targeted delivery of etoposide to osteosarcoma cells using poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) nanoparticles. *Turkish Journal of Biology.* 2017;41(5):719-33. doi: 10.3906/biy-1612-17. PubMed PMID: WOS:000414903800004.
5. Brannon-Peppas L, Blanchette JO. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Deliver Rev.* 2012;64:206-12. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.033. PubMed PMID: WOS:000312616700018.
6. Zhao J, Zhang C, Wang W, Li C, Mu X, Hu K. Current progress of nanomedicine for prostate cancer diagnosis and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2022;155:113714. Epub 2022/09/24. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113714. PubMed PMID: 36150309.
7. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics.* 2017;9(2). Epub 2017/03/28. doi: 10.3390/pharmaceutics9020012. PubMed PMID: 28346375; PubMed Central PMCID: PMCPMC5489929.
8. Yari H, Nkegang G, Awasthi V. Surface Modification of Liposomes by a Lipopolymer Targeting Prostate Specific Membrane Antigen for Theranostic Delivery in Prostate Cancer. *Materials (Basel).* 2019;12(5). Epub 2019/03/08. doi: 10.3390/ma12050756. PubMed PMID: 30841602; PubMed Central PMCID: PMCPMC6427334.
9. Zhang L, Lin Z, Chen Y, Gao D, Wang P, Lin Y, et al. Co-delivery of Docetaxel and Resveratrol by liposomes synergistically boosts antitumor efficiency against prostate cancer. *Eur J Pharm Sci.* 2022;174:106199. Epub 2022/05/10. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106199. PubMed PMID: 35533965.
10. Karlsson J, Vaughan HJ, Green JJ. Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Therapeutic Cancer Treatments. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2018;9:105-27. Epub 2018/03/27. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-060817-084055. PubMed PMID: 29579402; PubMed Central PMCID: PMCPMC6215694.
11. Johnson RP, Ratnacaram CK, Kumar L, Jose J. Combinatorial approaches of nanotherapeutics for inflammatory pathway targeted therapy of prostate cancer. *Drug Resist Updat.* 2022;64:100865. Epub 2022/09/14. doi: 10.1016/j.drug.2022.100865. PubMed PMID: 36099796.

12. Wu JYZ, Lee HJ, You LY, Luo XY, Hasegawa T, Huang KC, et al. Functionalized NIR-II Semiconducting Polymer Nanoparticles for Single-cell to Whole-Organ Imaging of PSMA-Positive Prostate Cancer. *Small*. 2020;16(19). doi: ARTN 200121510.1002/smll.202001215. PubMed PMID: WOS:000527078200001.
13. Wheeler TT, Cao P, Ghouri MD, Ji TJ, Nie GJ, Zhao YL. Nanotechnological strategies for prostate cancer imaging and diagnosis. *Sci China Chem*. 2022;65(8):1498-514. doi: 10.1007/s11426-022-1271-0. PubMed PMID: WOS:000819277700001.
14. Calatayud DG, Neophytou S, Nicodemou E, Giuffrida SG, Ge HB, Pascu SI. Nano-Theranostics for the Sensing, Imaging and Therapy of Prostate Cancers (vol 10, 830133, 2022). *Front Chem*. 2022;10. doi: ARTN 91950510.3389/fchem.2022.919505. PubMed PMID: WOS:000803700300001.
15. Chen Z, Tai Z, Gu F, Hu C, Zhu Q, Gao S. Aptamer-mediated delivery of docetaxel to prostate cancer through polymeric nanoparticles for enhancement of antitumor efficacy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;107:130-41. Epub 2016/07/10. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.07.007. PubMed PMID: 27393562.
16. Barani M, Sabir F, Rahdar A, Arshad R, Kyzas GZ. Nanotreatment and Nanodiagnosis of Prostate Cancer: Recent Updates. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(9). Epub 2020/09/03. doi: 10.3390/nano10091696. PubMed PMID: 32872181; PubMed Central PMCID: PMC7559844.
17. Luo D, Johnson A, Wang X, Li H, Erokwu BO, Springer S, et al. Targeted Radiosensitizers for MR-Guided Radiation Therapy of Prostate Cancer. *Nano Lett*. 2020;20(10):7159-67. Epub 2020/08/28. doi: 10.1021/acs.nanolett.0c02487. PubMed PMID: 32845644; PubMed Central PMCID: PMC75109254.
18. Xu JJ, Zhang WC, Guo YW, Chen XY, Zhang YN. Metal nanoparticles as a promising technology in targeted cancer treatment. *Drug Deliv*. 2022;29(1):664-78. doi: 10.1080/10717544.2022.2039804. PubMed PMID: WOS:000761081200001.
19. Zhou YF, Huang W, Liu JY, Zhu XY, Yan DY. Self-Assembly of Hyperbranched Polymers and Its Biomedical Applications. *Adv Mater*. 2010;22(41):4567-90. doi: 10.1002/adma.201000369. PubMed PMID: WOS:000284002600003.
20. Khandare J, Calderon M. Dendritic polymers for smart drug delivery applications. *Nanoscale*. 2015;7(9):3806-7. doi: 10.1039/c5nr90030a. PubMed PMID: WOS:000350143700001.
21. Xu LY, Yang H. Folate-Decorated Polyamidoamine Dendrimer Nanoparticles for Head and Neck Cancer Gene Therapy. *Methods Mol Biol*. 2019;1974:393-408. doi: 10.1007/978-1-4939-9220-1_26. PubMed PMID: WOS:000487550000027.
22. El-Betany AMM, Kamoun EA, James C, Jangher A, Aljayyousi G, Griffiths P, et al. Auto-fluorescent PAMAM-based dendritic molecules and their potential application in pharmaceutical sciences. *Int J Pharmaceut*. 2020;579. doi: ARTN 11918710.1016/j.ijpharm.2020.119187. PubMed PMID: WOS:000529310300010.

23. Lo ST, Kumar A, Hsieh JT, Sun XK. Dendrimer Nanoscaffolds for Potential Theranostics of Prostate Cancer with a Focus on Radiochemistry. *Mol Pharmaceut.* 2013;10(3):793-812. doi: 10.1021/mp3005325. PubMed PMID: WOS:000315763500003.
24. Lesniak WG, Boinapally S, Banerjee SR, Azad BB, Foss CA, Shen CT, et al. Evaluation of PSMA-Targeted PAMAM Dendrimer Nanoparticles in a Murine Model of Prostate Cancer. *Mol Pharmaceut.* 2019;16(6):2590-604. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00181. PubMed PMID: WOS:000470332100031.
25. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, Lin VSY. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Deliver Rev.* 2008;60(11):1278-88. doi: 10.1016/j.addr.2008.03.012. PubMed PMID: WOS:000258313900006.
26. Farina NH, Zingiryan A, Vrolijk MA, Perrapato SD, Ades S, Stein GS, et al. Nanoparticle-based targeted cancer strategies for non-invasive prostate cancer intervention. *J Cell Physiol.* 2018;233(9):6408-17. Epub 2018/04/18. doi: 10.1002/jcp.26593. PubMed PMID: 29663383; PubMed Central PMCID: PMC5993634.
27. Tambe P, Kumar P, Paknikar KM, Gajbhiye V. Decapeptide functionalized targeted mesoporous silica nanoparticles with doxorubicin exhibit enhanced apoptotic effect in breast and prostate cancer cells. *Int J Nanomed.* 2018;13:7669-80. doi: 10.2147/Ijn.S184634. PubMed PMID: WOS:000451252600005.
28. Chaudhary Z, Subramaniam S, Khan GM, Abeer MM, Qu Z, Janjua T, et al. Encapsulation and Controlled Release of Resveratrol Within Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Prostate Cancer Therapy. *Front Bioeng Biotech.* 2019;7. doi: ARTN 22510.3389/fbioe.2019.00225. PubMed PMID: WOS:000487522300002.
29. Esfahani MKM, Islam N, Cabot PJ, Izake EL. Development of Thiabendazole-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy. *Acs Biomater Sci Eng.* 2022;8(10):4153-62. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00066. PubMed PMID: WOS:000867610500001.
30. Saroj S, Rajput SJ. Facile development, characterization, and evaluation of novel bicalutamide loaded pH-sensitive mesoporous silica nanoparticles for enhanced prostate cancer therapy. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019;45(4):532-47. doi: 10.1080/03639045.2018.1562463. PubMed PMID: WOS:000463835400002.

Bölüm 22

Cerrahi, Radyoterapi ve Fokal Tedavi Sonrası Yükselen Prostat Spesifik Antijen

Fatih Hızlı, Mehmet Duvarcı, Halil Başar

Giriş

Prostat kanseri (PK) son yıllarda artan tanı oranları ile daha sık karşımıza çıkmakla birlikte prostat kanserinde tarama, tedaviye cevap ve nüks belirlenmesi gibi alanlarda elimizi güçlendiren en önemli test prostat spesifik antijen (PSA)dir. PSA organa lokalize PK için uygulanan farklı tedaviler (cerrahi, radyoterapi ve çeşitli fokal tedaviler) öncesinde/sonrasında hastalığın izlem ve yönetiminde önemli bir takip parametresi olarak kullanılmaktadır. Lokalize PK tedavisi alan hastalarda kullanılan tedavi modalitesine göre farklı seviyelerde yükselen PSA değeri, hastalığın lokal olarak nüksettiğini veya sistemik olarak yayılmış olabileceğini göstermektedir. Bu sebepten, definitif tedavi sonrası PSA yükselmesi ayrıntılı olarak incelenmeyi hak etmektedir. Burada amaç, laboratuvar değeri olarak yükselen PSA'yı tedavi etmekten öte lokal nüks, uzak metastaz gibi durumları erken tespit edip zaman kaybetmeden uygun tedaviyi başlamak. Prostat kanserine karşı PSA silahını doğru ve zamanında kullanmak hastanın yaşam kalitesi ve yaşam süresini daha da iyi seviyelere çıkaracaktır.

Prostat kanserli tedavi almış hastalarda PSA nüksü saptandığında en önemli nokta nüksün lokal mi sistemik mi olduğunu ayırt etmektir. Bunun sonucunda tedavi tamamen değişebilir.

Serum PSA düzeyleri tedavi sonrasında düşer ve düşebileceği minimum düzey olan “nadir PSA” değerine ulaşır. Bu düzey ve minimum düzeye ulaşma zamanı tedavi yöntemine göre farklılık gösterir. Radikal Prostatektomi (RP) tedavisi sonrasında PSA değerinin $>0,4\text{ng/mL}$ olarak ölçülmesi kanser nüksü olarak değerlendirilmiş, bu değer nüksü belirlemede en etkin değer olarak saptanmıştır.¹⁻⁴

Radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal nüks (BKN) RTOG-ASTRO Phoenix Konsensus Konferansı'nda “Phoenix kriterleri” olarak PSA düzeyinin nadir PSA değerinden 2 ng/mL veya daha fazla artmış olması olarak tanımlanmış ve Phoenix kriterleri prostat kanserine spesifik mortalite (PKSM), metastaz riski ve genel sağkalım açısından daha anlamlı görülmüştür.⁵

Fokal tedavilerde BKN'ü tanımlamak için görüş birliği bulunmamakla birlikte; örneğin, Kriyoterapi (KRT) için yapılan çalışmalarda BKN'ü belirlemede Phoenix kriterleri, ASTRO kriterleri veya $0,3\text{-}1\text{ ng/mL}$ aralığında bir eşik değerin baz alınması söz konusu olabilmektedir.⁶⁻⁸

Prostat bezinin dışına yayılmamış prostat kanserinde ilerleme riski önemli ölçüde değişebilir ve bu nedenle aktif tedavi yaklaşımları arasında⁹⁻¹¹ aktif izlem, radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi (RT) bulunur.^{9,12} Toksisiteyi sınırlandıran ve küçük tümörlere uygulanabilen nispeten yeni tedavi yöntemlerinden biri de fokal ablatif terapidir⁹.

Henüz tedavi seçeneği olarak kılavuzlara girmemiş olsa da yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) ve kriyocerrahi “fokal ablatif terapi” ler olarak söylenebilir. RP’de amaç hastanın hayat kalitesini düşürmeden kontinensi ve cinsel fonksiyonları korumaktır^{9,13}.

PK için lokal tedaviler (RP, RT) birçok hastada definitif tedaviler olupbu hastalarda PSA değeri düşer. Son on yılda kayda değer teknolojik gelişmeler hem RP hem de RT’yi etkinlik açısından iyileştirmiştir. Buna rağmen, bu definitif tedaviler sonrasında yükselen PSA değerleri ile karşılaşabiliriz. Definitif tedavi sonrasında PSA artışı/yükselen PSA “Biyokimyasal Nüks” (BKN) olarak bilinir ve kesin lokal tedaviden sonra hastaların %27-53’ünde halen görülmektedir.

Definitif lokalize PK tedavisi sonrası ilk 10 yıl içinde,RP hastalarının %20–40’ı^{14,15} ve RT hastalarının ise %30-50’si¹⁶BKN’ü deneyimlemektedirler. BKN hastalığın lokal olarak nüksettiği veya sistemik olarak yayılmış olabileceği, yani uzak metastaz mevcudiyetini gösteriyor olabilir. Hastalığın geri dönüşünü ifade etmesine rağmen, tek başına BKN hastanın yaşam kalitesi veya genel sağkalımları üzerinde hiçbir etkiye sahip olmayabilir.

Klinisyenlerin BKN’ü yönetmede karşılaştığı en büyük zorluk; tedavinin-hastaların yaşam kalitesi üzerinde sahip olabileceği olumsuz etkiyi de hesaba katarak-hastayı gereksiz aşırı tedavi etmekten kaçınırken; aynı zamanda, metastatik hastalığın başlangıcını ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek morbidite ve mortaliteyi geciktirmek veya önlemektir.

BKN’ü tanımlama:

BKN’ün tanımı, hastaların RP veya primer küratif RT almış olmalarına bağlı olarak farklılık gösterir. RP’den sonra PSA tipik olarak saptanamayan bir düzeye düşer; BKN, PSA>0.2 ng/mL ve sonrasında yükselen 2 ardışık PSA değeri olarak tanımlanır¹. RT’den sonra PSA seviyeleri tipik olarak sıfıra düşmez ve BKN, en düşük PSA değerinden 2 ng/mL’ye eşit veya daha büyük herhangi bir PSA artışı olarak tanımlanır⁵. Prostat kanserine özgü mortalite riski PSA rekürrensini RP veya primer RT sonrası olmasına bağlı olarak farklılık gösterir ve bu nedenle BKN son değerlerinin ilk tedavi bağlamında yorumlanması önemlidir⁹.

BKN’ün Doğal Gelişimi:

Yükselen bir PSA seviyesi metastaz ve PK’e özgü mortaliteden kaynaklansa da⁹, BKN PK’e özgü mortalite veya genel sağkalım için bir gösterge değildir ve lokal nüks veya klinik metastazdan birkaç yıl öncesinde ortaya çıkabilir; ortalama olarak bu süre, RP’den sonra 8 yıl¹⁷, RT’den sonra 7 yıldır.¹⁸

BKN’ün doğal seyri ve müteakip metastaz riski, tedavi öncesi ve sonrası klinik özelliklerle tahmin edilebilir (Tablo 1). Bu tanısal göstergeler, hastanın risk düzeyini değerlendirmek için bir araç olarak kullanılır ve bu nedenle, hekimlerin erken tedavi veya aktif gözetim stratejisi belirleyerek tedaviye başlayıp başlamama konusunda karar vermelerine yardımcı olur. BKN’ü takiben tedavi kararı alınırken metastatik hastalık veya ölüm riski ile tedavinin etkisi/kazanımı göz önünde bulundurulmalı ve çok disiplinli bir ekibin katılımı sağlanmalı ve hasta ile konuşularak, uzun süreli doğal PSA nüksü ve tedavinin risk ve kazanımları hakkında yeterince bilgilendirilmelidir⁹.

Tablo 1. Prostat kanserinde tedavi öncesi ve sonrası prognostik faktörler

Tedavi öncesi (ilk tümörle ilgili faktörler)		Tedavi sonrası
Biyokimyasal Parametreler	Bazal PSA* Tümör derecesi (T-stage)*	PSA kinetiği PSA-DT** PSA hızı *Test anındaki mutlak PSA değeri Biyokimyasal rekürrens zamanı
Patolojik Parametreler	Gleason skoru	Gleason skoru Cerrahi sınır durumu Ekstrakapsüler uzanım Seminal vezikül tutulumu Lenf düğümü durum skoru
*Hem biyokimyasal hem de biyopsi bulgularına dayalıdır. ** Çalışmalar, biyokimyasal nüksetme süresinin prognostik bir gösterge olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirmektedir. PSA, prostata özgü antijen; PSA-DT, PSA iki katına çıkma süresi		

RP sonrası BKN:

RP'den sonra BKN'ü olan tüm hastalarda klinik başarısızlık gelişir anlamı çıkarılmamalıdır. Gerçekten de yayınlanmış raporlar BKN gelişen erkeklerin tahmini %24-34'ünün cerrahiden sonraki 15 yıl içinde klinik olarak belirgin nüks (yani metastatik hastalık) yaşayacağını öne sürmektedir^{17,19}. / Ayrıca, RP'den sonra BKN yaşayan erkeklerin %2-6'sının PK'den ölebileceği tahmin edilmektedir.^{17,19}

Birkaç klinik belirti RP sonrası metastaz ve PK'e özgü mortalite riski taşıyan hastaları belirlemeye ve böylece tedavi kararlarını yönlendirmeye yardımcı olabilir. Örneğin, pozitif cerrahi sınır varlığı RP sonrası BKN'te lokal nüksü düşündürür²⁰. BKN RP'den sonraki ilk 6 ay içinde ortaya çıkarsa, bu durum metastaz meydana geldiğinin güçlü bir göstergesidir²¹ ve BKN'e kadar geçen süreden bağımsız olarak PSA'nın kısa sürede iki katına çıkması (PSA-DT), erken klinik nüks ile ilişkilidir²². RP'yi takiben BKN aralığı, düşük riskli PK'li erkeklerde PK'e özgü mortaliteyi etkilemez; bununla birlikte, yüksek riskli hastalığı olan erkeklerde erken BKN, mortaliteyi önemli ölçüde artırır²³.

Mevcut kanıtların birleştirilmesiyle, yüksek metastaz ve PK'e özgü mortalite riski altında olabilecek erkekler: PSA-DT'si <3 ay, seminal vezikül invazyonu (pT3b) olan, patoloji Gleason skoru 8-10 veya RP'den sonraki 3 yıl içinde BKN görülen hastalardır^{9,14,24-26}. PSA-DT'leri 3 ila 12 ay arasında olduğunda bir hastanın bu yüksek riskli alt gruba mı yoksa düşük riskli olarak mı sınıflandırılacağına ilişkin bir belirsizlik alanı mevcuttur⁹.

RT'den sonra BKN:

RT'den sonra, yüksek bir metastaz riskini ve PK'e özgü mortaliteyi işaret eden faktörler RP'den sonrakilere benzer: PSA-DT<3 ay, cT3b-T4 evre, biyopsi Gleason skoru 8-10 veya RT sonrası 3 yıl içinde BKN gibi^{9,26-28}. Hastanın PSA-DT'si 3 ile 15 ay arasında olduğunda RT'den sonra nüks belirsizlik alanı bu hastalar için de geçerlidir⁹.

Metastazların ve Lokal Nüksün Değerlendirilmesi:

BKN tespit edildikten sonra, tedavi kararlarını verebilmek için bunun lokal nüksü mü yoksa metastatik hastalığı mı ya da her ikisini mi temsil ettiğini belirlemeye çalışmak önemlidir. Bu tür tedavilerle ilişkili önemli morbidite nedeniyle, hastalar lokal kurtarma tedavisine tabi tutulmadan önce metastatik hastalık kabul edilebilir bir şekilde ekarte edilmelidir. BKN'un RP sonrası mı yoksa RT sonrası mı saptandığına bakılmaksızın, aynı görüntüleme ilkeleri geçerlidir.

Metastaz Tespiti:

BKN durumunda, metastazları saptamak için mevcut standart tetkikler kemik taraması ve abdominopelvik BT(Bilgisayarlı Tomografi)'yi içerir. Bu görüntüleme teknikleri, asemptomatik hastalarda nadiren metastazları tespit eder; bu nedenle, klinik ilerleme olasılığını tahmin etmek için doktorların yukarıda belirtilen tedavi öncesi ve sonrası metastatik risk faktörlerine ihtiyaçları vardır. Örneğin, PSA düzeyi <7 ng/mL ise, RP'den sonra sadece PSA relapsı olan erkeklerde pozitif kemik taraması olasılığı <%5'tir^{29,30}. Benzer şekilde, BT taramasının RP sonrası lokal nüksü veya lenf nodu metastazlarını saptamak için duyarlılığı düşüktür²⁹; postoperatif BKN gelişen erkeklerde, bu görüntüleme tekniği vakaların sadece %11-14'ünde pozitif sonuç verir^{33,34}.

Günümüzde, metastazları şu anda mümkün olandan daha erken tespit etmeye yönelik, örneğin NaF (Sodyum Florür) sintigrafisi, kolin, asetat gibi ajanların kullanıldığı PET(Pozitron Emisyon Tomografi) taramaları veya prostata özgü membran antijeni (PSMA) gibi ajanların kullanıldığı tüm vücut difüzyon-ağırlıklı MRG, spinal MRG ve lenf nodu MRG...gibiçeşitli görüntüleme teknikleri ve ajanlar kullanılmaktadır.^{33,34}

¹¹C-kolin PET/BT kemik metastazlarını saptamak için daha iyi duyarlılık ve özgüllük sunabilir.³⁵⁻³⁷¹¹ C-kolin PET/BT'nin RP'den sonra BKN'ü olan; ancak, kemik taramaları negatif olan hastaların %15'e varan kısmında kemik metastazlarını saptadığı gösterilmiştir³⁸. Ne yazık ki, kolin PET/BT'nin yüksek maliyeti, tüm BKN vakalarında kullanımını engellemektedir [1]. Alternatif olarak, RP'den sonra hastanın PSA seviyesi >1 veya >2 ng/mL ise bu teknik kullanılabilir. RT sonrası BKN'ü takiben bu tekniğin kullanımını belirlemek için PSA eşik seviyelerinin tanımlanması, RP sonrası BKN için olduğundan daha zordur.⁹

Tüm vücut difüzyon MRG yüksek riskli PK'li hastalarda kemik metastazlarının saptanmasında kullanılabilir,³⁹⁻⁴² ancak, RP veya RT sonrası BKN düşünüldüğünde bu teknik hakkında çok az şey bilinmektedir. ⁶⁸Ga-PSMA-ligandı, PK için oldukça spesifiktir ve bu radyo izleyicinin PET/BT görüntüleme ile beraber kullanımı, lenf nodu ve kemik metastazlarının saptanması için umut vaat edicidir. Bu görüntüleme prosedürü uygulanan 319 hastanın retrospektif analizinde, hastaların %82.8'inde PK'i gösteren bir veya daha fazla lezyon tespit edilmiştir.³⁴

Radikal Prostatektomi İçin Adjuvan Tedavi:

RP sonrası BKN için seçeneklere değinmeden önce, adjuvan tedavi ile en fazla risk altındaki erkekleri hedefleyerek RP sonrası nüksü azaltmanın mümkün olup olmadığı sorusunu incelemek gerekir.

RP için Adjuvan RT:

RP ameliyatı geçiren her hastada adjuvan RT (aRT) için bir gereklilik bulunmamakla birlikte, kanıtlar pozitif sınırları ve pT3 hastalığı olan erkeklerin RP'den 10 yıl sonra başarısızlık riskinin %50'den fazla olduğunu^{15,42,43} ve bu nedenle, aRT için uygun adaylar olabileceğini işaret eder. Bu hastaların çoğunun ameliyat sırasında yüksek risk özellikleri bulunan seminal vezikül invazyonlu hastalar olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, aRT'nin potansiyel toksisitesi ve hasta hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi (kalıcı ve geç ortaya çıkan advers olaylar dahil) de unutulmamalıdır.⁴⁴

RP uygulanan erkekler için aRT bir seçenek olabilirken, onkolojik faydalar hasta hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkiye karşı dengelenmeli ve hastayı bilgilendirdikten sonra herhangi bir tedaviye başlayıp başlamama kararı hasta ile beraber alınmalıdır.

RP için Adjuvan Androjen Baskılama Tedavisi:

Lokal ve/veya lokalileri evre RP'li hastalarda "Adjuvan Androjen Baskılama (Deprivation) Tedavi"(aADT)'nin önemli bir sağkalım avantajı sağladığına dair kanıtların olduğu gösterilmiştir.^{45,46} Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları, RP sırasında nodal tutulum saptandığında ADT'yi önermektedir.⁹

Post-Radikal Prostatektomi Yönetimi

Nüks:

EAU'ya göre, RP sonrası nüks tedavisi için seçenekler; prostat yatağına RT±ADT, tam veya aralıklı ADT veya gözlemdir.⁹

Kurtarma (Salvage) RT (sRT):

BKN'ün lokal nüks veya metastatik hastalığı temsil edip etmediğini belirlemek cerrahi başarısızlığın RT ile kurtarılıp kurtarılamayacağını da belirler. Artan PSA düzeyi hala düşük olduğunda, PK'nin metastaz yapma olasılığı da düşüktür; bu durumlarda, sRT ile tedavinin etkili olma olasılığı yüksektir. RP sonrası BKN'ü olan hastalarda, BKN sonrası ortalama 6 yıllık takiple yapılmış retrospektif bir çalışmada sRT'nin (tek başına veya ADT ile birlikte) PSA-DT <6 ay olan hastalarda PK spesifik sağkalımı -sadece takibe oranla- 3 kat arttırdığı bulunmuştur.⁴⁷

Kısa PSA-DT'ı olan veya PSA düzeyi 2 ng/mL'nin altında kalan hastalara verilen erken sRT'nin, RP sonrası BKN'lü hastalarda sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak, sRTBKN'den 2 yıldan fazla bir süre sonra başlatılırsa -PSA-DT'den bağımsız olarak PK'e özgü sağkalımda anlamlı bir artış sağlamadığı gözlenmiştir.⁴⁸ RP'yi takiben BKN

durumunda sRT'ye ADT eklenmesi tek başına sRT'ye göre fayda sağlayabilir. Klinik çalışmalarda ADT'nin sRT'ye eklenmesinin,⁴⁹ yüksek riskli tümörler için hastalıksız sağkalımda (PFS)⁵⁰ fayda sağladığı gösterilmiştir; örneğin, ADT ile birlikte sRT, tek başına sRT ile karşılaştırıldığında ilk 5 yılda biyokimyasal ve klinik ilerlemeyi önemli ölçüde iyileştirmiştir.⁵¹

Salvage AndrojenBaskılama Tedavisi:

RP sonrası biyokimyasalnüks Salvage Androjen Baskılama Tedavisi (sADT)si ile potansiyel olarak kontrol altına alınabilir; ancak, bu kullanımı destekleyen veriler genellikle geriye dönük çalışmalardan elde edilmiştir⁹. Birincil küratif tedaviden sonra BKN'ü olan tüm hastalar sADT'den yararlanmaz; bununla birlikte, kısa bir PSA-DT ve/veya tümör özelliklerine sahip yüksek risk grubunda olumlu bir etki gözlenmektedir.^{52,53} RP'den sonra ADT'nin hasta tarafından kabulünü sağlayan faktörler, çok yüksek bir klinik nüks riskinin bulunması, kontinansın iyileşebilecek olması, uzun yaşam beklentisi, hastanın gelecek konusunda endişeli olması veya sRT fikrini kabul etmeye hazır olmaması sayılabilir.

Gözlem:

Klinik olarak belirgin metastaz gelişene kadar gözlem PSA-DT >12 ay, BKN'e kadar geçen süre >3 yıl, Gleason skoru <7 ve evre ≤T3a'ya sahip düşük riskli hastalar veya kurtarma tedavisi için uygun olmayan ya da kurtarma tedavisi almak istemeyen hastalar için uygun olabilir.⁹ RP sonrası PSA seviyesinin yükseldiği zamandan metastaz gelişimine kadar geçen medyan süre 8 yıl; metastatik hastalığın gelişmesi üzerine, ölüme kadar geçen medyan süre 5 yıldır.¹⁷ RP'yi takiben erken (≤3 yıl)BKN'ü olan ve 1 yıldan uzun PSA-DT'si olan hastalar için, doğrudan sRT'ye geçmek yerine "bekle ve gör" stratejisi uygun bir seçenek olarak kabul edilmektedir.¹⁹

RT ile Neoadjuvan ve Adjuvan Hormonal Tedavi:

RT sonrası BKN durumunda tedavi seçeneklerini incelemeyi önce RT ile (neo) adjuvan tedavinin rolünün değerlendirilmesi yararlıdır. RT'nin gonadotropin salgılatıcı hormon tedavi (ADT) ile kombinasyonunun, tek başına RT'ye ve ardından BKN üzerine ertelenmiş ADT'ye göre daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.⁹ Lokal ileri PK'li hastalarda RT ile adjuvan veya neoadjuvan ADT kullanımı artık standart uygulamadır.

Lokalize ve lokal olarak ilerlemiş PK için RT öncesi neoadjuvan ADT, biyokimyasal hastalıksız sağkalımı ve klinik hastalıksız sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir.⁴⁵ Gleason skoru ≤6 olan hastalar için RT öncesi neoadjuvan ADT genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir ve bu nedenle bu tür hastalarda kısa süreli neoadjuvan ADT düşünülmelidir.⁴⁵

Kanıtlar, lokal olarak ilerlemiş PK'li hastalarda neoadjuvan/adjuvan tedaviyi kuvvetle desteklerken,^{9,54} orta veya yüksek riskli lokalize PK'nde bu yaklaşımın değeri net değildir.^{9,55,56} Orta veya yüksek riskli lokalize PK'i olan dikkatle seçilmiş hastalarda adjuvan veya neoadjuvan ADT ile BKN oranları azaltılabilir^{9,57} ve bu tür hastalarda RT ile adjuvan veya neoadjuvan ADT kullanma kararı bu nedenle bireyselleştirilmiş değerlendirmelere ve verilere dayanmalıdır.

RT Sonrası Nüks Yönetimi:

RP:

Mevcut kurtarma tedavilerinden RP en iyi lokal kontrol olasılığı sağlar; ancak, birincil RP ile karşılaştırıldığında, daha kötü fonksiyonel sonuçlar ve artan yan etki riski (örn., üriner retansiyon, üriner fistül) görülebilmektedir.

Kurtarma (Salvage) RP (sRP) bu nedenle yalnızca komorbiditesi düşük hastalarda düşünülmeli ve deneyimli bir cerrah tarafından yapılmalıdır. RT sonrası BKN'ü takiben birkaç sRP vakasında BKN'süz PK'e özgü sağkalım olasılığı %37 ile %87 arasında değişmektedir.⁵⁸⁻⁶¹sRP'sini gösterebilecek faktörler; 10 yıl veya daha uzun bir yaşam beklentisi, ≤ 10 ng/mL PSA seviyesi, ≤ 7 Gleason skoru, lenf nodu tutulumunun olmaması ve T1 veya T2'nin ilk klinik evrelemesi sayılabilir.⁶²

sRP bu nedenle yalnızca komorbiditesi düşük hastalar düşünülmeli ve deneyimli bir cerrah tarafından yapılmalıdır. RT sonrası BKN'ü takiben birkaç sRP vakasında, BKN'süzPK'e özgü sağkalım olasılığı %37 ile %87 arasında değişmektedir [58-61]. Kurtarma RP'sini gösterebilecek faktörler; 10 yıl veya daha uzun bir yaşam beklentisi, 10 ng/mL'nin altında PSA seviyesi, 7 veya daha düşük Gleason skoru, lenf nodu tutulumunun olmaması ve T1 veya T2'nin ilk klinik evrelemesi sayılabilir [62].

Kriyoterapi:

Kurtarma (Salvage) kriyoterapisi sRP'ye bir alternatif olabilir; bununla birlikte, komplikasyon oranlarındaki düşüşlere rağmen,⁶³⁻⁶⁷ çalışmalar kriyoterapi sonrası 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım açısından hayal kırıklığı yaratan sonuçlar göstermiştir.^{64,66,68} Araştırmacılar, kriyoterapiye kıyasla daha üstün biyokimyasal hastalıksız sağkalım ve daha iyi bir tedavi şansı sunduğu için özellikle RT sonrası BKN'ü olan genç, sağlıklı hastalarda sRP'sinin düşünülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

Androjen Baskılama Tedavisi (ADT):

ADT'nin bir kurtarma tedavisi olarak hangi koşullar altında kullanılması gerektiği henüz belli değildir. Yalnızca PSA-DT<6 ay olan hastalarda bir RT sonrası BKN için kurtarma ADT'si (tipik olarak yüksek riskli hastalığı olan hastalar için ≥ 2 yıl), gözleme kıyasla 7 yıllık takipte önemli ölçüde daha iyi metastazsız sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.⁵³ Lokal tedaviyi takiben BKN'ü olan hastalarda tedavi başlangıcından sonra PSA-DT'deki değişikliklerin metastazsız sağkalım için prognostik olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

Aralıklı bir tedavi yaklaşımı fiziksel işlev, yorgunluk, idrar sorunları, sıcak basması ve cinsel işlev üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabilir⁷⁰ ve hastaların başlangıçta daha iyi yanıt vermesi aralıklı yaklaşımı cazip kılabilir. Ancak, bir çalışmada, aralıklı ADT'nin sağkalım sonuçlarının sürekli ADT'den daha düşük olduğu bulunmuştur.⁷¹ Diğer bir çalışmada ise sürekli ADT ile karşılaştırıldığında aralıklı ADT'de iskemik ve trombotik olayların daha sık görülmesi aralıklı tedavinin sürekli tedaviye kıyasla sözde faydalarını çürütüyor gibi görünmektedir.⁷²

Brakiterapi:

RT sonrası lokal nüksü takiben kurtarma brakiterapisi kullanılarak tedavi şansı, toplam doz sınırlı olduğu için düşüktür.⁹ Dikkatle seçilmiş hastalar için, yüksek veya düşük doz hızlı brakiterapi kabul edilebilir bir toksisite profili ile etkili bir tedavi seçeneği olabilir.⁷³⁻⁷⁵ Bununla birlikte, sağlam kanıtların olmaması ve brakiterapi ile şiddetli yan etki riski nedeniyle, bu tedaviyi yalnızca deneyimli merkezler sunmalıdır.⁹

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU):

HIFU radyasyon sonrası tekrarlayan PK için daha yeni bir seçenektir; bu nedenle, mevcut veriler daha kısa süreli çalışmalardan alınmış olup (çoğunlukla tek bir tedavi merkezinden) sınırlıdır.⁷⁶⁻⁸⁰

Gözlem:

RP sonrası BKN yaşayan hastalar için ikinci basamak küratif seçeneklere başvurmak istemeyen, yalnızca lokal nüks belirtileri (örneğin, geç BKN ve yavaş PSA artışı) olan hastalar için gözlem uygundur.⁹

Diğer Öneriler:

Gözlemin ötesinde, hastalara düzenli egzersiz yapmalarını ve sağlıklı bir diyet benimsemelerini tavsiye etmek yerindedir. Fiziksel aktivitenin PK'e özgü ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir⁸¹ ve artan kanıtlar obezite, diyabet ve PK arasında karmaşık bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.⁸² Bu ilişki göz önüne alındığında, bu hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirmek de uygun olabilir ve gerektiğinde profilaktik ilaç reçete edilebilir.

Sonuçlar:

Küratif amaçlı lokalize PK tedavisini takiben yükselen PSA'nın en iyi nasıl tedavi edileceği önemli bir klinik soru olmaya devam etmektedir. RP veya primer küratif RT'den sonra, tedavi kararlarını optimize etmek için nüks riski ve nüksün daha sonra metastaza yol açması riskinin değerlendirilmesi gerekir. Mevcut kanıtlar klinisyenlere yalnızca genel rehberlik sağlar ve hastalık yönetim stratejilerinin bireyselleştirilmesi, çok disiplinli bir ekibin katılımının olması ve her hastanın karar verme sürecine dahil edilmesi hayati önem taşır. Bu nedenle, süreci yönetme kararları, hastalığın ilerleme olasılığı ve tedavinin riskleri ve yararları dikkate alınarak genellikle hasta ve hekim tercihlerine bağlıdır. Erken PK ilerlemesi ve erken metastaz durumlarının erken tespiti için geliştirilmiş yöntemler, tedavinin gelecekte daha rafine hale gelmesini sağlayacaktır.⁸³

RİSK GRUPLARI	PARAMETRELERİ
RP sonrası BKN	
Düşük Risk BKN Yüksek Risk BKN	PSA-DT>1 yıl ve pGS<8 (ISUP grade<4) PSA-DT≤1 yıl veya pGS 8-10 (ISUP grade 4-5)
RT sonrası BKN	
Düşük Risk BKN Yüksek Risk BKN	IBF >18 Ay ve bGS<8 (ISUP grade<4) IBF≤18 Ay veya bGS 8-10 (ISUP grade 4-5)
BKN(BCR)= biochemical recurrence; pGS=pathological Gleason Score; ISUP=International IBF= interval from primary therapy to Biochemical Failure; PSA-DT= Prostate Specific Antigen-Doubling Society of Urological Pathology; bGS= biopsy Gleason Score	

Tablo 2. Avrupa Üroloji Derneği tarafından birincil tedaviye göre sınıflandırılan düşük riskli ve yüksek riskli BKN tanımlarının özeti.

Lokalize prostat kanserinin primer tedavisinden sonra biyokimyasal nüks (BKN), klinik olarak belirgin progresif hastalığa yol açmaz. Avrupa Üroloji Derneği prostat kanseri kılavuzları paneli, prognozu belirlemeye yardımcı olmak için sistematik bir inceleme yapmış ve hastalığa ve prostata özgü antijen özelliklerine dayalı yeni bir BKN risk sınıflandırma sistemini (BKN riski düşük veya yüksek riskli gruplar) başarıyla geliştirmiştir.⁸⁴

Kaynaklar

- 1- Moul JW Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000;163: 1632-1642.
- 2- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED et al. "Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update."
- 3- Stephenson A, Kattan M, Eastham J, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J ClinOncol2006;24:3973–8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0756>.
- 4- Amling C, Bergstralh E, Blute M, Slezak J, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cutpoint? J Urol2001;165:1146–51.
- 5- Roach, M 3rd ,Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonaltherapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J RadiatOncolBiolPhys2006;65:965.
- 6- Han K, Cohen J, Miller R, Pantuck AJ, Freitas DG et al. Treatment of organ-confined prostate cancer with 3rd generation cryosurgery: preliminary multi-center experience. J Uro/2003;170:1126-30.
- 7- Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer related out comes after cryosurgical ablation of the prostate. Urology 2001;57(3):518-23.
- 8- Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. Urology2002;60:3-11.
- 9- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, Van der Poel H, Van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. EAU – ESTRO – SIOG. Eur Urol. 2017 Apr;71(4):618-629.
- 10-Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, McMahon PM: Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. AnnInternMed2013;158:853–860.
- 11-Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J: Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Resultsfromthe Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. EurUrol2013;63:101–107
- 12-Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Andren O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE: Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med2014;370:932–942.
- 13-Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA: Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology2005;66:83–94.

14-Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW: Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433–439

15-Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910–914.

16-Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA: Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology* 2006;68:593–598.

17-Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–1597.

18-Zagars GK, Pollack A: Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *RadiotherOncol* 1997;44:213–221.

19-Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, Karnes RJ: Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *EurUrol* 2011;59:893–899.

20-Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, Touijer K: Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *EurUrol* 2014;65:303–313.

21-Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R: The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873–879.

22-Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB: Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158: 1441–1445.

23-Bolton DM, Ta A, Bagnato M, Muller D, Lawrentschuk NL, Severi G, Syme RR, Giles GG: Interval to biochemical recurrence following radical prostatectomy does not affect survival in men with low-risk prostate cancer. *World J Urol* 2014;32:431–435.

24-Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, Walsh PC, Eisenberger MA: The natural history of metastatic progression in men with prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109:32–39

25-Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, Lin DW, Bianco FJ, Jr., Rabah DM, Klein EA, Ciezki JP, Gao T, Kattan MW, Stephenson AJ: Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *EurUrol* 2015;67:1160–1167.

26-D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH: Prostate specific antigen doubling time as a surrogate endpoint for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiationtherapy. *J Urol* 2004;172:S42–S46; discussion S46–S47.

27-Denham JW, Steigler A, Wilcox C, Lamb DS, Joseph D, Atkinson C, Matthews J, Tai KH, Spry NA, Christie D, Gleeson PS, Greer PB, D'Este C; Trans-Tasman RadiationOncologyGroup 96.01 Trialists: Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *LancetOncol*2008;9:1058–1068.

28-Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, McBride S, Kollmeier M, Yamada Y, Zelefsky MJ: The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalationera for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *EurUrol*2015;67:1009–1016.

29-Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T: A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post prostatectomy biochemical recurrence. *ClinOncol*2010;22:46–55.

30-Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS: Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*2004;94:299–302.

31-Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW: Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*2003;61:607–6.

32-Johnstone PA, Tarman GJ, Riffenburgh R, Rohde DC, Puckett ML, Kane CJ: Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *UrolOncol*1997;3:108–112.

33-Rouviere O: Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: for whom, why and how? *DiagnIntervImaging*2012;93:279– 290.

34-Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, Weichert W, Kopka K, Debus J, Haberkorn U: The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J NuclMedMolImaging*2015;42:197– 209.

35-Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L: Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *ClinChemlabMed*2014;52:725.

36-Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A: Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectalcoil. *J NuclMed*2014;55:223–232.

37-Calabria F, Rubello D, Schillaci O: The optimal timing to perform 18F/11C-choline PET/ CT in patients with suspicion of relapse of prostate cancer: trigger PSA versus PSA velocity and PSA doubling time. *Int J BiolMarkers* 2014;29:e423–e430.

38-Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Santi I, Allegri V, Pettinato V, Boschi S, Martorana G, Al-Nahhas A, Rubello D, Fanti S: Role of ¹¹C-choline PET/CT in there staging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *AnnNuclMed* 2010;24: 485–492.

39-Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othee BJ, Therasse P, VandeBerg B, Tombal B: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J ClinOncol*2007;25:3281–3287.

40-Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, Schmid DT, Graf N, vonWeymarn CA, Willemse EM, Binkert CA: Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *SkeletalRadiol*2010;39:333–343.

41-Luboldt W, Kufer R, Blumstein N, Toussaint TL, Kluge A, Seemann MD, Luboldt HJ: Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology*2008;249:1017–1025.

42-Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, Klein E, Cangiano T, Schroder FH, Scardino PT, Kattan MW: Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institution alassessment of 5831 patients. *Urology*2005;66:1245–1250.

43-Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*2002;167:528– 534.

44-Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, Klein E, Michalski J, Roach M, Sartor O, Wolf JS Jr, FaradayMM: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol*2013;190:441–449.

45-Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD: A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormonetherapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *CancerTreatRev*2009;35:9–17.

46-Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD: Neo-adjuvant and adjuvant hormonetherapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database SystRev* 2006;4:CD006019.

47-Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC: Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760–2769.

48-Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Scardino PT, Eastham JA, Zelefsky MJ: Long-term outcomes after high-dose post prostatectomy salvage radiation treatment. *Int J RadiatOncolBiolPhys*2012;84:112–118.

49-Choo R, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, LoblawDA, Cheung P, Pearse M: Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post radical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J RadiatOncolBiolPhys*2009;75:983–989.

50-Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, Sandler HM: Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2012;82: 1227–1232.

51-Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, Supiot S, Bosset M, Lagrange J, Beckendorf V, Lesaunier F, Dubray B, Wagner J, N’Guyen T, Suchaud J, Créhange G, Barbier N, Habibian M, Ferlay C, Fournere P, Ruffion A, Dussart S: Salvage radiotherapy with or without short-term hormonotherapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-labelphase 3 trial. *Lancet Oncol*2016;17:747–756.

52-Choueiri TK, Xie W, D’Amico AV, Ross RW, Hu JC, Pomerantz M, Regan MM, Taplin ME, Kantoff PW, Sartor O, Oh WK: Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer*2009;115:981–987.

53-Klayton TL, Ruth K, Buyyounouski MK, Uzzo RG, Wong YN, Chen DY, Sobczak M, Peter R, Horwitz EM: PSA doubling time predicts for the development of distant metastases for patients who fail 3DCRT or IMRT using the Phoenix definition. *PractRadiatOncol*2011;1:235–242.

54-Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*2010;11:1066–1073.

55-Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L, Sandler HM, Shipley WU: Radiotherapy and short term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*2011;365:107–118

56-Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Pierart M, Mauer ME, Collette L: Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*2009;360:2516–2527.

57-Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, Macedo LT: Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer*2012;12:54

58-Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, Briganti A, Montorsi F, van der Poel HG, Van Poppel H, Joniau S, Godoy G, Hurtado-Coll A, Gleave ME, Dall’Oglio M, Srougi M, Scardino PT, Eastham JA: Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol*2011;60:205–210.

59-Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U: [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy]. *Urologe A* 2006;45:474–481.

60-Leonardo C, Simone G, Papalia R, Franco G, Guaglianone S, Gallucci M: Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiationtherapy. *Int J Urol* 2009;16: 584–586.

61-Sanderson KM, Penson DF, Cai J, Groshen S, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG: Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2006; 176:2025–2031; discussion 2031–2022.

62-Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, vanPoppel H, Scardino PT, Shariat SF: Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961–971.

63-Bahn DK, Lee F, Silverman P, Bahn E, Badalament R, Kumar A, Greski J, Rewcastle JC: Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiationtherapy: a seven-year follow-up. *ClinProstateCancer* 2003;2:111– 114.

64-Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J: Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007; 100:760–764.

65-Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS: Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol* 2012;61:1204–1211.

66-Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS: Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo online dataregistry. *J Urol* 2008;180:559–563; discussion 563–554.

67-Pisters LL, vonEschenbach AC, Scott SM, SwansonDA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ: The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157:921–925.

68-Pisters LL, Leibovici D, Blute M, Zincke H, Sebo TJ, Slezak JM, Izawa J, Ward JF, Scott SM, Madsen L, Spiess PE, Leibovich BC: Locally recurrent prostate cancer after initial radiationtherapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182:517–525; discussion 525–517.

69-Antonarakis ES, Zahurak ML, Lin J, Keizman D, Carducci MA, Eisenberger MA: Changes in PSA kinetics predict metastasis- freesurvival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with nonhormonalagents: combined analysis of 4 phase II trials. *Cancer* 2012;118:1533–1542.

70-Crook JM, O’Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyal S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L: Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895–903.

71-Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, KanagaSundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr: Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314–1325.

72-Hershman DL, Unger JM, Wright JD, Ramsey S, Till C, Tangen CM, Barlow WE, Blanke C, Thompson IM, Hussain M: Adverse health events following intermittent and continuous androgen deprivation in patients with metastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016;2: 453–461.

73-Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG: Longterm outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1338–1344.

74-Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M 3rd, Nash M, Gottschalk A, Chang AJ, Hsu IC: Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiationtherapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:324–329.

75-Gomez-Veiga F, Marino A, Alvarez L, Rodriguez I, Fernandez C, Pertega S, Candal A: Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;109(suppl 1): 17–21.

76-Berge V, Baco E, Dahl AA, Karlsen SJ: Health related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radio recurrent prostate cancer. *Int J Urol* 2011;18:646–651.

77-Colombel M, Poissonnier L, Martin X, Gelet A: Clinical results of the prostate HIFU project. *Eur Urol Suppl* 2006;5:491–494.

78-Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lasne Y, Lyonnet D, Dubernard JM: Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:519–528.

79-Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouviere O, Curiel L, Janier M, Vallancien G: Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004;63: 625–629.

80-Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Usui Y, Nagata Y: High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. *BJU Int* 2011;107:378–382.

81-Friedenreich CM, Wang Q, Neilson HK, Kopciuk KA, McGregor SE, Courneya KS: Physical activity and survival after prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70:576–585.

82-Garcia-Jimenez C, Gutierrez-Salmeron M, Chocarro-Calvo A, Garcia-Martinez JM, Castano A, De la Vieja A: From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer* 2016;114:716–722.

83-Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, Cerruto MA, Siracusano S. Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. *Urol Int.* 2018;100(3):251-262.

84-Vanden Broeck T, vanden Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Cumberbatch M, Tilki D, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gillessen S, Grummet JP, Henry A.M, Lardas M, Liew M, Mason M, Moris L, Schoots IG, van der Kwast T, van der Poel H, Wiegelt T, Willemse Peter-Paul M, Rouvière O, Lam TB, Mottet N. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus.* 2020 Mar 15;6(2):231-234.

Bölüm 23

Radikal Prostatektomi Sonrası İnkontinans

Engin Doğanekin, Ali Kaan Yıldız, Turgay Akgül

Giriş

Erkeklerde üriner kontinans; genişleyebilen ve kontraktıl bir mesane gövdesine, mesane boynu ve prostatı (iç sfinkter) içeren fonksiyonel bir posterior üretraya ve sağlam bir rabdosfinktere (dış sfinkter) bağlıdır. Bu faktörlerden herhangi birisinde ortaya çıkabilecek hasar üriner inkontinansa sebep olabilir. Üriner inkontinans (Üİ), istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanan ve dünyada milyonlarca kadın ve erkeği, eşlerini, aile üyelerini etkileyen, doğrudan veya dolaylı olarak sağlık harcamalarında büyük mali yük oluşturan bir durumdur. Üİ herhangi bir istem dışı idrar kaçırma şikayeti, konjenital anomaliler, yaralanma, genitoüriner cerrahi ve diğer durumların sonucunda ortaya çıkabilir. Genitoüriner cerrahiler içerisinde ise radikal prostatektomi (RP) sonrası inkontinans, prostat kanseri cerrahisini takiben sık görülen problemlerden bir tanesidir.

Bu bölümde genel başlıklar altında radikal prostatektomi sonrası inkontinansın epidemiyolojisi, tanı ve değerlendirmesi ile tedavisi sunulmuştur. Amerika Üroloji Derneği (American Urological Association (AUA)), Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology (EAU)), Ürodinami, Kadın Pelvik ve Ürogenital Rekonstrüksiyon Derneği (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction(SUFU)) kılavuzunun güncel bilgileri özetlenmiştir.

1. Epidemiyoloji, etyoloji, patofizyoloji

Sfinkterin yetersiz direncine bağlı olarak idrarın depolanamaması RP sonrası inkontinansın birincil mekanizmasıdır. Erkeklerde sfinkterik Üİ'nin en yaygın nedeni radikal prostatektomidir. RP sonrasında inkontinans genellikle içve dış sfinkter yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar. İç sfinkterik yetersizlik pelvik cerrahi, mesane boynu yaralanması, spesifik sempatik nöropatik disfonksiyon veya embriyolojik anormalliklerden kaynaklanabilir. Dış sfinkterik yetersizlik ise en sık RP'den sonra ortaya çıkar; ancak, pelvik kırıkla birlikte üretral yaralanmalar, travmatik ve edinsel miyelopati, spinal disrafizm, sakral agenezi ve ekstrofi/epispadias kompleksi gibi konjenital bozukluklardan da kaynaklanabilir.

Erkek inkontinansı genel popülasyonda nadirdir ve yaşlı erkeklerin sadece %5 ila %6'sını etkiler.¹ Erkeklerde Üİ insidansı, çeşitli cerrahi prosedürlerin ve ürolojik durumların oranıyla paraleldir. RP sonrası inkontinansın tarihsel insidansı %2,5 ile %87 arasında değişmektedir.² RP sonrası rapor edilen Üİ oranlarındaki geniş aralık, hastaya ve cerraha özgü faktörlerden; ayrıca, takip sürelerinden kaynaklanmaktadır. Ameliyattan 2 yıl sonrasına kadar kontrolde progresif bir düzelme olduğu bildirilmiştir; bir çalışmada, RP'den sonra bir veya daha az ped kullanan erkeklerin yüzdesi 3., 6., 12. ve 24. ayda sırasıyla %71, %87, %92 ve %98'dir. 14 Merkezli yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada RP uygulanan hastaların cerrahiden 12 ay sonra %20.2'sinde Üİ saptanmıştır.³ Özellikle, gelişmiş

ülkelerde olmak üzere tüm dünyada RP sonrası Üİ -cerrahi teknikteki gelişmeler,aktif izlem protokolünün popülerleşmesi nedeniyle cerrahinin azalması nedeniyle- düşme eğilimindedir; ancak, yine de RP'nin çok sayıda yapılmasından dolayı insidansı yüksek seyretmektedir. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) Programı'na göre 65 yaşının üzerinde radikal prostatektomi operasyonu yapılan 16.000'den fazla erkeğin sadece %6'sının prostatektomiden sonraki ilk 2 yıl içinde bir inkontinans prosedürü geçirdiği görülmüştür.⁴

Sinir koruyucu teknikler, postoperatif Üİ insidansının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Mekanizması tartışmalı olsada, bu yöntem genellikle, RP sonrası rabdosfinkterin duysal ve motor pudendal innervasyonu korunur. Sistematik inceleme ve meta-analizler sonucunda sinir koruyucu teknikler, RP'den sonra kontinansın-nihai kontinansla olmasada- daha hızlı geri dönüşü ile ilişkilendirilmiştir.⁵

Sinir yaralanmasının yanı sıra RP sonrası Üİ ile ilgili diğer mekanizmalar arasında dış üretral rabdosfinktere, pelvik tabana ve mesane boynuna verilen hasar yer alır. RP sonrası kontinan ve inkontinansı olan erkekleri karşılaştıran fonksiyonel ve anatomik bir çalışmada, istirahat üretral basınç profili (UPP) veya basınç bölgesinin uzunluğu arasında hiçbir fark bulunmamıştır. Ancak, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) üretral uzunluk ile pik UPP, kontinan grupta anlamlı olarak daha yüksektir.⁶

Mesane boynu darlığı, -muhtemel sekonder cerrahi müdahale nedeniyle- RP'den sonra azalmış kontinans oranı ile ilişkilidir. Üretral anastomotik fibrozisin üretra ve sfinkterin koaptasyonunun azalmasına yol açtığı varsayılır.

RP sonrası Üİ'a sebep olabilecek belirtilen faktörleri engellemek adına öneriler bulunmaktadır. Bazı erkeklerde çizgili sfinkter normale göre daha zayıf gelişmiş olabilir; ayrıca, yaşlı erkeklerde çizgili sfinkter daha incidir ve daha fazla kollajen içerir. Ancak, iç sfinkter yetmezliğinin önemli nedeni, dorsal ven kompleksinin ligasyonu ve bölünmesi sırasında oluşan hasarlardır. Kontinansa katkıda bulunan üretranın düz kasları, cerrahi esnasında anastomoz için büyük, derin sütürlerin yerleştirilmesiyle zarar görebilir veya damar sinir demetinin yaralanmasıyla denerve olabilir. Cerrahide mesane boynu esnek olmalı ve çapı aşırı büyük olmamalıdır; çünkü, mesane boynu kontraktürü veya geniş mesane boynu üriner inkontinansı ortaya çıkarabilir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için, apikal diseksiyon sırasında çizgili sfinkteri korumak, son anastomozda gerginlikten kaçınmak, açıklığın küçük ve esnek olması için mesane boynunu yeniden yapılandırmak ve kesin bir mukoza-mukoza anastomoz elde etmek önemlidir. Birçok erkekte detrusor hipertrofisi vardır ve önceden var olan mesane çıkım obstrüksiyonu nedeniyle mesane kompliansı azalmıştır. Bu hastaların tam idrar kontrolünü elde etmeleri daha uzun sürer. Bu nedenle, ameliyatta mesanenin bu durumunu daha da kötüleştirebilecek aşırı traksiyonundan kaçınmak önemlidir.

2. Tanı ve değerlendirme

Üİ şikayeti olan bir erkeğin ilk değerlendirmesi ayrıntılı bir öykü, fizik muayene, işeme sonrası rezidü ölçümü ve idrar tahlilini gerektirir. AUA kılavuzları ayrıca inkontinansın tipini, ciddiyetini ve rahatsızlık derecesini sınıflandırmak için çeşitli uygun tanı yöntemlerini önerir. Sistoskopi ve ürodinami olası mesane boynu stenoza, sfinkterik fonksiyon ve mesane depolama fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir.

2.1. Öykü ve fizik muayene

Öykü Üİ'nin tipi, derecesi ve ciddiyetine odaklanmalıdır; önceki cerrahi prosedürler ve nörolojik hastalık belirtileri sorgulanmalıdır. Stres ve sıkışma tipi Üİ arasındaki ayrım önemlidir; gerekirse, işeme günlüğü veya ped testi, invaziv testlere devam etmeden önce değerlendirme için yardımcı olabilir.

Karın, sırt, genital bölge, perine, rektum ve nörolojik sistemin tam bir muayenesi yapılmalıdır. Eğer, artifisyonel üriner sfinkter (AÜS) yerleştirilmesi düşünülürse, hastanın el becerisi değerlendirilmelidir. Klinisyenler, hastaların cihazı çalıştırmak için yeterli fiziksel ve bilişsel becerilere sahip olduğundan emin olmalıdır. Cilt, ameliyattan önce tedavi edilmesi gereken ikincil mantar veya bakteriyel enfeksiyon belirtileri açısından incelenmelidir. AÜS'de basınç düzenleyici balon (BDB) yerleşimi planlanırken önceki cerrahi insizyonlar belirlenmelidir. Aynı şekilde kasık fitikleri da tanımlanmalı ve eğer kontralateral BDB yerleştirme mümkün değilse eş zamanlı onarım önerilmelidir. Skrotal muayene; hidrosel, fitiklar ve skrotal kitleler gibi pompa yerleşimini etkileyebilecek patolojileri tespit etmek için yapılmalıdır.

2.2.Hasta sorgulama formları ve semptom skorlamaları

Üİ'nin şiddetinin ve semptomların hastaya etkisinin, cerrahi yaklaşımın seçiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hasta tarafından bildirilen ölçümler, hasta semptomlarının varlığını ve ciddiyetini açıklamaya yardımcı olur; bu nedenle, öykü ve fizik muayeneye önemli bir yardımcı olarak hizmet edebilir. UCLA Prostat Kanseri İndeksi ⁷ veya Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi Kompoziti ⁸ gibi onaylanmış hastalığa özgü anketler, erkeklerde postoperatif stres ve sıkışma tip inkontinans semptomlarını belirler. AÜS cerrahi sonuçlarını değerlendirmek için ise İnkontinans Semptom İndeksi veya İnkontinans Etki Anketi-7 kullanılabilir.⁹Ped testi Üİ'nin şiddeti ve diğer semptomlar ile ilgili bilgi verebilir.

2.3. İdrar analizi ve laboratuvar

Erkek Üİ'nin cerrahi olarak düzeltilmesinden önce idrar analizi ve kültür mutlaka gereklidir. Üriner enfeksiyon uygun şekilde değerlendirilmeli ve ortadan kaldırılmalıdır. RP sonrası böbrek fonksiyonunu ve kanser durumunu değerlendirmek için serum kreatinin ve PSA tetkik edilmelidir. Cerrahi müdahaleden önce böbrek yetmezliği açısından dikkatli bir değerlendirme gerekir.

2.4. Sistoskopi

Cerrahi öncesi vezikoüretal anastomoz darlığı, mesane boynu darlığı veya bulboz üretra darlığının tespiti çoğu vakada öykü veya üroflovetri ile sağlanabilir. Tanımlanmayan üretral veya mesane boynu patolojisi, tüm cerrahi yaklaşımları önemli ölçüde komplike hale getirebileceğinden üriner inkontinans için cerrahi müdahaleden önce, cerrahinin sonuçlarını etkileyebilecek üretra veya mesane patolojisini değerlendirmek için sistoüretroskopi yapılmalıdır. Semptomatik vezikoüretal anastomoz darlığı veya mesane boynu kontraktürü olan hastaların,RP sonrası Üİ cerrahisi için ameliyattan önce tedavi edilmesi gerekir.

Eksternal sfinkterin fonksiyon derecesinin sistoskopik değerlendirilmesi, transobturator askı prosedürleri için uygun adayların belirlenmesine yardımcı olabilir. AÜS implantasyonundan sonra tekrarlayan inkontinans olan hastalarda, sistoskopi mekanik başarısızlığı üretral atrofi gibi diğer nedenlerden ayırt etmede de yardımcı olabilir. Ayrıca, enfeksiyon veya doku erozyonu nedeniyle bir AÜS veya askı çıkarıldığında; darlık, divertikül veya diğer üretral komplikasyonları belirlemek için yeniden implantasyondan önce üretranın tekrar sistoüretroskopi ile değerlendirilmesi önerilir.

2.5. Ürodinami

Erkeklerde RP sonrası Üİ'nin cerrahi olarak düzeltilmesinden önce mesane kapasitesi, kompliyans ve kontraktilitenin değerlendirilmesi gereklidir. Mesane fonksiyonunun yeterliliğini değerlendirmek için dikkatli bir öykü ve işeme günlüğü yeterli olabilir. Üroflovetri ve işeme sonrası rezidüel idrar hacmi normal olduğunda mesane kapasitesinin ve mesane boşalmasının normal olduğunu, mesane boynu darlığının ise olmadığını kanıtlar. Daha kapsamlı bir değerlendirme gerektiğinde veya tanıyı kolaylaştırabilecek durumlarda, stres üriner inkontinans için cerrahi müdahaleden önce ürodinami yapılabilir. Ürodinamide neredeyse tüm vakalarda intrinsik sfinkter yetmezliği tespit edilmektedir. RP sonrası Üİ'li erkeklerin %40 ila %45'inde mesane disfonksiyonu olmasına rağmen, çok küçük bir oranda inkontinansın tek nedenidir. Detrüör aşırı aktivitesiÜİ cerrahisi için bir kontrendikasyon olmamasına rağmen, sonuç başarısı konusunda gerçekçi danışmanlık gerektirir. Azalmış mesane kompliyansı, yüksek basınçlı mesaneye sebep olarak uzun sürede böbrek fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Ancak, bu tür ürodinamik bulgular AÜS sonrası daha kötü kontinans için güvenilir bir tahminde bulunmaz.¹⁰Detrusor hipokontraktilitesi saptanması durumunda, askı cerrahisi sonrası potansiyel olarak artabilecek çıkış direncini aşabilmek için yeterli detrusor işlevi yoksa, bu hastalarda AÜS tercih edilmelidir.¹¹

EAU kılavuzunda en uygun cerrahi prosedürün seçilmesine yardımcı olmak için ürodinamik test sonuçlarının kullanılmasının değerli olabileceğini kabul etmektedir; ancak, komplike olmayan stres Üİ'li hastalarda ayrıntılı bir klinik öykü ve muayenenin yeterli olacağı, bu hastalarda ürodinami yapılmasının gerekli olmadığı belirtilmiştir. AUA kılavuzunda askı veya AÜS gibi invaziv, potansiyel morbid ve geri dönüşü olmayan tedaviler düşünülen -stres Üİ'nin semptomları ve fiziksel bulguları olan- erkek hastalarda çok kanallı ürodinamiyi önermektedir.

3. Tedavi

Üİ, erkeklerde sağlıkla ilgili yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler ve AÜS, bulbar üretral askılar ve transüretral hacim artırıcı ajanlar ile cerrahi tedavi prosedürleri kullanılarak iyileştirilebilir. Bu işlemler çıkış direncini artırarak istem dışı idrar kaçışını önler. Her ne kadar, geçmişte erkek sfinkterik Üİ için birinci basamak tedavi olarak hacim artırıcı ajanlar kullanılmış olsada, prostatektomi sonrası inkontinansın şiddeti ve vezikoüretral bölgede cerrahi sonrası skarlaşma, vakaların çoğunda cerrahi düzeltmeyi birinci basamak tedavi haline getirmiştir. Erkek Üİ için bulbar üretral askılar hacim artırıcı ajanlardan sonra geliştirilmiş ve etkili bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Bu askılar için artık uzun vadeli takip mevcut olup, özellikle hafif ila orta derecede inkontinans olan hastaların tedavi hakkında bilinçli kararlar

vermelerine olanak tanır. Bununla birlikte, orta ve şiddetli idrar kaçırma için uzun vadeli dayanıklılığı ve etkinliği nedeniyle AÜS, erkeklerde Üİ tedavisi için altın standart olmaya devam etmektedir.

RP sonrası inkontinans tedavisinde hastalara pelvik taban kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi önerilmektedir;¹³ ancak, RP veya TURP sonrası kapsamlı veya bire-bir pelvik taban kas eğitiminin faydası belirsizliğini koruyor. RP'den sonra kontinansda progresif düzelme meydana geldiği için, bazı yazarlar bir (1) yıllık bir gözlem periyodu önermektedir. Bununla birlikte, prostat tedavisi sonrası rahatsız edici stres Üİ'ı olan hastalarda konservatif tedaviye rağmen inkontinans düzelmiyorsa, altı ay gibi erken bir zamanda da ameliyat düşünülebilir. Geri dönüşü olmayan sfinkter yetmezliği ve rahatsız edici istemsiz idrar kaçağı olan erkek hastalarda Üİ'nin cerrahi olarak düzeltilmesi endikedir. Prostat tedavisinden sonra inkontinansı olan hastalara, üretral hacim artırıcı ajanlarla etkinliğin düşük olduğu ve kür şansının az olduğu konusunda danışmanlık verilmelidir. Bu nedenle AÜS ve askılar çoğu erkekte sfinkterik inkontinans için birinci basamak cerrahi tedavi olarak düşünülmelidir; ancak, nadiren nörojenik erkek stres Üİ vakalarında hacim artırıcı ajan denemesi uygun olabilir.

Duloksetin bir serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörüdür ve tek başına veya pelvik taban kas egzersizleri ile kombine şekilde kontinansın düzelmesini hızlandırabilir; ancak, sıklıkla ciddi gastrointestinal ve merkezi sinir sistem yan etkileri olması nedeniyle kullanımı yeterince yaygın hale gelmemiştir.¹⁴

Tanısal değerlendirme tamamlandıktan sonra hastalar inkontinansları için cerrahi ve cerrahi olmayan seçenekler de dahil olmak üzere tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmelidir. Göz önünde bulundurulması gereken faktörler: Üİ şiddeti ve Üİ ile ortaya çıkan rahatsızlıklar, vücut kitle indeksi, üretroplasti dahil önceki cerrahi prosedürler, primer veya adjuvan radyasyon tedavisi, mesane fonksiyonu ve sistoskopik bulgular, el becerisi ve bilişsel işlev, çeşitli implantların etkinliği, uzun vadeli komplikasyonlar ve tekrar ameliyat riski ile hasta tercihidir. Erkek Üİ'nin cerrahi olarak düzeltilmesine yönelik mutlak kontrendikasyonlar azdır ve azalmış mesane kompliyansı, düşük intravezikal basınçta veziköüretral reflü gibi böbrek fonksiyonunu tehlikeye atan mesane bozukluklarını içerir. Bir askı veya AÜS prosedüründe mesane boynunda veya üretrada yetersiz doku bütünlüğü, mesane boynunun kapatılmasını veya üriner diversiyonu gerektirebilir. Prostat tedavisi sonrası inkontinansı olan ve uzun süreli yaşam kalitesi elde edemeyecek, uygun şekilde motive edilip danışmanlık verilen hastalarda üriner diversiyon düşünülebilir.¹³ Ek olarak, mesane kanseri veya dirençli veziköüretral anastomoz darlıkları gibi gelecekte transüretral tedavi gerektiren durumlar cerrahi için göreceli kontrendikasyonlardır. Bu gibi durumlarda, bir AÜS veya askı prosedürü, transüretral erişimi bozabilir ve tekrarlanan enstrümantasyon cihazlarda enfeksiyon veya erozyon riski ortaya çıkarabilir. Metastatik prostat kanseri, Üİ'nin cerrahi olarak düzeltilmesi için bir kontrendikasyon olmamasına rağmen yaşam kalitesindeki gelişmeler, performans durumu ve yaşam beklentisi ile değerlendirilmelidir.

AÜS çok sayıda yayın tarafından desteklenen, orta ila şiddetli Üİ tedavisi için kullanılan cihaz olmaya devam etmektedir. Avantajları arasında tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar, hastaların detrusor kasılması olmadan mesaneyi boşaltma yeteneği ve pelvik redyoterapi sonrası kanıtlanmış etkinlik sayılabilir. AÜS implantasyonundan sonra çok az erkek şiddetli derecede inkontinansa sahiptir (%9); ancak, çoğu ped kullanmaya devam eder ve orta derecede yüksek idrar şikayeti bildirir. AÜS'in 2 ve 5 yılda sırasıyla %16 ve %28'lik bir revizyon oranı ile uzun vadede dayanıklılığının sınırlılığı belirtilmektedir.¹⁵

Perineal askılar AÜS'e alternatif olarak oluşturulmuştur ve hafif ila orta şiddette stres Üİ için tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Askı cerrahisi için seçilmiş popülasyonlarda, hastaların yaklaşık %75'inde başarı sağlanmış ve bu başarı 12 ila 36 ay devam etmiştir.¹⁶ Bu nedenle, erkek askı prosedürleri hafif ila orta şiddette Üİ için AÜS'e bir alternatif sağlar.

AUA kılavuzları, ağır stres inkontinansı olan hastalarda erkek askıların rutin olarak yapılmaması gerektiği konusunda düşük düzeyde kanıtlara dayalı orta seviyede bir öneri sunar. Askılar enfeksiyon, erozyon veya mekanik arıza endişesi nedeniyle AÜS'i reddedenlerin yanı sıra sınırlı fiziksel veya bilişsel kapasiteye sahip olanlarda daha şiddetli Üİ'nin düzeltilmesi için alternatif olarak görülebilir. Nörojenik stres inkontinanslı hastalardan oluşan iki küçük vaka serisinde, askı cerrahisinde Üİ düzelme oranı %28 ila %65 saptanmıştır.^{17, 18}

Askıların daha düşük bir komplikasyon profili olmasına rağmen; bir çalışmada, hastaların %30'unda enfeksiyon veya perineal yara nedeniyle askının çıkarılması gerektiği gösterilmiştir.¹⁸

Daha şiddetli Üİ'de AÜS önerildiği için, risk ve etkinlik dikkate alınmalıdır. Hafif Üİ için bulbar askı prosedürleri tercih edilen bir alternatif haline gelirken, AÜS gereksiz fazla tedavi girişimini temsil edebilir. 24 saatlik ped ağırlığının tanımı hafif düzeyde Üİ için 150 gramın altı, orta düzeyde Üİ için 400 gramın altı olarak yapılmış ve hafif ila orta şiddette inkontinansı olan olgularda transobturator askılar(TOT) öncelikle önerilmiştir. Primer, adjuvan veya kurtarma radyoterapisi sonrası stres Üİ'si olan ve cerrahi tedavi talep eden erkeklerde, erkek askıları veya ayarlanabilir balonlar yerine AÜS tercih edilir. Daha önce radyasyon tedavisi veya üretral erozyonu olanlara askı prosedürü dikkatli önerilmelidir; çünkü, bu grupta askı sonrası idrar kaybının derecesi genellikle istenilen sınırı aşmaktadır. Bu hastalarda daha düşük etkinliğin nedeni, rabdosfinkteri destekleyecek materyal için uygun doku elastikiyetinin olmaması olabilir.

3.1. Konservatif tedavi

RP sonrası inkontinans tedavisinde öncelikle pelvik taban kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi gibi konservatif tedaviler önerilmektedir. Uygun kalitede kendi kendine pelvik taban kas egzersizleri yapamayan ve RP sonrası inkontinans iyileşmesini hızlandırmak için ek müdahaleler talep eden hastalara daha kısa süreli pelvik taban kas eğitimi önerilebilir. Kateter çıkarıldıktan sonra pelvik taban kas egzersizlerinin -kontrol gruplarına kıyasla- inkontinansa ulaşma süresini iyileştirdiği gösterilmiştir ve üretral kateterin çıkarılmasından sonra tüm hastalara önerilmelidir. Progresif bir pelvik taban kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi programına bağlı olan hastalar, olmayanlara göre daha erken bir inkontinansa dönüş bekleyebilirler. RP sonrası bu erken inkontinans iyileşmesi için zaman çerçevesi üç ila altı ay kadar erken olabilir. Bununla birlikte, daha uzun vadeli değerlendirme, bir yıldaki genel inkontinans oranlarının, pelvik taban kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi uygulanan erkeklerle yapmayan erkekler arasında benzer olduğunu göstermektedir.

Uzun vadede, pelvik taban kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi ile tedavi edilen erkekler arasındaki heterojen verilerin varlığı ve inkontinans oranlarının tedavi edilmeyenlere benzer olması nedeniyle değerlendirme tartışmalıdır. 12 Aylık takipte pelvik taban kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitimi grubunda Üİ oranı %57, kontrol grubunda %62 bulunmuştur.

Genel olarak, bu çalışma ameliyat sonrası erken dönemde yapılırsa veriler, pelvik taban kas egzersizleri veya pelvik taban kas eğitiminin kontinans süresini iyileştirdiğini/kısalttığını (böylece hayat kalitesini iyileştirdiğini); ancak, 12. ayda genel kontinansı etkilemediğini göstermektedir.

3.2. Artifisyonel üriner sfinkter (AÜS)

AÜS çeşitli cihazlarda değişmekle birlikte, genellikle 2 cm'lik bir çevresel kompresyon bölgesi sağlayan, mesane boynu veya bulbar üretra etrafına yerleştirilecek sıvı dolu bir kaf (cuff), basınç düzenleyici balon (PRB) ve kontrol pompasından oluşur (Resim 1). Kompresyon derecesi basınç düzenleyici balonun (PRB) uygunluğu ile belirlenir. Basınç ise hastanın doku özellikleri ve manşetin konumuna göre düzenlenir. Bulbar AÜS için standart PRB basıncı, 61 ila 70 cm H₂O'da oklüzyon yeterliliğini erozyon riski ile optimum şekilde dengeler. Daha düşük basınçlar azaltılmış kontinans oranlarına neden olur; ancak, erozyon riskinin yüksek olduğu düşünülürse tavsiye edilebilir. Standart 61 ila 70 cm H₂O basınç ile sağlanan oklüzyon derecesi, başarılı erkek askı cerrahisinde ölçülenle benzerdir. Bununla birlikte, manşet açıldığında üretral direnç ihmal edilebilir seviyelere düşer, böylece belirgin detrusor kontraktilesi olmayan erkeklerin ıkmama veya Crede yoluyla mesanelerini boşaltmasına izin verir.



Resim 1. Boston Scientific AMS 800 artifisyonel üriner sfinkter, basınç düzenleyici balon hariç tüm parçaları inhibizon kaplamalı.

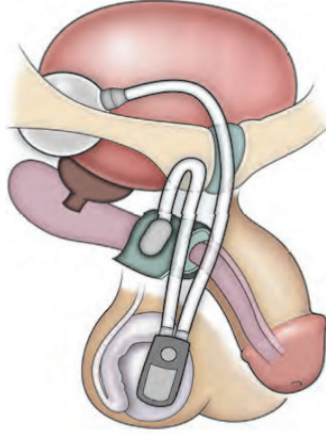
3.2.1 Cerrahi teknik

3.2.1.1 Operasyon hazırlığı

Operasyon hazırlığı olarak tüm ameliyat bölgesi traş edilir ve ideal olarak alt karın, cinsel organlar ve perine de dahil olmak üzere klorheksidin-alkollü cilt hazırlığı yapılmalıdır. Ameliyat, hasta düşük litotomi pozisyonundayken genel veya spinal anestezi altında yapılır. Aminoglikozid (5 mg/kg) ve birinci veya ikinci nesil sefalosporin veya vankomisin içeren intravenöz antibiyotikler, cilt insizyonundan 60 dakika önce uygulanır. 10 dakika boyunca cerrahi bölgenin klorheksidin ile fırçalanmasının ardından izopropil alkol ile cilt hazırlığı yapılır. Daha sonra mesaneyi boşaltmak ve üretranın tanımlanmasını ve diseksiyonunu kolaylaştırmak için bir üretral kateter yerleştirilebilir.

3.2.1.2 Artifişyel ürener sfinkter kaf (cuff) yerleştirilmesi

AÜS yapılacak hastada genellikle tek kaf perineal yaklaşım tercih edilir (Resim 2). Amaç, manşonu bulbar üretranın mümkün olduğuunca proksimaline, iki korporal cismin füzyonunun daha proksimaline yerleştirmektir. Bu konum üretranın güvenli çevresel diseksiyonuna izin verir, otururken kafın açılmasına karşı koruma sağlar ve kafın yerleştirilmesi için en büyük korpus spongiozum çapını ortaya çıkarır.



Resim 2. Artifişyel ürener sfinkterin perineal implantasyon tekniğinin şeması.

Derinin, Colles fasyasının ve bulbospongiosus kasının insizyonundan sonra, bulbar üretradan korporeal cisme yansıdığı için Buck fasyası kesilir. Üretranın üzerinde Buck fasyasının dorsalinde keskin diseksiyon kullanılarak direkt görüş altında 2 cm genişliğinde bir tünel oluşturulur. Daha sonra bu tünelden bir right-angle klemp geçirilir. Bu alanda künt diseksiyon önerilmez; çünkü, özellikle tekrarlayan vakalarda üretranın yaralanması riski vardır. Üretranın çevresi, 4 veya 4,5 cm olan kaf boyutunun seçimine rehberlik etmek için korpus spongiozumun çevresinden ölçülür. Genel bir kural olarak gerçek kaf,şerit metreden biraz daha sıkıdır. Kaf boyutu bariz bir şekilde yanlışsa, uygun bir sonraki beden/kaf seçilmelidir. Bazı yazarlar, spongiozumun postoperatif alt bölge atrofisini kompanse etmek için ölçülen üretra çevresinden 0,5 ila 1 cm daha küçük bir kaf seçilmesini savunsada, yakın tarihli bir çalışma, daha az sıkı olan kafların daha iyi kontinans sonuçlarına sahip olduğunu göstermektedir.¹⁹Kaf yerleştirildikten sonra AÜS kaflarından gelen tüp, bulbospongiosus kasını örten Colles fasyasının altındaki derin perineal boşluğa geçirilir.

Kaflar, 3,5 cm'den başlar ve 11 cm'ye kadar çeşitli boyutlarda mevcuttur. Daha büyük boyutlar mesane boynu implantasyonu için kullanılır. Önceki AÜS yerleşiminden önemli üretral atrofisi olan ve revizyonlar nedeniyle distale kaf yerleştirilmesi gereken hastalarda daha iyi üretral koaptasyon elde etmek için 3,5 cm'lik kaf kullanılır; ancak, 3,5 cm boyutunun kullanılması, önceden radyasyon tedavisi öyküsü olan hastalarda erozyon riskinin artmasına neden olmuştur.²⁰ Radyasyon tedavisi veya diğer olumsuz risk faktörleri olan ve önemli üretral atrofisi olan hastalarda, 3,5 cm'lik bir kaf yerine transkorporal yerleştirme düşünölmelidir.

3.2.1.3 Basınç düzenleyici balon (PRB)

PRB'nin yerleştirilmesi, önceki cerrahi insizyonlara, vücut alışkanlığına ve cerrahın tercihinine bağlı olarak skrotal, perineal veya abdominal insizyon yoluyla gerçekleştirilebilir. Cerrahlar her yaklaşıma aşina olmalıdır. Abdomen içine balonyerleştirmek için aynı tarafta abdomene yatay bir alt kadran kesi yapılır. Rektus veya dış oblik fasya kesilerek alttaki kas ayrılır ve preperitoneal veya intraperitoneal boşluğa ulaşılır. Parmakla künt diseksiyon, küçük olan PRB için gerekli alanı yaratır. Bulbar AÜS için 61 - 70 cm H₂O, mesaneboynu için 71 - 80 cm H₂O basınçlı PRB yerleştirilir. Ardından karın duvarı fasyası kapatılır. Alternatif olarak PRB, penil implant cerrahisinden uyarlanmış teknikler kullanılarak dış inguinal halka yoluyla yerleştirilebilir. Skrotal veya perineal insizyonda, dış halka tanımlanır ve parmak veya cerrahi bir aletle inguinal kanalın tabanından girilerek retropubik boşluğa erişim sağlanır. Transversalis fasyası PRB ekstrüzyonuna doğal bir bariyer sağladığı için dikiş gerekmez. Bu yaklaşımın kontrendikasyonları arasında meşliherni onarımları, radikal sistektomi ve diğer kapsamlı karın ameliyatları yer alır. Bu gibi durumlarda abdominal yaklaşım, mesane veya bağırsak yaralanması riskini azaltır.

Üretici talimatlarına göre ek sıvı hacmi gerektiren bir mesane boynu kafı kullanılmadığı sürece, PRB 23 mL steril normal salin veya kontrast madde ile doldurulur. İzotonik bir solüsyon sağlamak için kontrast solüsyonları daima steril su ile seyreltilmelidir. Hastanın iyot veya kontrast alerjisi varsa kontrast maddeler kontrendikedir.

3.2.1.4 Kontrol pompası

Pompa inguinal, skrotal veya perineal insizyondan anterior skrotuma yerleştirilir. PRB abdominal olarak yerleştirildiğinde, diseksiyon abdominal duvar fasyasının üzerinden skrotuma ilerler ve Scarpa fasyasının derininde anterior skrotuma ulaşılır. Skrotumun bağımlı kısmının dışına yerleştirilen bir parmak, daha sonra bu cildi inguinal insizyona doğru yukarıya invajine eder, fasyal tabakalar bir aletle dartos tabakasından sıyrılarak pompa için küçük bir cep oluşturur. Pompa daha sonra bu konuma yerleştirilir. Tek insizyon yaklaşımlarında, doğrudan skrotal veya perineal insizyondan küçük bir subdartos poş oluşturulur.

3.2.1.5 Bağlantıların yapılması

Bağlantılar karın kesisinden, aşırı aşınmadan korunma ve daha sonraki bir tarihte kolay keşif yapılması için yapılır. Üretici tarafından sağlanan hızlı konektörler, yeni implante edilen cihazlar için mükemmel, güvenli ve su geçirmez bağlantılar sağlar. Bununla birlikte, tüp üzerindeki bir biyofilm su geçirmez bağlantıyı engellediği için revizyon ameliyatları için önerilmez. Bu nedenle, tüm cihazın değiştirilmediği revizyon durumlarında elle bağlanan konektörler kullanılmalıdır.

Bağlantılar tamamlandıktan sonra cihaz, etkinleştirme ve devre dışı bırakma durumları arasında birkaç kez döngüye alınır. Üretroskopi yoluyla üretranın yeterli koaptasyonu doğrulanır. Kapalı kaf, üretral dokuda hafif beyazlaşmaya neden olarak, yeterli üretral koaptasyon, dolum ve cihazın bağlantısını göstermelidir. Tersine, devre dışı bırakılmış kaf minimum koaptasyona neden olmalıdır. Bu durumda koaptasyonun aşırı olduğu kabul edilirse, daha büyük çaplı bir kaf ile değiştirilmesi düşünülmelidir.

3.2.2 Mesane boynu AÜS

Mesane boynu AÜS, prostatın cerrahi veya travmatik bozulmasının olmadığı sfinkterik Üİ'li erkeklerde isteğe bağlı, daha invaziv ve teknik olarak zor bir kaf yerleştirme yöntemi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, miyelomeningosel ve diğer nöropatik bozuklukların nedenleri için bulbar AÜS'e bir alternatif olarak düşünülmelidir. RP'den sonra kullanımı kontraendikedir. Avantajları arasında daha düşük erozyon ve kaf atrofisi bulunur. Kafın yerleştirilmesi daha karmaşıktır, daha aşağıda bir abdominalkesi, mesane tabanının açığa çıkarılması ve vezikoprostatik bileşkenin çevresel diseksiyonu gerekir. Endopelvik fasyanın açılması diseksiyon düzleminin gelişmesine yardımcı olur; üretraya ve rektuma yerleştirilen kateterler bu yapıların belirlenmesine yardımcı olur. Gerekirse, mesane boynunun lümenine bir parmağın yerleştirilmesiyle sistotomi de diseksiyona yardımcı olabilir. Yetişkinlerde mesane boynu, çok daha büyük bir kaf implantı (genellikle 8 cm veya daha büyük), daha yüksek PRB basıncı (genellikle 71-80 cm H₂O) ve sistemde daha büyük bir sıvı hacmi gerektirir. Çocuklarda, kaf ve PRB özelliklerinin önemli ölçüde değiştirilmesi gerekebilir.

3.2.3 AÜS komplikasyonları

3.2.3.1 Üriner retansiyon

AÜS sonrası idrar retansiyonu nadirdir; ancak, transkorporeal ve 3,5 cm'lik manşonlarda daha büyük manşonlara kıyasla daha sık görülür. Ameliyat sonrası erken dönemde retansiyon, küçük çaplı bir (10-Fr veya 12-Fr) kateter ile 24 ila 48 saat boyunca transüretral mesane drenajı ile yönetilmelidir. Kaf deaktivasyonu, kateterizasyondan önce yapılmalıdır. Hasta 48. saatte işeme denemesinde başarısız olursa, üretral erozyon riskini azaltmak için suprapubik sistostomi drenajı önerilir. PRB'nin delinmesini veya olası kontaminasyonunu önlemek için ultrason veya floroskopik kılavuzluk önerilir. Retansiyonun haftalarca devam etmesi, manşetin boyutunun küçülmesi anlamına gelir; bu gibi durumlarda, yeniden ameliyat ve kafın değiştirilmesi gerekebilir. Bu durumda preoperatif ürodinamik bulgularla korelasyon önerilir. Geç başlangıçlı idrar retansiyonu; proksimal üretral obstrüksiyon, erozyon veya detrüsr yetmezliğini ekarte etmek için endoskopik ve ürodinamik değerlendirmeyi gerektirir.

3.2.3.2 AÜS enfeksiyonu

Enfeksiyon, herhangi bir implant cerrahisinin ciddi ve yıkıcı bir komplikasyonu olmaya devam etmektedir. İlk AÜS cerrahisi ile enfeksiyon oranı %1 ila %3'tür.²¹ Ancak, bu oran yüksek riskli hastalarda %10'a kadar çıkabilir. Genellikle S.Epidermidis ve S. Aureus gibi deri patojenleri en yaygın olarak saptanan organizmalardır. Geç enfeksiyonlar (>4 ay), enfeksiyon sırasında veya hematogen yayılımla ortaya çıkan yavaş organizmaları temsil edebilir. Bu nedenle, AÜS'li erkeklerde cerrahi öncesinde antibiyotikler mutlaka düşünülmelidir.

Erken postoperatif AÜS enfeksiyonunun ilk prezentasyonu genellikle skrotal ağrıdır; ancak, bu semptoma eritem, ödem ve pürülan akıntı sıklıkla eşlik eder. İmplant enfeksiyonları genellikle antibiyotik tedavisine dirençli olduğundan, AÜS veya askı enfeksiyonu veya erozyonu ile başvuran bir hastada eksplantasyon yapılmalı ve yeniden implantasyon yapılması ertelenmelidir.

Enfekte ve erozyona uğramamış AÜS'in hemen kurtarılması, cihazın tamamen çıkarılıp antiseptik irrigasyon yapılarak hemen yeniden implantasyon ile gerçekleştirilebilir. Protez kurtarmanın kontrendikasyonları arasında sepsis, ketoasidoz, nekrotizan enfeksiyon, cihaz erozyonu, immünosupresyon ve eksplantasyon sırasında gros pürülan akıntı olması yer alır.

3.2.3.3 Üretral erozyon

Üretral erozyon, AÜS implantasyonlarının %5 ila %10'unda rapor edilmiştir ve daha önce tanımlanan çoklu risk faktörlerine sahip hastalarda %35'e kadar yükselir.²⁰ Basınca bağlı iskemi ve nekrozu azaltmak için iyileşme sürecinde postoperatif deaktivasyon kavramı tanımlanmıştır. Gecikmiş aktivasyon, özellikle reimplantasyon vakalarında üretral erozyon riskini azaltmıştır. Bu teknikle ikincil üretral erozyon %18'den %1.3'e düşmüştür.²² Erozyonun tanımlanmış risk faktörleri: önceki radyasyon, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet ve önceki AÜS revizyonlarını içerir. Ek olarak, üretral kateterizasyon (kaf deaktivasyonu ile veya olmadan) üretral erozyon için bir risk faktörüdür.

Erozyon vakalarında tüm bileşenlerin erken çıkarılması gereklidir; çünkü, enfekte oldukları varsayılır. Üretral yaralanma geleneksel olarak üretral kateter drenajı ve/veya suprapubik sistostomi ile tedavi edilir. Perineal yaralar enfekte olarak kabul edilir ve gevşek bir şekilde yaklaştırılır veya sekonderiyileşme ile kapanmasına izin verilir.

AÜS reimplantasyonu ancak, üretral iyileşme üretrografi ile doğrulanıp 3 ila 6 aylık bir gözlemden sonra düşünülür. Üretral açıklık, üretral erozyon sonrası kafın çıkarılmasınardından sistoskopi veya retrograd üretrogram ile reimplantasyondan önce değerlendirilmelidir. Yeni bir kaf, önceki bölgenin proksimal veya distaline yerleştirilmelidir. Ciddi skar ve bozulmuş bir vaskülarizasyon, erozyon bölgesinde kafın değiştirilmesini zor ve riskli hale getirir. AÜS reimplantasyonu yapılan hastalarda tekrar kaf erozyonu riskinin ilk 6 ayda %35 gibi yüksek bir oranda olduğu gösterilmiştir.²³ Önceki erozyon nedeniyle reimplantasyon vakalarında AÜS'in her gece devre dışı bırakılması bazı cerrahlar tarafından tavsiye edilmiş ve erozyon veya enfeksiyondan sonra de novo reimplantasyonun %87'sinde, tekrarlayan üretral erozyonun %8.7'sinde başarılı bir sonuç bildirilmiştir.²⁴ Reimplantasyon da transkorporal yaklaşımın kullanılması, ikincil cerrahi sırasında üretral yaralanma riskini azaltabilir ve ayrıca potansiyel olarak sonraki erozyona karşı daha fazla koruma sağlayabilir.

3.2.3.4 Üretral atrofi

Hastalara AÜS'in muhtemelen zamanla etkinliğini kaybedeceği ve tekrar ameliyatların yaygın olduğu konusunda bilgi verilmelidir. Üretral atrofi, tıkaçıcı kaf altındaki spongios dokunun kronik sıkışmasından kaynaklanır. Cihaz arızasının aksine, semptomlar başlangıçta sinsi olabilir ve yavaş ilerleyebilir. Üretral atrofi AÜS'in revizyonunun en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Tedavi seçenekleri arasında kafın küçültülmesi, kafın spongiosumun daha kalın olabileceği daha proksimal veya distal bir konuma hareket ettirilmesi, transkorporal yerleşim veya tandem olarak ikinci bir kafın yerleştirilmesi yer alır. Üretral atrofide PRB'nin daha yüksek basınçlı bir rezervuarla basit değiştirilmesi, erozyon riski nedeniyle artık önerilmemektedir.

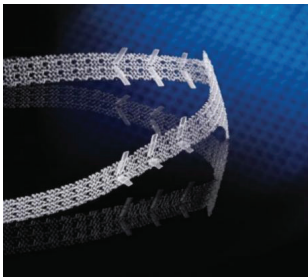
Mümkünse kafı aynı yerden küçültmek uygun yaklaşımdır. Mevcut kaf 4 cm ise, uygun durumda kaf daha proksimale veya gerekirse transkorporal teknik kullanarak daha distale konumlandırılmalı ve uygun boyutta kaf ölçülerek yerleştirilmeli.

3.2.3.5 Mekanik arıza

Mekanik arızanın insidansı, arkası darkafın geliştirilmesinden sonra önemli ölçüde azaldı. Tasarımdaki değişiklik, esas olarak üretral atrofideki %17'den %9'a azalma nedeniyle mekanik olmayan başarısızlıkta etkili olmuştur. Mekanik arızadaki %21'den %7,6'ya düşüş birincil olarak cihazın kırılma veya bükülme riskini azaltan sentetik malzemede gelişmelerle birlikte kaf sızıntısındaki azalmanın sonucuydu. Hastalar genellikle AÜS için mekanik olarak 7-10 yıllık bir cihaz ömrü bekleyebilirler. Enfeksiyon veya erozyon yokluğunda, revizyon implantasyondan sonraki 3 yıl içinde gerçekleşirse, arızalı bileşenin izole bir şekilde değiştirilmesi mümkün olabilir. Bunlar çoğunlukla, bir yıl veya daha kısa bir sürede meydana gelen pompa veya kaf arızaları olacaktır. Bununla birlikte, PRB'den yavaş bir sızıntının intraoperatif olarak teşhis edilmesi zor olabilir ve şüphelenirse, cihazın tamamının değiştirilmesi kesin bir çözüm olacaktır. 3 yıldan eski cihazlarda büyük olasılıkla PRB'de arıza olur ve tamamen değiştirilmesi önerilir. Bununla birlikte, önce bir ohmmetre veya bir bütet ile PRB'deki arızayı sorgulamaya yönelik yaklaşımlar, deneyimli cerrahın tam değiştirmeden kaçınmasına izin verebilir.

3.3 Transobturator bulboüretral askı cerrahisi

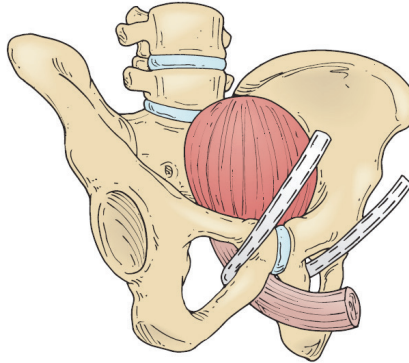
Erkek transobturator askı cerrahisi Rehder ve Gozzi (2007) tarafından subüretral yerleştirme için alternatif bir teknik olarak tanımlanmıştır. Tedaviden sonra stres Üİ'nin cerrahi tedavi endikasyonları TURP ve lazer enükleasyonundan sonra Üİ'yi içerecek şekilde genişletilse de kullanımı öncelikle RP sonrası erkek Üİ için olmuştur. Transobturator erkek askıları, membranöz üretrayı yeniden konumlandırmak ve uzatmak için tasarlanmıştır (Resim 3). Korpus spongiozumu daha önce tarif edilen AÜS ile aynı şekilde ortaya çıkardıktan ve uygun bir başlangıç noktasında bulbospongiosus kasını spongiozumdaki serbestleştirdikten sonra, korpus spongiozum ventral yüzeyi boyunca perineal cismin proksimaline kadar diseke edilir. Daha sonra askı konumlandırması yapılır ve ardından serbest bırakmak için en proksimal kısma kadar indirilir. Böylece korpus spongiozum bulbospongiosus kasından serbestlenir ve askının gerilmesi ile uygun yeniden konumlandırmaya izin verir. Bir sonraki adım, korpus spongiozum ile her iki tarafta birbirinden ayrılan korpus kavernozum arasındaki boşluğu ortaya çıkarmaktır. Trokarın güvenli bir şekilde parmak ucuna gelebilmesi için cerrahın her bir krusun arkasındaki alt pubik ramusu hissetmesi önemlidir.



Resim 3. Boston Scientific AdVance™ XP erkek askı sistemi.

İşaret olarak adduktor longus kasının alt kenarını kullanarak, kasık kıvrımında her iki tarafta kasın yaklaşık 1 parmak altında küçük bir kesi yapılır. Bir spinal iğne, pubik ramusun hemen lateralinde obturator foramenlere ilerletilir. Daha sonra, bir dış-iç yön kullanarak, cerrah uygun sol veya sağ taraflı helikal geçiş cihazını obturator

foramen içinden geçirerek perineal kesidenyani ipsilateral korporal gövdenin medialinden çıkarır. Cerrah, trokarı döndürmeden önce trokar çeşitli katmanlardan geçerken iki “pop” sesi hissedecektir. Trokar, medialde korpus spongiosumun, lateralde ise ipsilateral alt pubik ramusun oluşturduğu açının üst yönüne mümkün olduğunca yakın çıkarılmalıdır. Bu tamamlandıktan sonra, polipropilen meş perine içinde gevşek bir şekilde konumlandırılır, sırayla her iki taraftaki geçiş cihazına bağlanır ve gerilimsiz olarak obturator foramenden medial uyluğa doğru çekilir. Askının proksimal yönü, perineal gövdenin distal yönünün önceden işaretlenmiş alanına yerleştirilir. Askı daha sonra 4 ila 6 kalıcı veya emilebilir sütür ile korpus spongiosuma sabitlenir. Yerine sabitlendikten sonra, askı kolları sabit ve eşit şekilde gerdirilir. Uygun konumlandırma elde etmek için gerdirmeye birlikte perineal cisim ve proksimal bulbar üretra, proksimal ve sefalad olarak 3 ila 4 cm hareket ettirilmelidir. Manevra, membranöz üretranın sefalad yönde yeniden konumlandırılmasını doğrulamak için eksternal sfinkter bölgesinin sistoskopik olarak görüntülenmesi sırasında da yapılabilir. Pozisyon elde edildikten sonra, askı kollarının plastik kaplaması çıkarılarak son gerdirmeye sağlanır (Resim 4). Askının uçları, fazla uzunluk kesilmeden perineal insizyonun içine çekilerek tünellenir. Perineal insizyon; bulbospongiosus kası, Colles fasyası ve cilt dahil olmak üzere katmanlar halinde kapatılır. Bir gece kateter drenajı genellikle mesanenin dekompresyonu için yeterlidir.



Resim 4. Transobturator erkek askı cerrahisinin şeması.

3.3.1 Askı cerrahisi komplikasyonları

Erkek askılarının en sık bildirilen komplikasyonları perine ağrısı, idrar retansiyonu, enfeksiyon ve nadir görülen erozyon vakalarıdır. Retansiyon kısa sürelidir ve birkaç hafta içinde yok olur. Askı cerrahisinde %1 ila %2 arasında erozyon ve enfeksiyon oranları ortaya koyulmuştur.²⁵ Hastalara, askılardan sonra kalıcı ağrı ve dizüri olasılığı konusunda danışmanlık verilmelidir, ancak bu tür komplikasyonlar son derece nadirdir. Ağrı tipik olarak uyluktaki trokar giriş yerleriyle ilgilidir ve genellikle azalır. Kalıcı şiddetli ağrı, askının adduktör longus kasının tendonundan geçirildiği anlamına gelebilir ve uygun görüntüleme ile değerlendirilmelidir.

4. AÜS ve Askı Cerrahisi Sonrası Persistan İnkontinansın Değerlendirilmesi

AÜS sonrası tekrarlayan Üİ'nin tanınal değerlendirilmesi, cihazı yanlışlıkla devre dışı bırakma, yetersiz üretral kompresyon (kafın büyük boyutlu olması), sıvı kaybıyla birlikte mekanik arıza, kaf erozyonu, mesane depolama yetersizliği, kafın altında üretra veya mesane boynu atrofisi veya kanalların tıkanması gibi nedenler arasında ayırım yapılmalıdır. AÜS veya askı sonrasında inatçı veya tekrarlayan Üİ'si olan hastalarda, klinisyenler inkontinansın nedenini belirlemek için tekrar öykü, fizik muayene ve/veya diğer tetkikleri yapmalıdır. Ani kontinans kaybı öyküsü, deaktivasyon veya mekanik arızayı düşündürür. Cihazdan sıvı kaybı, mekanik arıza ve sızıntı anlamına gelir. Döngü sırasında PRB'nin radyografisi (kontrast dolu sistemler için) veya ultrasonografisi (salin dolu sistemler için) sıvı kaybını, kaf atrofisinden ayırt etmeye yardımcı olabilir. PRB boyutu döngü ile değişir ve pasif olarak yeniden dolarsa, mekanik arıza olasılığı daha düşüktür, bu da kaf atrofisini düşündürür. Sistoskopi, erozyonu dışlamaya ek olarak, döngü sırasında kafı görselleştirmek ve atrofi olasılığı hakkında fikir vermek için kullanılabilir. Ürodinami, mesane depolama yetersizliğinden şüphelenildiğinde veya inkontinansın esas olarak detrusor aşırı aktivitesinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemenin zor olduğu durumlarda yapılmalıdır. AÜS sonrası kalıcı veya tekrarlayan stres Üİ olan hastalarda revizyon düşünülmesi gerekebilir.

Üretral askı uygulanan hastanın değerlendirilmesi, birkaç uyarıyla birlikte AÜS yerleştirilmesinden sonraki değerlendirmeye benzer. Yerleştirilen askı tipinin ve inkontinansın zamanlamasının belirlenmesi önemlidir. Advance askı kullanılmış durumlarda, hastanın postoperatif ilk 6 haftada askıyı gevşetmiş olup olmadığını, inkontinansın devam edip etmediğini (iyileşme olmadan devam eden stres Üİ) veya detrusör aşırı aktivitesinin sonucu olup olmadığını belirlemek önemlidir. Hastalar ameliyat sonrası ilk 6 hafta içinde Üİ'de artış ve askıda gevşeme öyküsü veriyorsa, yeniden cerrahi ile değerlendirme yapılması uygundur. Perine açılır, askının bulbar üretranın lateralindeki kolları belirlenir ve her bir kol kesilir. Askının kalan orta kısmı bulbar üretranın korpus spongiozum yüzeyinden çıkarılmalıdır. İlk askı cerrahisi korpus spongiozumda önemli derecede yükselme ve invajinasyon sağladiysa, bu manevra geniş bir diseksiyon gerektirebilir. Daha sonra başka bir askı yerleştirilebilir.

Askı yerleştirildikten sonra kalıcı veya gecikmiş stres Üİ'si olan hastalarda (erken postoperatif dönemde Advance askıda gevşeme yok) değerlendirme, inkontinansın detrusor aşırı aktivitesinin mi yoksa stres Üİ'nin bir sonucu mu olduğunu belirlemelidir. Kalıcı stres Üİ (askı başarısızlığı) meydana gelirse, bir AÜS yerleştirme "altın standarttır" ve ilk kez AÜS yerleştirme ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlarla gerçekleştirilebilir.²⁶ İlk askının geç başarısız olduğu durumlarda ikinci bir Advance askının yerleştirilmesi seçilmiş hastalarda uygulanabilir ve 17 aylık takipte %56 başarı oranı rapor edilmiştir.²⁷ Ancak bu yalnızca AÜS'in kontraendike olduğu veya hastanın reddettiği seçilmiş vakalarda önerilmelidir.

5. AÜS ve Askı Cerrahisinin Uzun Dönem Sonuçları

Erkek Üİ'sinin cerrahi olarak düzeltilmesinin sonuçları hasta ve cihaz özelliklerine bağlıdır. Öncelikli olarak, Üİ'nişiddeti önemlidir. Çoğu ürolog, hafif ila orta derecedeki inkontinans için askı ameliyatını tercih eder.

Uzun dönem sonuçlar için çalışmalar arasındaki temel inkontinans tanımı farkı, ölçülemeyen yanlılığı ortaya çıkarır ve vaka serilerinin karşılaştırmasını zorlaştırır. Montague

ve Angermeier (2000), 5 merkezden 286 hastada AÜS sonuçlarını gözden geçirmiş ve hastaların %76'sının kuru (kuru: 0-1 ped/gün) ve %13'ünün inkontinansında iyileşme olduğunu; ayrıca, hastaların 18 ila 44 aylık ortalama takipte %89'luk bir genel başarı oranı ile iyileştiğini belirtmiştir. Cihazların revizyonu %5 erozyon, %3 enfeksiyon ve %15 mekanik arıza nedeniyle yapılmıştır. Bazı hastalar az miktarda idrar pedleri ile hafif bir korumaya ihtiyaç duysada, çoğu AÜS'in uzun vadeli sonuçlarından memnundur.⁹ Revizyon cerrahisi için enfeksiyon ve erozyon oranları daha yüksek olmasına rağmen, başarı oranları ilk cerrahi ile karşılaştırılabilir.²⁸ Önceden radyasyon tedavisi veya erozyon vakaları dışında, 3,5 cm kaf üretral atrofisi olan hastalar için bir seçenektir. Merkezler arasındaki farklılıklar cerrahi tecrübe, ikincil implantların dahil edilmesi ve sonuç ölçümlerinin hassasiyeti ve doğruluğu ile ilgili olabilir.

Transobturator askılarda ilk başarı oranları yüksektir ve sonuçların 3 yıldan fazla kalıcı olduğu görülmektedir. Transobturator Advance askısının erken umut verici sonuçları doğrulanmıştır ve zaman içinde sadece küçük bir bozulma ile kalıcı bir fayda elde edilmiştir. Uygun seçilmiş hastalarda 3 yılda kontinans başarısı %73 ile %77 arasında bildirilmektedir.¹⁶ ²⁵ Hasta seçim kriterleri, özellikle inkontinans şiddetine (ped sayısı veya ağırlığı) bağlıdır. Daha önce adjuvan radyoterapi görmüş hastalar için daha kötü prognoz bildirilmiştir.²⁹

Yakın zamanda gerçekleştirilen bir meta-analiz, AÜS ve askı cerrahisinin etkinliği hakkında daha önce yapılmış çok sayıda çalışmayı desteklemektedir. Bu analizde, her iki cerrahi için de günlük kullanılan ped sayısının 3 azaldığı ve erkeklerin yaklaşık %60'ında Üİ'nin tamamen düzeldiği kalan %25'inde ise iyileşme olduğusaptanmıştır.³⁰

Erkek askısının başarısızlığına yaklaşım zamanla gelişmektedir. Tekrarlayan erkek askı cerrahisinin, seçim kriterlerinin dikkatli bir şekilde yapıldığında birçok çalışmada başarılı olduğu kanıtlanmıştır. AÜS'inde yeniden implantasyonunun ilk kez implantasyon yapılan hastalardakine benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, askı cerrahisi sonrası kalıcı veya tekrarlayan stres Üİ'si olan hastalarda AÜS başarısı nedeniyle önerilmektedir.

Erkek askı cerrahisinde görülen bazı tutarlı olmayan sonuçlar, rezidüel rabdosfinkter fonksiyonundaki veya implantasyon tekniklerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Gelecekte, askı cerrahisi veya AÜS için hasta seçiminde rabdosfinkter fonksiyonunun nicel değerlendirmesi önemli olabilir. Askı implantasyon tekniğinde değişkenlikler vardır. Bulbar üretra boyunca askı yerleşiminin konumu, pelvik kemik anatomisi, cihaza uygulanan gerilim derecesi ve diğer ölçülemeyen etkiler dahil olmak üzere birçok faktör tekniklerin farklılığında rol oynamaktadır. Buna karşılık, AÜS bulbar üretrayı çok yüksek derecede tekrarlanabilirlik ve mekanik güvenilirlik ile koapte eder ve inkontinans derecesi veya cerrahin deneyimi ne olursa olsun tutarlı sonuçlar sağlar.

Kaynakça

1. Wu JM, Matthews CA, Vaughan CP, Markland AD. Urinary, fecal, and dual incontinence in older U.S. Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015; 63(5):947-53.
2. Foote J, Yun S, Leach GE. Postprostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. *The Urologic clinics of North America*. 1991; 18(2):229-41.
3. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European urology*. 2015; 68(2):216-25.
4. Kim PH, Pinheiro LC, Atoria CL, Eastham JA, Sandhu JS, Elkin EB. Trends in the use of incontinence procedures after radical prostatectomy: a population based analysis. *The Journal of urology*. 2013; 189(2):602-8.
5. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015; 68(4):692-704.
6. Cameron AP, Suskind AM, Neer C, Hussain H, Montgomery J, Latini JM, et al. Functional and anatomical differences between continent and incontinent men post radical prostatectomy on urodynamics and 3T MRI: a pilot study. *Neurourology and urodynamics*. 2015; 34(6):527-32.
7. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Medical care*. 1998; 36(7):1002-12.
8. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2000; 164(3 Pt 1):744-8.
9. Wingate JT, Erickson BA, Murphy G, Smith TG, 3rd, Breyer BN, Voelzke BB. Multicenter Analysis of Patient Reported Outcomes Following Artificial Urinary Sphincter Placement for Male Stress Urinary Incontinence. *The Journal of urology*. 2018; 199(3):785-90.
10. Lai HH, Hsu EI, Boone TB. Urodynamic testing in evaluation of postradical prostatectomy incontinence before artificial urinary sphincter implantation. *Urology*. 2009; 73(6):1264-9.
11. Comiter CV. Surgery Insight: surgical management of postprostatectomy incontinence--the artificial urinary sphincter and male sling. *Nature clinical practice Urology*. 2007; 4(11):615-24.
12. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. 2021;
13. Sandhu JS, Breyer B, Comiter C, Eastham JA, Gomez C, Kirages DJ, et al. Incontinence after Prostate Treatment: AUA/SUFU Guideline. *The Journal of urology*. 2019; 202(2):369-78.

14. Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, Cecconi F, Villari D, Marzocco M, et al. Pharmacologic treatment in postprostatectomy stress urinary incontinence. *European urology*. 2007; 51(6):1559-64.
15. Dalkin BL, Wessells H, Cui H. A national survey of urinary and health related quality of life outcomes in men with an artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence. *The Journal of urology*. 2003; 169(1):237-9.
16. Kowalik CG, DeLong JM, Mourtzin AP. The advance transobturator male sling for post-prostatectomy incontinence: subjective and objective outcomes with 3 years follow up. *Neurourology and urodynamics*. 2015; 34(3):251-4.
17. Groen LA, Spinoit AF, Hoebeke P, Van Laecke E, De Troyer B, Everaert K. The AdVance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. *Neurourology and urodynamics*. 2012; 31(8):1284-7.
18. Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg D. Outcomes of Male Sling Mesh Kit Placement in Patients with Neuropathic Stress Urinary Incontinence: A Single Institution Experience. *Urologia internationalis*. 2015; 95(4):406-10.
19. Rothschild J, Chang Kit L, Seltz L, Wang L, Kaufman M, Dmochowski R, et al. Difference between urethral circumference and artificial urinary sphincter cuff size, and its effect on postoperative incontinence. *The Journal of urology*. 2014; 191(1):138-42.
20. Brant WO, Erickson BA, Elliott SP, Powell C, Alsikafi N, McClung C, et al. Risk factors for erosion of artificial urinary sphincters: a multicenter prospective study. *Urology*. 2014; 84(4):934-8.
21. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. *The Journal of urology*. 1996; 156(6):1975-80.
22. Motley RC, Barrett DM. Artificial urinary sphincter cuff erosion. Experience with reimplantation in 38 patients. *Urology*. 1990; 35(3):215-8.
23. Raj GV, Peterson AC, Webster GD. Outcomes following erosions of the artificial urinary sphincter. *The Journal of urology*. 2006; 175(6):2186-90; discussion 90.
24. Frank I, Elliott DS, Barrett DM. Success of de novo reimplantation of the artificial genitourinary sphincter. *The Journal of urology*. 2000; 163(6):1702-3.
25. Zuckerman JM, Edwards B, Henderson K, Beydoun HA, McCammon KA. Extended outcomes in the treatment of male stress urinary incontinence with a transobturator sling. *Urology*. 2014; 83(4):939-45.
26. Ziegelmann MJ, Linder BJ, Rivera ME, Viers BR, Elliott DS. The impact of prior urethral sling on artificial urinary sphincter outcomes. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2016; 10(11-12):405-9.

27. Martinez EJ, Zuckerman JM, Henderson K, Edwards B, McCammon K. Evaluation of salvage male transobturator sling placement following recurrent stress urinary incontinence after failed transobturator sling. *Urology*. 2015; 85(2):478-82.
28. Raj GV, Peterson AC, Toh KL, Webster GD. Outcomes following revisions and secondary implantation of the artificial urinary sphincter. *The Journal of urology*. 2005; 173(4):1242-5.
29. Torrey R, Rajeshuni N, Ruel N, Muldrew S, Chan K. Radiation history affects continence outcomes after advance transobturator sling placement in patients with post-prostatectomy incontinence. *Urology*. 2013; 82(3):713-7.
30. Chen YC, Lin PH, Jou YY, Lin VC. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PloS one*. 2017; 12(5):e0130867.

Bölüm 24

Prostat Kanseri Prognoz

Fatih Sandıkçı, Osman Raif Karabacak

Giriş

Prostat kanseri (PK) Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen, dünyada ve Türkiye'de ise ikinci sırada yer alan bir kanserdir¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve tüm dünyada erkekler arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Prostat kanserli birçok erkek, yavaş büyüyen bir tümöre sahiptir. Küratif tedavi olmaksızın, yavaş bir seyirde ilerler. PK, özellikle agresif bir kanser türü değildir. Ancak, kemiklere ve lenf düğümlerine metastaz yapma eğilimindedir². Prostat kanseri gelişiminde, diyet ve genetik açıdan birçok faktör rol oynamaktadır. Bölgesel insidans oranlarındaki farklılıklar; genetik ve çevresel faktörler, özellikle batı diyeti farklılıkları gibi durumlarla kısmen açıklanabilir. Küratif tedavi için, cerrahi ve radyoterapi seçenekleri mevcuttur. Hastalığın ileri evrelerinde, hormonoterapi ve kemoterapi seçenekleri hatta hormon ile radyasyon tedavisinin kombine edildiği tedavi formlarında kullanılabilir. Bilimsel gelişmelere paralel olarak, prostat kanserinin tanı ve takibinde birçok belirteç kullanılmaktadır³.

Prostat spesifik antijen (PSA); 1994 yılında FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanan ve Dijital Rektal Muayene (DRM) ile birlikte, PK tanı ve takibi için kullanılan en yaygın belirteçtir. Genellikle, 4 ng/ml'den yüksek kan PSA seviyeleri, PK açısından bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Son yapılan çalışmalarda, tüm PSA değerlerinde de PK tespit edilebileceği gösterilmiştir. PK için bir PSA eşığı belirtmek mümkün değildir. Bununla birlikte, çalışmalar serbest PSA düzeylerinin iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) için daha doğru bir belirteç olduğu, ayrıca 1-antikimotripsin-PSA kompleksi düzeylerinin ise prostat kanserini daha doğru bir şekilde öngördüğünü göstermiştir³. PSA düzeyleri; prostatit, idrar yolu enfeksiyonu ve BPH gibi çeşitli durumların etkisiyle yükselir. Yanıltıcı şekilde, testosteron düzeylerini azaltan anti-BPH amaçlı ilaçlar, PSA düzeylerini de azaltmaktadır. Bu çelişkili durumlar nedeniyle, PSA düzeyleriyle PK arasındaki ilişki konusunda daha doğru tespitler yapmak amacıyla serbet PSA/total PSA, yaşa göre PSA, PSA hızı, PSADT (PSA ikiye katlanma zamanı), pro-PSA ve PSA dansitesi gibi farklı PSA hesaplamaları kullanılmıştır. pro-PSA, prostat kanseri ile daha güçlü şekilde ilişkili birkaç inaktif PSA öncüsünü belirtmektedir³.

PSA kullanımının yaygın olarak benimsenmesi sonucu, düşük riskli kanserlerin teşhisinde belirgin artış görülmüştür⁴. Böylece, klinik önemsiz PK tanısında artış, PK'e özgü ölüm oranlarında düşüş ile birlikte aşırı tanı ve aşırı tedavi (Overdiagnosis-Overtreatment) durumu gündeme gelmiştir. Yüksek insidansa rağmen, mortal PK hastalarını belirlemek için çeşitli belirteçlerin, faktörlerin geliştirilmesi konusunda çalışmalar hızlanmıştır. PK hastalarının risk sınıflandırmasını yapmak, progresyon ve tedavi ihtiyacını belirlemek açısından klinik faktörler kullanılmaktadır. Bu klinik faktörlerle birlikte kullanılabilecek tümörde ve kanda bulunan prostat kanserinin moleküler belirteçlerinin tanımlanması, prognozu iyileştirmek açısından önemlidir. Ancak, prostat kanserindeki intratümöral genomik ve biyolojik heterojenite dikkate alındığında, moleküler prognostik belirteçlerin araştırılması zorlayıcıdır⁵.

Prostat kanseri teşhisi ve takibi için güvenilir bir belirteç yoktur³. Bu durum; spesifik, duyarlı ve uygun maliyetli biyolojik belirteçlere olan ihtiyacı arttırmaktadır³.

Prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılan çeşitli klinik ve patolojik faktörler hastalığın prognozunu tahmini açısından araştırılmıştır. Tanı sırasında yüksek PSA seviyesi, daha ileri klinik ve patolojik tümör evresi, daha yüksek Gleason skoru ve pozitif tümör marjini, lokalize tümörlerle ilgili prognostik faktörler arasındadır⁶.

Prostat Kanseri İçin Risk Kategorileri ve Nomogramlar

Klinik ve patolojik faktörlerin kombinasyonu, prostat kanseri prognozu açısından daha güçlü veriler sağlar. İki özelliğin öngörü gücünün, tek faktörün öngörü gücünden daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Risk sınıflandırması ile tedavi sonrası PK'nin prognoz tahmininde bilgi elde edilir. D'Amico ve ark. Klinik evre, biyopsi Gleason derecesi ve PSA'nın preop seviyesine dayanan bir risk sınıflandırması yapmışlardır⁷.

Düşük, orta ve yüksek riskli olarak progresyon kategorilerine ayrılan hastaların tedavileri de risk seviyelerine göre planlanmaktadır. Bu risk sınıflandırmasıyla, radikal prostatektomi sonrası nüksün doğru tahmininin sağlandığı gösterilmiştir.

Tanı anında PK'nın klinik önemini doğru bir şekilde değerlendirmek ve kesin tedaviden sonra hastalığın tekrarlama riskini tahmin etmek zordur. Tümör evresini ve agresifliğini daha iyi tahmin etmek amacıyla, verileri bir araya getiren farklı risk hesaplayıcıları ve nomogramlar geliştirilmiştir. Bu nomogramların örneklerine aşağıdaki adreslerden ulaşabilirsiniz.

<https://www.mskcc.org/nomograms/prostat>

<https://www.hopkinsmedicine.org/brady-urology-institute/specialties/conditions-and-treats/postate-cancer/fighting-prostate-cancer/partin-table.htm>

Prognozu Etkileyen Klinik Faktörler ve Biyobelirteçler:

Gleason Skoru:Prostat kanseri prognozunun en güçlü klinik belirleyicisidir. Patologlar tarafından toplam olarak 2-10 aralığında puan verilerek oluşturulmuştur. Orjinal derecelendirmede, histolojik tümör yapısına dayalı 5 Gleason derecesi belirlenmiştir. 2014 yılında yapılan ISUP toplantısı ile modifiye edilerek Gleason 1 ve 2 dereceleri çıkarılmıştır⁸. Gleason derecesinde, ilk derece en yaygın paternin derecesi, ikinci derece ise en yaygın ikinci paternin derecesidir. Eğer sadece tek patern varsa, o zaman gleason derecesi hakim paternin derecesinin iki kez kodlanmasıyla belirtilir. Örnek 3 gleason derecesi varsa, en yaygın derece ve en yüksek derece dikkate alınarak skor oluşturulur. Gleason derecesine intraduktal karsinom dereceside dahil edilir⁹. Gleason derece 7 veya daha yüksek tümörleri olan erkeklerde; ekstraprostatik yayılma riski, ilk tedaviden sonra nüks riski ve hastalığın mortalite riski daha yüksektir. Ancak, iyi differansiye Gleason derece 6 hastalığı olan erkekler, kansere özgü ölüm açısından çok düşük risk altındadırlar. Bazı çalışmalar, Gleason 7 tümörleri arasında baskın paternin Gleason 4 veya 3 olmasına göre prognozun farklılaştığını bildirmişlerdir. Örneğin, popülasyona dayalı bir radikal prostatektomi serisinde, patolojik

olarak Gleason 4+3 tümörleri olan erkekler, Gleason 3+4 tümörleri olan erkeklere kıyasla 3 kat daha fazla oranda prostat kanserine özgü ölüm riskine sahip oldukları bildirilmiştir⁶.

PSA:

PSA, prostatın epitel hücrelerinden salgılanan ve androjene duyarlı bir gen tarafından kodlanan kallikrein benzeri bir serin proteazdır¹⁰. PSA proteolitik özelliğiyle insan sperminin sıvılaştırılmasını sağlar. PSA tanı için bir belirteç olarak kullanılmakla birlikte, güncel durumda PSA değerlerinin PK için göreceli risk derecesini gösterdiği kabul edilmektedir. Yüksek total PSA değerleri, ilerlemiş hastalık ve kötü klinik sonuçla ilişkilidir. Bu nedenle, prognostik bir araç olarak kullanılması faydalıdır. PSA, rutin olarak prostat kanserinin tanısı ve prognozu için kullanılan tek biyobelirteçtir.

PSA'nın tümör derecesi ile ilişkisi belirsizdir. Kanser nedeniyle prostat epitel hücrelerini çevreleyen bazal membranın ve genel prostat dokusunun yapısının bozulmasıyla serumda PSA konsantrasyonu artar. Artan Gleason derecesi toplamı ile doku PSA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir¹¹. PSA düzeyleri kanser için spesifik değildir. PSA kansere değil dokuya özgüdür. Bu nedenle, benign prostat hiperplazisi, prostatit, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda da yükselebilir. PK'nın tespiti için belirlenmiş bir eşik değeri yoktur. Daha yüksek PSA seviyelerinde, PK olma olasılığının da yüksek olduğu görülmektedir. Düşük PSA düzeylerinde de PK olabileceği bilinmelidir. Düşük PSA seviyelerinde, sistematik biyopsilerde ISUP $\geq$ derece 2 PK olabilme oranları tabloda izlenmektedir¹².

PSA seviyesi (ng/mL)	PK riski (%)	ISUP grade $\geq$ 2 PK riski (%)
0.0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

Serbest PSA (fPSA) ve serbest PSA yüzdesi:

Serum PSA serbest PSA (fPSA) ve kompleks PSA (α 1-antikimotripsin, α 1-antitripsin, α 2 makroglobulin gibi proteaz inhibitörüne bağlı) olmak üzere iki kategoride sınıflandırılan birkaç moleküler formda bulunmaktadır. fPSA total PSA (tPSA)'nın %5-45'ini oluşturur. fPSA'nın tPSA'ya oranı olan % (yüzde) fPSA normal DRM ve 4 ile 10 ng/mL değer arasında PSA seviyelerine sahip erkeklerde total PSA testine ek olarak kullanımı onaylanmıştır¹⁰. Bu oranın %15 den küçük olması, PK saptama olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir. İlk kez prostat biyopsisi yapılan ve PSA değerleri 4.0 ile 10.0 ng/mL arasında olan 2310 Çinli erkeği kapsayan yakın tarihli bir çalışmada; f/t PSA oranının, herhangi bir PK ve yüksek dereceli PK için tanısal doğruluğu orta derecede iyileştirdiği gösterilmiştir¹³. Biyopsi ile PSA 4-10 ng/mL olan erkeklerde prostat kanseri, f/t PSA $<$ 0.10 olan erkeklerin %56'sında saptanırken, f/t PSA $>$ 0.25 ng/mL olan erkeklerin sadece %8'inde PK saptanmıştır¹⁴. %fPSA'nın biyopside prostat kanseri bulma riski ile ters orantılı olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda da, Gleason skoru ≥ 7 , metastazlar, pozitif cerrahi sınırlar gibi agresif hastalıkta, % fPSA'nın anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmektedir¹⁰. Finne ve ark. prostat kanserinin geç evresinin göstergesi olarak serbest PSA'nın kullanımını önerdiler¹⁵. Catalona ve ark. %25'lik bir %fPSA eşik değeri kullanmanın, prostat kanserini %95 duyarlılıkla tespit edebildiğini ve gereksiz biyopsilerin %20'sini önleyebildiğini bildirmişlerdir¹⁴.

PSA dansitesi:

PSAdansitesi (PSAD), gereksiz biyopsilerden kaçınmak için TRUS'ta ölçülen toplam prostat hacmi ile bölünen tPSA olarak hesaplanır. PSAD ne kadar yüksekse, PK'nın klinik olarak anlamlı olma olasılığı o kadar yüksektir¹⁶. Özellikle, küçük prostat volümlerinde 0.15 ng/mL/cc'lik bir PSAD cut-off olarak dikkate alınmaktadır. Birkaç çalışma, PSAD'nin 0,1-0,15 ng/mL/cc aralığının üzerinde kanseri öngördüğüne dikkati çekmiştir. PSAD'si 0.09 ng/mL/cc'nin altında olan hastalara klinik olarak anlamlı PK tanısı konması olası bulunmamıştır¹⁷.

PSA hızı (PSAV) ve PSA ikiye katlama süresi (PSADT):

PSA hızı (PSAV), serum PSA'sında yıllık mutlak artış (ng/mL/yıl) hızıdır. PSA iki katına çıkma süresi (PSADT) ise, zaman içinde serum PSA'sının iki katına çıkma süresidir. PSA hızı, PSA'nın başlangıç değerini nihai değerden çıkararak ve zamana bölerek kolayca hesaplanabilir¹². Spesifik olarak, yılda 0.75 ng/mL'den büyük bir PSAV, BPH'den ziyade PK ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalar, PSAV'nin PK agresifliği üzerindeki etkilerini araştırmışlar. D'Amico ve ark.'nın, radikal prostatektomi geçiren 1095 erkeği değerlendirmeleri sonucu; PSAV'nin yılda 2 ng/mL'den fazla oluşu ve PSADT'nin daha kısa olması, daha kısa hastalısız sağkalım, daha yüksek Gleason skoru ve ileri evre patoloji ile ilişkili olarak gösterilmiştir¹⁸. Tanı öncesi PSA artış oranının, radikal prostatektomi sonrası hastalığın geri dönüşünün bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. PSADT; metastatik olmayan kastre rezistans prostat kanserinde (nmKRPK) metastazsız sağkalım ve total sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. PSADT, yoğunlaştırılmış tedaviden fayda görebilecek yüksek riskli nmKRPK'li hastaları tanımlar (PSADT eşiği < 10 ay)¹⁹.

Serum PSA düzeyi normal olan hastalarda PSAV yararlı olabilir; ancak, serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalardan biyopsi alınması gerekip gerekmediğine karar vermede daha az faydalıdır. Çalışmalar sonucu; PSAV'nin belirli bir eşik değerini kaç kez aştığını sayarak "PSAV risk sayımı" tanımlandı; PSAV risk sayımı ile gereksiz prostat biyopsileri ve düşük riskli prostat kanseri tanıları azaltılabilir.²⁰

Güncel Prostat Kanseri Belirteçleri:

Genel tespit tekniklerindeki hızlı gelişmeler çok sayıda yeni biyobelirteç tanımlamayı mümkün kılmıştır. Proteinler, hücrelerin gerçek fonksiyonel molekülleri olduğundan, araştırmalar da bu protein belirteçlerinin tanımına doğru kaymıştır. Bu prostat kanser biyobelirteçleri arasında gelecek vaad edenleri; prostata özgü membran antijeni (PSMA), prostat kök hücre antijeni (PSCA), erken prostat kanseri antijeni (EPKA), zeste homolog gen 2 enhancer (EZH2) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA)'dür³.

PSMA, 1987 yılında, prostat kanseri hastalarında, prostatın epitel hücrelerinde önemli ölçüde aşırı eksprese edildiği belirlenen, tip II integral membran glikoproteinidir. PSMA prostat adenokarsinomunu sırasıyla %65,9 ve %94.5 duyarlılık ve özgüllükte ayırtedebilir³. Aşırı eksprese edilmesi, monoklonal antikor tedavisinde hedef olarak düşünülmüş ve incelenmiştir. Prostat kanserinin nüksünü belirlemek için görüntülenmesinde kullanılmaktadır. PSMA, prostat kanserinin hem görüntülenmesinde hem de tedavisinde kullanılan akıllı bir moleküldür. Galyum 68 radyoaktif element ile işaretlenerek, intravenöz yoldan hastaya uygulanır ve sonrasında Pozitron Emisyon Tomografisiyle (PET/CT) görüntülenmesi sağlanır.

PSCA, hücre yüzeyinde eksprese edilen prostata özgü bir glikosil fosfatidilinositol bağlantılı glikoproteindir. Artan PSCA seviyeleri ile prostat kanseri varlığı, evresi, ilerlemesi ve metastazları arasında bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Protein ürünü, tümör hücresi yüzeyinde yer aldığından, monoklonal antikorlar için bir hedef görevi görebilir. Bu nedenle umut verici bir biyobelirteçtir²¹.

EPKA, prostat kanseri ile ilişkili, nükleer yapısal bir proteindir. Yapılan çalışmalarda, EPKA enzimine bağlı immunosorbent kullanılan bir kan testiyle, prostat kanseri için %92 duyarlılık ve %94 özgüllük tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla, oldukça yararlı bir biyobelirteç olarak gelecek için umut vericidir²².

EZH2 gen susturucu görevinde, policombe protein grubuna ait bir proteindir. EZH2 aşırı eksprese edildiğinde, histon metilasyonunun artışına neden olur. Bu durum, tümör baskılayıcı genler üzerinde susturucu etki sağlar. Lokalize prostat kanserine kıyasla, metastatik prostat kanserinde EZH2 ekspresyonunun fazla olduğu izlenmiştir. Metastaz riski olan hastaların belirlenmesinde yararlı bir test olarak değerlendirilmektedir²³.

uPA ve uPA reseptörü (Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü ve Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü reseptörü) tümör gelişiminin farklı aşamalarında bulunmaktadır. Dolaşımdaki seviyelerinin artması, prostat kanserinin evresiyle ve kemik metastazıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, uPA radikal prostatektomi sonrası rekürrensini güçlü bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır²⁴.

Transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), insanlarda androjenle düzenlenen, TMPRSS2 geni tarafından kodlanan bir enzimdir. Transkripsiyon faktörleriyle ilişkili gen (ERG) ile füzyonu sonrası, ERG'nin aşırı ekspresyonuna neden olur. TMPRSS2-ERG füzyon geni, insan prostat kanserinde (%50) sıklıkla bulunurken, BPH'da ya da normal prostat dokusunda saptanmaz. ERG'nin aşırı ekspresyonu, androjen reseptör sinyalinin bozulmasına neden olur. Androjen bağımsızlığı sonucu prostat kanserinin progresyonunu kolaylaştırdığı belirtilmiştir. TMPRSS2-ERG transkriptleri, %93 duyarlılık ile PCR aracılığıyla idrardan da tespit edilebilir³.

Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1), normal dokuda ve malign prostat dokusunda da bulunan önemli bir düzenleyicidir. Bir çok işleve sahip bu sitokinin artışı; hücre döngüsünün bozulmasına, angiogenезin uyarılmasına, proteazların ve hücre dışı matriksin artışına neden olur¹⁰. Sitokinin yüksek düzeyleri artmış tümör derecesiyle, tümör evresiyle, biyokimyasal nüks, seminal vezikül invazyonu ve metastatik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur²⁵.

Alfa-metilasil-CoA Rasemaz (AMACR), dallı zincirli yağ asitlerinin ve safra asidi ara ürünlerinin oksidasyonunda rol oynayan bir enzimdir. AMACR, prostat dokusunda üretilir; ancak, AMACR geninin prostat kanserinde aşırı eksprese olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir²⁶. Serum AMACR oto antikorlarının ölçümünün hassas ve spesifik tanı testleri olduğu bulunmuştur. Prognostik açıdan da önemli bir proteindir. Prostat kanserinde artan biyokimyasal nüks ve olumsuz prognoz ile ilişkilendirilmiştir²⁷. Serum ve idrardaki AMACR mRNA, reverse transkripsiyon PCR analizi ile tespit edilebilir.

Kromogranin A,prostatta bulunan nöroendokrin hücreler tarafından üretilir, nöroendokrin salgı proteinlerinin granin ailesinin bir üyesidir. Nöroendokrin farklılaşmanın bir belirtici olarak kabul edilir. Prostat kanserinin tümör evresi ve derecesiyle ilişkilidir. Androjenden bağımsız olarak, hastalığı tespit edebilir²⁸. Hastalığın ileri evrelerinde serumda yüksek kromogranin A seviyeleri ölçülür. Endokrin tedavisi sonrası androjenden bağımsız olarak prostat kanserinde kötü prognozun tahmin edilmesinde faydalıdır²⁹. PSA ile birlikte kromogranin A'nın PK için kötü prognozu etkili şekilde tahmin edebileceği ve gelecekte prognoz ve tedavi belirtici olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir.

İnterlökin-6 (IL-6) ve diğer interlökin, glikoprotein yapıda, bağışıklık sistemi, hematopoez, hücre büyüme ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynar. Prostatta,vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ekspresyonu ve nöroendokrin farklılaşmayı düzenler. Prostat kanserindeki parakrin ve otokrin büyümede de IL-6 sorumludur. Artmış IL-6 seviyeleri; daha yüksek Gleason skoru, ileri evre prostat kanseri, artmış metastaz oranı gibi agresif hastalık ile ilişkili olarak bulunmuştur³⁰. Nomogramlarda TGF- β ve IL-6 reseptörleri de dikkate alındığında, bu durumun biyokimyasal nüks tahminini arttırdığı dikkati çekmektedir¹. Androjenden bağımsız prostat kanseri hücrelerinde hücre büyümesini uyardığı; ancak, androjene bağımlı prostat kanseri hücrelerinde inhibe ettiği gösterilmiştir. Son çalışmalarda, lenf nodu metastazlarını doğru tahmin etme olasılığını arttırmak için TGF-1 ve IL-6'nın kombine kullanımı düşünceleri araştırılmaktadır³¹.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)/insülin büyüme faktörleri ailesi dokuların, hücrelerin gelişiminde ve metabolizmanın genel işlevinde önemli görevleri olan faktörlerdir. Bozulan düzenleri, hücreleri ciddi boyutta çoğalmaya iter ve hücre döngüsünün bozulmasına neden olur. Yüksek IGF-1 ve IGF-1R seviyeleri birçok kanser ve metastatik durumla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, belirteçler sadece prostat kanserine özgü değildir. Ancak,IGF-1 ve IGF-1R'nın prostat kanserinin ileri evreleri ve prostat kanseri metastazları için biyobelirteçler olarak kullanılabileceği fikrini destekleyen veriler mevcuttur³.

Genomik testler ile oluşturulan biyobelirteçler,Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, PORTOS and ProMark® gibi doku tabanlı umut vaad eden biyobelirteçler geliştirilmiştir.

Genomik sınıflandırıcı (GC-genomic classifier) agresif prostat kanseriyle ilişkilidir. Decipher (Deşifre) testi ile değerlendirilmektedir. Bu test, radikal prostatektomi sonrasında agresif prostat kanseri ve metastaz riski ile ilişkili 22 farklı RNA biyobelirteçin ekspresyonunu değerlendirir. GC ile hücre döngüsü, göçü, tümör hücre hareketliliği, immun sistem modülasyonu, adrojen sinyali gibi biyolojik süreçler gösterilmektedir^{32,33}.

Hücre döngüsü progresyonu (CCP) geninin değerlendirildiği Polaris testi ile, prostat kanserinin agresifliği değerlendirilebilir. Çalışmalarda, CCP skoru ile klinik değişkenler birleştirildiğinde, prostatektomi sonrası nüks ve progresyon olasılığının güçlü prediktörünün oluşturulduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, uygun tedavi belirlenmesinde CCP skorunun temel bir rolü olabileceği düşünülmektedir³⁴.

Oncotype DX; prostat kanseri agresifliğini, klinik nüks ve prostat kanseri ölümü ile ilişkili 17 genin ekspresyon seviyesini analiz eden bir test türüdür. Testin sonucu 0-100 arasında değişen, Genomik Prostat Skoru (GPS) ile belirtilir. Yapılan güncel çalışmalarda, GPS'nin risk sınıflamasını değiştirebileceği ve prostat kanserinin yüksek evresini tahmin edebileceği gösterilmiştir³⁵.

Biyopsi kararı öncesinde kullanılan güncel biyobelirteçler; 4K-score, Prostat Health Index (PHI), Select MDX, ExoDX prostate intelliscore, MyProstateScore (MPS).

4K-score: PSA, fPSA, intakt PSA ve human kallikrein 2 (hK2) olmak üzere dört kallikrein proteininin serum düzeylerini DRM bulguları, hastanın yaşı ve önceki biyopsi öyküsüyle birleştiren sertifikalı bir testtir. Algoritma PK için Avrupa Randomize Tarama Çalışması (ESRPC) çalışmaları ve Kanser ve Tedavi için Prostat Testi (ProtecT) çalışmasından elde edilen verilere dayalı olarak geliştirilmiştir. 4K-score, bir hastanın biyopside Gleason 7 olarak tanımlanan, klinik olarak anlamlı PK'ya sahip olma olasılığını sağlar³⁶. Öncesinde negatif biyopsiye sahip 925 erkekte oluşan kohort çalışmasında, 4K score testinin PK için PSA ve DRM'den daha yüksek bir ayırt edici doğruluğa sahip olduğu bulunmuştur (AUC:0,58'e kıyasla 0,68, $p<0,001$). Yüksek dereceli PK (Gleason 7) tespiti artmıştır (AUC:0,76'ya kıyasla 0,87, $p:0,003$)³⁷. Testin amacı, PSA testi sonucu gereksiz prostat biyopsilerinin sayısını azaltmaktır.

Prostate Health Index (PHI): [-2]proPSA (p2PSA), serbest PSA (fPSA) ve total PSA (tPSA) dahil olmak üzere, biyopside PK olasılığını tahmin eden birleşik bir skor oluşturmak için kandaki üç PSA izoformunu birleştiren FDA onaylı bir testtir. ABD'de ticari olarak mevcut PK biyobelirteçlerinin en ucuzudur. Oda sıcaklığında kan alındıktan sonra [-2]proPSA önemli ölçüde arttığından, numuneler toplandıktan sonra 1-3 saat içinde santrifüjlenmelidir. Loeb ve ark. PHI'nin Gleason 7 PK'ı tahmin etmek için üç ayrı PSA izoformunun her birinden daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir (AUC PHI 0.70, fPSA 0.65, [-2]proPSA 0.55, PSA 0.55). PHI için 28.6 cut-off değeri dikkate alındığında, hastaların %30 oranında gereksiz biyopsiden kurtarılabildiği belirtilmiştir³⁸. Birkaç prospektif çok merkezli çalışmada, 2-10 ng/mL arasında PSA'sı olan erkeklerde hem PHI hem de 4K-score testiyle klinik olarak anlamlı PK saptama olasılığının f/t PSA ile PK saptanma olasılığından daha yüksek olduğu gösterilmiştir³⁹.

IsoPSA: PSA izoformlarının konsantrasyonuna odaklanan 4K-score ve PHI'nin aksine, IsoPSA PSA'nın yapısına odaklanan yeni bir teknolojiye sahip bir testtir. Su bazlı, iki fazlı bir solüsyon kullanarak, PSA'nın izoformlarını ayırır ve PSA'daki yapısal değişiklikleri değerlendirir. IsoPSA, aynı proteinin farklı yapısal varyantlarının biyoloji temelli fizikokimyasal bölünmesini, standart immünolojik testler ile birleştiren ilk prostat kanseri tanı testidir. IsoPSA, malignitenin düzensiz hücrel metabolizmasıyla ilgili PSA'daki değişiklikleri ölçmesi bakımından benzersizdir. Kandaki PSA dağılımını sorgular ve böylece kanser riskini mevcut konsantrasyon bazlı PSA testlerinden daha doğru bir şekilde değerlendirir⁴⁰. Seksen üç hastaya isoPSA ve RP uygulanan çalışmada, yükselmiş IsoPSA, biyopsi sırasında klinik olarak anlamlı prostatı tespit edebilen bir tanı aracı olarak belirtilmiştir⁴¹.

Select MDX: Biyopside herhangi bir PK ve Gleason 7 PK olasılığını tahmin etmek için klinik parametreleri DLX1 ve HOXC6'nın mRNA ekspresyon seviyeleri ile birleştirir. Sertifikalı bir laboratuvar da DRE sonrası idrar üzerinde yapılan FDA onaylı olmayan bir testtir. Hendriks ve ark. yaptıkları çalışmada, daha önce biyopsi almamış erkekleri için bir

risk sınıflandırma aracı olarak Select MDx testi gereksiz biyopsileri %38 oranında önler, düşük dereceli PK tespiti enaza indirir ve yalnızca %10 oranında yüksek dereceli PK'ı tespit edemez. Select MDX kullanımını mpMRG kullanımı ile kıyasladığımızda, mpMRG kullanmak tüm hastalar için en yüksek net fayda sağlamaktadır. mpMRG ile hastaların %49'unda biyopsi önlenir ve sadece %4,9 hastada yüksek riskli PK'ı gözden kaçır⁴².

ExoDX prostate intelligiscor: PCA3 ve ERG'nin üriner eksozomal mRNA'sını ölçer. 0-100 arası bir ölçekte rapor edilir. Test, sertifikalı bir laboratuvarla gerçekleştirilir, FDA onaylı değildir. Çok merkezli bir çalışmada, Gleason 7 PK ile iyi huylu hastalık arasındaki ayrımı iyileştirdi.

MyProstateScore (MPS): Önceden Mi-Prostat Skoru (MiPS) olarak anılan My Prostate Score (MPS), FDA tarafından onaylanmamış bir testtir. 0 ile 100 arasında bir puan sağlamak için idrar PCA3 ve TMPRSS2:ERG füzyon gen ekspresyonunu PSA ile birleştirir. Üriner gen ekspresyonu tahlili, bir DRE sonrası idrar numunesi gerektirir. Skorlar arttıkça Gleason 7 PK'ı tespit etme olasılığı artar. Bu hastalar skorlara göre; düşük, orta veya yüksek riskli olarak gruplandırılırlar⁴³.

Stockholm3 testi: Çeşitli klinik değişkenlere (yaş, birinci derece akrabada PK öyküsü ve önceki biyopsi öyküsü) ve kan biyobelirteçlerine (toplam PSA, serbest PSA, serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranı, insan kallikrein 2, makrofaj inhibitör sitokin-1 ve mikroseminoprotein-β [MSMB]) dayanan bir tahmin modelidir. MRG kombinasyonuyla birlikte kullanıldığında, klinik olarak önemsiz kanserlerin yüzdesini azalttığı gösterilmiştir¹².

Tekrar Biyopsinin Değerlendirilmesi İçin Biyobelirteçler: PCA3, ConfirmMDX

2500 erkeğin dahil edildiği, bir seri biyopsi çalışmasında, ilk biyopside kanserlerin yaklaşık %25'inin gözden kaçırıldığı raporlanmıştır. İkinci, üçüncü ve dördüncü biyopsilerde sırasıyla %17, %14 ve %11'lik saptama oranları olduğu da belirtilmiştir³⁶. Gereksiz tekrar biyopsileri azaltmak için moleküler testlerin uygulanması, maliyet tasarrufu sağlayabilir.

PCA3: Prostat kanseri antijen 3 (PCA3) geni, kanserli dokularda iyi huylu dokulara göre 60-100 kat daha fazla ekspresyonu olan bir mRNA'dır. PCA3 testi FDA onaylıdır ve üç kez uygulanan prostat masajından sonra elde edilen idrar tortularında saptanabilen biyobelirteçdir⁴⁴. PK'lı erkeklerde, aşırı eksprese edilen PCA gen 3 (PCA3) mRNA'sı, daha önce biyopsileri negatif olan ve PSA seviyeleri sürekli olarak >4 ng/mL olan erkekler için biyopsi kararlarını yönlendirmek amaçlı değerlendirilmiştir⁴⁵. Şu ana kadar bu test, bu endikasyon ile kullanılmaktadır; ancak, bu amaç için klinik etkinliği belirsizdir⁴⁶. PCA3 puanı, PK hacmi ile artar; bunun ISUP derecesini bağımsız olarak tahmin edip etmediği konusunda çelişkili veriler vardır⁴⁷. Farklı eşik değerleri dikkate alınsada genellikle, 35'li eşik seviyeleri rapor edilir. 3073 Erkekten oluşan geniş bir çalışmada, Chevli ve ark. PCA3'ün PK için risk altındaki hastaları belirlemede yararlı bir araç olduğunu göstermişlerdir⁴⁸.

Confirm MDX: Confirm MDX testi, iyi huylu prostat dokusundaki üç genin (Metillenmiş APC, RASSF1 ve GSTP1) promotör bölgelerinin metilasyon seviyesini; yani, PK da bu promotör bölgelerin hipermetilasyonunu ölçen doku bazlı bir testtir. PK için GSTP1 hipermetilasyonunun özgüllüğü kanser vakalarının %82'sinde tespit edilmiştir. APC ve RASSF1A'nın güçlü alan etkisi ile birleştiğinde, Confirm MDX testinin temelini oluşturur. Çok merkezli bir çalışma, her üç bölgede metilasyon olmadığında %88'lik bir negatif tahmin değeri (NPV) bulmuştur. Bu sonuç, bu hasta grubunda tekrar biyopsiden

kaçınılabileceği anlamına gelir⁴⁹. MATLOC çalışmasında (n=483 erkek), ConfirmMDx vakaların %68'ini (duyarlılık) tespit ederken, erkeklerin %64'ünde iyi huylu prostat dokusu (özgüllük) doğrulanmıştır ve NPV'si %90 olarak bulunmuştur³⁶.

Kılavuzların biyobelirteçler konusunda farklı görüşleri mevcuttur. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) kılavuzu, henüz serum PSA ile birlikte birinci basamak tarama testleri olmasa da, yüksek dereceli kanser olasılığının PHI, SelectMDx, 4 K skoru ve ExoDX prostat testleri kullanılarak daha fazla tanımlanabileceğini belirtmektedir. PHI, 4KScore, ConfirmMDx ve PCA3, daha önce negatif prostat biyopsisi geçirmiş kişilerde biyopsi özgüllüğünü iyileştirme seçenekleri olarak da listelenmiştir. MRG ile optimal kombinasyonda nasıl uygulanabileceği kılavuzda henüz belirtilmemektedir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) spesifik testlerden bahsetmez; ancak, biyopsi kararlarını bildirmek için idrar ve serum biyobelirteçlerinin uygulanabilirliği hakkında benzer bir açıklama sağlar. Son olarak, Avrupa Üroloji Derneği (EAU), biyobelirteçlerin etkinliğini doğrulamak için daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu ve şu anda verilerin bu belirteçleri rutin tarama programlarına uygulamak için çok sınırlı olduğunu belirtmişlerdir. EAU kılavuzlarında MPS ve ExoDX'i araştırma amaçlı olarak kabul ederken; 2 ile 10 ng/dl arasında PSA'ya ve normal bir DRM'ye sahip bireylerde, PCA3, SelectMDx, 4 K-score, PHI ve Confirm MDX'in tümünü biyopsi kararını yönlendirmek için zayıf kanıtlara sahip seçenekler olarak listelenmiştir³⁶.

Prostat Kanserinde Definitif Lokal Tedavi Sonrası Takip

Prostat kanserinin lokal tedavisi sonrası; hastalar, tedavinin onkolojik sonuçlarını, tedaviye hastaların uyumunu, ileri tedavi gerekliliği ve başlangıç zamanının belirlenmesi açısından takip edilmelidir. Verilen tedavinin erken ve geç dönem onkolojik sonuçları, tedavinin yan etkilerinin değerlendirilmesi ve takibi, hastalar için önemlidir.

Lokal tedavi sonrası takip:

Lokal tedavi, radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi (RT) seçenekleriyle gerçekleştirilebilir. Lokal tedavi seçeneklerine, neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavi, brakiterapi gibi seçeneklerde dahildir. PSA yükselmesi, hastalığın rekürrensi açısından bir işaret olarak kabul edilmektedir¹².

Tedavi sonrasında ilk ziyaret, yaklaşık 2 hafta sonra patoloji sonucunun öğrenilmesi için gerçekleştirilmektedir. Hastalardan durumla alakalı öykü alma, hastalığın ilerlemesine ait bir belirti var mı, incelenmelidir. Ayrıca, tedavinin komplikasyonlarının incelenmesi ve hastaların mevcut halleriyle psikolojik olarak nasıl başa çıkacakları konusunda destek olunması ilk ziyaret sırasında yapılacaktır⁵⁰.

PSA ölçümü, lokal tedavi sonrası takibin temel taşı ve gerekliliğidir. Tüm PSA artışları aynı klinik etkiye sahip değildir. RP sonrasında, metastazları en iyi tahmin eden eşik PSA değeri, PSA > 0.4 ng/mL olarak belirlenmiştir. Ayrıca ultra hassas PSA ölçümlerinde daha düşük değer artışları da endişe verici olmaktadır¹².

EAU kılavuzları RT'den sonra tedavi başarısızlığını en düşük serum PSA konsantrasyonuna bakılmaksızın PSA nadir değerinden > 2 ng/mL daha yüksek herhangi bir PSA artışı" olarak tanımlamaktadır¹¹.

Aktif izlem planlanan hastaların takibinde, "DETECTIVE" konsensusuna göre, seri DRM yapılması (en az yılda bir kez), PSA takibi (her 6 ayda bir, en az bir kez) ve tekrarlanan biyopsiler uygulanmalıdır. Oluşacak PSA progresyonu veya tek başına PSA kinetiğindeki değişiklik sonrasında, yapılan biyopside histolojik bir değişiklik olması durumunda, hastanın tekrar değerlendirilmesi, evresinin ve tedavi planının değişmesi gerektiği EAU kılavuzunda belirtilmektedir⁵¹.

RP sonrası PSA düzeyi tespit edilemez seviyede olmalıdır. RP sonrasında PSA düzeyinin 0,2 ng/mL üzerine çıkması durumunda biyokimyasal nüks açısından ileri tetkik yapmak gereklidir. 0,2 ng/mL'nin altındaki PSA seviyeleri nüks açısından uyarıcıdır ve erken müdahale yapılacak hasta grubunu belirlemeye yardımcıdır. Başarılı sonuçlanmış bir RP sonrasında PSA düzeyi 6-8 hafta sonraki kontrollerde saptanamaz düzeyde beklenir. Genellikle, takip prosedürü 3 yıla kadar her 6 ayda bir PSA kontrolü şeklindedir. Sonrasında yıllık takipler yapılır. Takip aralığı konusunda kanıtlanmış net bir takvim yoktur. Erken evrelerde daha sık aralıklarla takip gerekliliği, erken nükslerde hastalığın daha hızlı ilerleme olasılığındandır.

RP takibinde, ultrasensitive PSA ölçümünün kullanılması halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, PSA alt sınırı < 0.01 ng/mL olan erkeklerin, 2 yıl içinde nüksüz kalma olasılığı %96 gibi yüksek bir orandır. Bununla birlikte, ISUP derecesi ve cerrahi sınır gibi klinik özellikleri de beraber değerlendirdiğimizde, RP sonrası PSA seviyeleri > 0.01 ng/mL olan hastalarda PSA progresyonu olabileceği tahmin edilir. Bu duruma göre takip aralıklarının oluşturulması faydalıdır. RP sonrası PSA seviyelerini değerlendirilendiren bir çalışmada, post-operatif 6. ayda PSA değerleri 0,1 ng/mL'nin altında olan hastaların %86'sının 5 yıllık takibinde PSA seviyelerinin 0,2 ng/mL'nin altında olduğu raporlanmıştır¹².

RT sonrasında PSA düşüşü RP sonrasına göre daha yavaştır. RT sonrasında PSA $< 0,5$ ng/mL değeri, tedavi için olumlu bir sonuçtur. Nadir PSA değerine ulaşmak 3 yıldan fazla bir zaman alabilir. 2006 yılında RTOG-ASTRO Konsensüs'a göre, en düşük PSA seviyesinden 2 ng/mL üzerinde bir artış tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir¹².

Tedavi sonrası başarısızlık, lokal tedaviden genellikle 7 yıllık süre içinde olmaktadır. Takip; PSA ölçümü, öykü ve PRM ile, 3 yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra yıllık takip şeklinde önerilir.

Kaynaklar:

1. Culp, M.B., et al., *Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates*. Eur Urol, 2020. 77(1): p. 38-52.
2. Rastislav Hejj, Marie McNulty and John G. Calleary (2011). *Urology: The Home of Endoscopy, Advances in Endoscopic Surgery, Prof. Cornel Iancu (Ed.)*, ISBN: 978-953-307-717-8, InTech.
3. Dimakakos, A., A. Armakolas, and M. Koutsilieris, *Novel tools for prostate cancer prognosis, diagnosis, and follow-up*. Biomed Res Int, 2014. 2014: p. 890697.

4. Shao, Y.H., et al., *Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(18): p. 1280-3.
5. Martin, N.E., et al., *Prognostic determinants in prostate cancer*. Cancer J, 2011. **17**(6): p. 429-37.
6. Neil E. Martin, M., * Lorelei A. Mucci, ScD, P Massimo Loda, MD, and Ronald A. DePinho, MD., *Prognostic Determinants in Prostate Cancer*. The Cancer Journal & Volume 17, Number 6, November/December 2011, 2011.
7. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer. Urology. 2007 Nov;70(5):931-5. doi: 10.1016/j.urology.2007.08.055. PMID: 18068450.
8. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
9. van Leenders, G., et al., *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2020. **44**(8): p. e87-e99.
10. Esfahani, M., N. Ataei, and M. Panjehpour, *Biomarkers for evaluation of prostate cancer prognosis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(7): p. 2601-11.
11. Aihara M, Lebovitz RM, Wheeler TM, Kinner BM, Ohori M, Scardino PT. Prostate specific antigen and Gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. J Urol 1994;151:1558 –64.
12. N. Mottet (Chair), P.C.V.-c., et. all, *EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. 2022.
13. Tang, P., et al., *Transition zone PSA density improves the prostate cancer detection rate both in PSA 4.0-10.0 and 10.1-20.0 ng/ml in Chinese men*. Urol Oncol, 2013. **31**(6): p. 744-8.
14. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. JAMA, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
15. Finne, P., et al., *Diagnostic value of free prostate-specific antigen among men with a prostate-specific antigen level of <3.0 microg per liter*. Eur Urol, 2008. **54**(2): p. 362-70.
16. Omri, N., et al., *Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume*. Prostate, 2020. **80**(16): p. 1444-1449.
17. Nordstrom, T., et al., *Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. **21**(1): p. 57-63.
18. D'Amico, A.V., et al., *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy*. N Engl J Med, 2004. **351**(2): p. 125-35.

19. Smith, M.R., et al., *Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(13): p. 2918-25.
20. Loeb, S., et al., *Prostate-specific antigen velocity (PSAV) risk count improves the specificity of screening for clinically significant prostate cancer*. BJU Int, 2012. **109**(4): p. 508-13; discussion 513-4.
21. Zhigang, Z. and S. Wenlv, *Prostate stem cell antigen (PSCA) expression in human prostate cancer tissues: implications for prostate carcinogenesis and progression of prostate cancer*. Jpn J Clin Oncol, 2004. **34**(7): p. 414-9.
22. Paul, B., et al., *Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen*. Cancer Res, 2005. **65**(10): p. 4097-100.
23. Varambally, S., et al., *The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer*. Nature, 2002. **419**(6907): p. 624-9.
24. Shariat, S.F., et al., *Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis*. J Clin Oncol, 2007. **25**(4): p. 349-55.
25. Shariat, S.F., et al., *New blood-based biomarkers for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer*. BJU Int, 2008. **101**(6): p. 675-83.
26. Jiang, Z., et al., *Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker*. Histopathology, 2004. **45**(3): p. 218-25.
27. Bishoff, J.T., et al., *Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy*. J Urol, 2014. **192**(2): p. 409-14.
28. Bocan, E.V., et al., *Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer*. Rom J Morphol Embryol, 2011. **52**(4): p. 1215-8.
29. Berruti, A., et al., *Potential clinical value of circulating chromogranin A in patients with prostate carcinoma*. Ann Oncol, 2001. **12 Suppl 2**: p. S153-7.
30. Kattan, M.W., et al., *The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(19): p. 3573-9.
31. Shariat, S.F., et al., *Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(6): p. 1992-9.
32. Ross, J.S., et al., *Prognostic factors in prostate cancer*. Am J Clin Pathol, 2003. **120 Suppl**: p. S85-100.
33. Erho, N., et al., *Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e66855.

34. Cuzick, J., et al., *Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort.* Br J Cancer, 2012. **106**(6): p. 1095-9.
35. Klein, E.A., et al., *A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling.* Eur Urol, 2014. **66**(3): p. 550-60.
36. Farha, M.W. and S.S. Salami, *Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification.* Ther Adv Urol, 2022. **14**: p. 17562872221103988.
37. Gupta, A., 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**(5): p. 708-14.
38. Loeb, S., et al., *The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer.* J Urol, 2015. **193**(4): p. 1163-9.
39. Bryant, R.J., et al., *Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study.* J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(7).
40. Klein, E.A., et al., *Clinical validation of IsoPSA, a single parameter, structure-focused assay for improved detection of prostate cancer: A prospective, multicenter study.* Urol Oncol, 2022.
41. Benidir, T., et al., *Elevated IsoPSA Selects for Clinically Significant Prostate Cancer Without a Preference for Any Particular Adverse Histopathologic or Radiographic Feature.* Urology, 2022.
42. Hendriks, R.J., et al., *Clinical use of the SelectMDx urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-naïve men.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021. **24**(4): p. 1110-1119.
43. Jiao, B., et al., *Economic Evaluation of Urine-Based or Magnetic Resonance Imaging Reflex Tests in Men With Intermediate Prostate-Specific Antigen Levels in the United States.* Value Health, 2021. **24**(8): p. 1111-1117.
44. Deras, I.L., et al., *PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome.* J Urol, 2008. **179**(4): p. 1587-92.
45. Wei, J.T., et al., *Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer?* J Clin Oncol, 2014. **32**(36): p. 4066-72.
46. Nicholson, A., et al., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) 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): p. i-xxxi, 1-191.
47. Auprich, M., et al., *Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer.* Eur Urol, 2011. **60**(5): p. 1045-54.

48. Chevli, K.K., et al., *Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy*. J Urol, 2014. **191**(6): p. 1743-8.
49. Partin, A.W., et al., *Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies*. J Urol, 2014. **192**(4): p. 1081-7.
50. Rice, S.M., et al., *Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms*. Am J Mens Health, 2018. **12**(6): p. 1864-1872.
51. Lam, T.B.L., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study)*. Eur Urol, 2019. **76**(6): p. 790-813.

Bölüm 25

Prostat Kanserinde Yaşam Kalitesi

Berat Cem Özgür, Veysel Bayburtluoğlu, Mete Küçükaskan

1. Giriş

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır. 2020'de dünya çapında yaklaşık 1,4 milyon yeni prostat kanseri ve buna bağlı 375.000 ölüm vakası bildirilmiştir.¹Gelişen yeni tanı yöntemleri ve tedavi imkanları ile prostat kanseri tanısı alıp tedavi gören insanlar için yaşam kalitesi önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prostat kanserini tedavi etmek kişinin hem fiziksel hem de zihinsel olarak diğer insanlarla olan ilişkilerini, iş veya mesleklerini etkileyebilir. Bu çok yönlü konuların tümü, bireyin yaşam kalitesi algısı üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Hastalığa bütüncül bir bakış açısıyla yaklaşmak ürologlar, tıbbi onkologlar, radyasyon onkologları, onkoloji hemşireleri, pratisyen hekimler ve diğer hastalar da dahil olmak üzere çok disiplinli bir ekibin müdahalesini gerektirir. Prostat kanserli kişilerin psikososyal kaygılarına dikkat etmek de kaliteli klinik bakımın ayrılmaz bir parçasıdır.Prostat kanseri tedavisi tek başına organa odaklanmaya indirgenmemelidir; tedavinin erken veya geç yan etkileri sistemik olarak ortaya çıkabilir. Bu yan etkiler hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yaşam kalitesini artırma; kişiye özel optimal tedavi seçeneklerinin önerilmesi ve tartışılabilmesi ile hastanın değerlerini ve tercihlerini anlamaya dayanır.

2. PROSTAT KANSERİ TEDAVİLERİNİN YAN ETKİLERİ

2.1.Cerrahi

Radikal prostatektomi (RP) için cerrahi komplikasyonları raporlamada standardizasyonun olmaması ve farklı tekniklerin tanıtılması, bildirilen komplikasyon çeşitlerinde ve genel komplikasyon insidansında geniş bir varyasyon ile sonuçlanmıştır.² Operasyona bağlı komplikasyonlar arasında periferik sinir hasarı, rektum yaralanması, kanama, mesane yaralanması, üreter hasarı ve anastomoz komplikasyonları sayılabilir. Bazı serilerde %0,5 oranlarına varan cerrahi sonrası ölüm bildirilmiştir.³

Ameliyat sonrası en yaygın sorun erektil disfonksiyondur. Bu sorun çeşitli verilerde %14-90 arasında değişmekte olup, hastanın yaşı, preoperatif erektil fonksiyon durumu, komorbiditeler, sinir cerrahi tipi, cerrahi teknik ve cerrahi deneyim düzeyi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır.⁴ Prostatın çıkarılmasıyla ortaya çıkan ejakulasyon yokluğu, orgazm kalitesinde değişiklik ve orgazm sırasında ara ara oluşan ağrı dikkate alınması gereken diğer konular arasındadır. Yapılan bir çalışmada prostat kanseri için cerrahi yapılan hastaların penis boyu kaybından da şikayetçi olduğu belirtilmektedir.⁵En sık görülen ikinci komplikasyon uzun süreli inkontinanstır. Radikal prostatektomi sonrası rapor edilen inkontinans oranları farklı serilerde %2.9 ile %87 arasında değişmektedir. Prostatektomi için açık, perineal,

laparoskopik veya robot yardımcı gibi farklı cerrahi yaklaşımlar vardır; ancak, idrar kaçırma sorunları -ne yazık ki- herhangi bir teknikle tedavi edilen hastayı etkileyebilir.⁶ Mesane boynu kontraktürü ile ilişkili olarak işeme güçlükleri de radikal prostatektomi sonrası ortaya çıkabilir.

Güncel soru, robot yardımcı laparoskopik prostatektomi (RYLP) gibi daha yeni tekniklerin kullanılmasıyla ameliyatın uzun vadeli sonuçlarının azaltılıp azaltılmayacağıdır. RYLP veya açık RP yapılan 14 merkezde randomize olmayan prospektif kontrollü bir çalışmada, RYLP'den 12 ay sonra hastaların %20.2'sinin, RP'den sonra ise %21.3'ünün inkontinan olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, erektil disfonksiyon RYLP sonrası %70.4 ve RP sonrası %74.7 olarak gözlenmiştir.⁷ RYLP ve RP'yi karşılaştıran tek merkezli, 326 hastanın dahil edildiği randomize bir faz III çalışmada 24 aylık takipte her iki teknik benzer fonksiyonel sonuçlar ortaya koymaktadır.⁸ Sonuç olarak RYLP nin konvansiyonel tedaviye kıyasla çok farklı sonuçları bulunmamaktadır.

2.2.Radyoterapi

2.2.1.Eksternal Radyoterapinin Yan Etkileri

External Beam Radyasyon Tedavisi (EBRT) toksisite sonuçlarını analiz eden bir çalışmada; radyoterapi ve 6 aylık androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile tedavi edilen hastaların, kalıcı ishal, ürgensi ve/veya gaita kaçırma ve rektal kanama gibi gastrointestinal problemler yaşadığı bildirilmektedir.⁹ Prostat kanseri tedavisi için radyoterapi alan ve almayan hastaları karşılaştıran gözlemsel çalışmaların sistematik bir derlemesi ve meta-analizi; radyoterapinin, uzun dönemde mesane ve kolorektal sistem için ikinci kanser geliştirme riskini artırdığını göstermektedir.¹⁰

Lokalize prostat kanseri için radyasyon tedavisi, cerrahi veya aktif izlem(Aİ) yapılan hastalar dahil edilerek 3 yıllık takip sonuçlarını içeren bir çalışmada; inkontinans ve seksüel disfonksiyonlar açısından cerrahi daha dezavantajlı görülürken, 12 ay sonrası için bağırsak veya hormon işlevi için klinik olarak anlamlı bir farklılık kaydedilmedi. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi veya hastalığa özgü sağkalım açısından ise hiçbir farklılık kaydedilmemiştir.¹¹

2.2.2.Brakiterapinin Yan Etkileri

İşlem öncesi uygun şekilde seçilmiş hastalarda yan etkiler nispeten nadirdir (<%5); ancak enfeksiyon, kanama, anestezi komplikasyonları ve implant sonrası kateterizasyon gerektiren geçici üriner retansiyon görülebilir. Prostat kanseri için brakiterapi dahil herhangi bir radyasyon tedavisi alan hastalarda-mesane ve rektumun yakınlığı nedeniyle- genitoüriner ve gastrointestinal toksisite birincil yan etkilerdir. Retrospektif bazı çalışmalarda, brakiterapi için 2. ve 3. derece toksisite oranlarının %3-30 arasında değiştiği gösterilmiştir.¹² Bazı hastalar implantasyonu takiben üriner retansiyon (%1.5-22), implantasyon sonrası transüretral prostat rezeksiyonu ihtiyacı (%8.7) ve inkontinans (%0-19) gibi önemli üriner komplikasyonlar yaşarlar.¹³

2.3.Cerrahi veya Radyoterapi Dışı Lokal Tedavilerin Yan Etkileri

Kriyoterapinin etkinliği, diğer tedavi modalitelerinde olduğu gibi oldukça değişken olmuştur; tedavi sonrası, biyopsilerin %2-25'inde sahada nüksler, %0-31 ED, %1-17 idrar retansiyonu ve %5'ten az idrar inkontinansı görülmüştür.¹⁴Ramsay ve ark.'nın sistematik derleme ve meta-analizinde, bir yılda üriner inkontinans oranının kriyoterapi için RP'ye göre daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardı; ancak, daha uzun takiplerde bu farkın boyutu azaldı. Bir yılda üriner inkontinans açısından kriyoterapi ile EBRT arasında anlamlı bir fark yoktu (<%1); kriyoterapi, bir yılda RP'ye benzer bir ED oranına (%0-40 aralığında) sahipti. ED açısından kriyoterapi ile EBRT'yi karşılaştırmak için yeterli veri yoktu.¹⁵

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (High Intensity Focused Ultrasound; HIFU) için yapılan prospektif bir çalışmada 625 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde üriner sistem enfeksiyonu %9 ve tam inkontinans (6 ay için) %97 oranında tespit edildi.¹⁶ Bir diğer çalışmada ise %18 olan üriner sistem enfeksiyonu, %88 inkontinans, %20 ED ve %13 üriner retansiyon olduğu görüldü.¹⁷ Ahmed ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise %64 oranında görülen hematüri HIFU için yan etki anlamında dikkat edilmesi gereken bir konudur.¹⁸ Bu lokal tedavilerin hastalık için uzun vadeli sonuçlarının değerlendirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.4.Hormon Tedavisi

Androjen deprivasyon tedavisi, prostat kanseri tedavisinde önemli bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, çeşitli yan etkilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. ADT'nin kemik sağlığı, metabolik sendrom riski, kardiyovasküler hastalık riski, cinsel işlev ve sıcak basması gelişimi üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada lokalize olmayan prostat kanserli hastalarda, çeşitli ADT rejimleri arasında veya tedavi uygulanmayan hastalarda bir yıllık takipte yaşam kaliteleri değerlendirildi. ADT ile tedavi edilen hastalarda tedavi sırasında uzaysal akıl yürütme, yetenekler ve çalışma belleğinde önemli bir düşüşün yanı sıra artan depresyon, gerginlik, anksiyete, yorgunluk ve sinirlilik bildirildi.¹⁹Farklı olarak, 3 yıllık hasta takibi olan prospektif gözlemsel olarak dizayn edilmiş ADT ile tedavi edilen prostat kanserli erkeklerin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ADT alan erkeklerde bilişsel gerileme ile bir ilişki gösterilmemiştir.²⁰

Dacal ve ark. ADT süresinin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini inceledi. Kısa süreli (<6 ay) tedavi edilen erkekler ile uzun süreli tedavi (>6 ay) ile tedavi edilen erkekler arasında, genel fiziksel ve fonksiyon açısından anlamlı farklılıklar bulmadılar.²¹Metastatik olmayan prostat kanserli hastaların dahil edildiği prospektif bir gözlemsel çalışmada acil ADT'nin ertelenmiş tedaviye kıyasla daha düşük bir yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.²²

Metastatik prostat kanserli hastalarda tıbbi ve cerrahi androjen yoksunluğu tedavisinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada eğitim ve sosyoekonomik durumun tedavi yöntemi tercihinde etkisi olduğu görülmüştür. Yüksek eğitim almış ve sosyoekonomik durumu iyi olan hastalar tıbbi yönetimi tercih etmiştir. Aynı çalışmada sunulan diğer bir sonuç ise sağlıkla ilgili yaşam kalitesi açısından tıbbi ve cerrahi kastrasyon arasında hiçbir fark yoktur ve sonuç olarak bu seçim hastanın tercihinine bırakılabilir.²³

a. Cinsel İşlev

Androjen deprivasyon tedavisine bağlı olarak testosterondaki azalma, erkeklerin büyük bir kısmında hem libido kaybına hem de azalmış arteriyel akış, bozulmuş nitrik oksit ve venöz kaçak gibi mekanizmalar ile erektil fonksiyonda azalmaya neden olup erkeklerin%90'dan fazlasında cinsel işlev bozukluğuna yol açar.²⁴

Aralıklı ADT'sinin uygulandığı hastalarda cinsel disfonksiyonu değerlendiren bir çalışmada; aralıklı deprivasyonun, -sağkalımı olumsuz etkilemeden- erektil fonksiyonlarda olumlu etkide bulunduğu ortaya konulmuştur.²⁵

b. Sıcak Basması

Sıcak basması, ADT'nin yaygın bir yan etkisidir. ADT uygulanan erkeklerde prevalansı %44-80 arasında tahmin edilmektedir.²⁶ Sıcak basmasının patogenezi olarak hipotalamustaki termoregülasyon merkezinin uygunsuz uyarılması sonucu vazodilatasyon olması üzerinde durulmaktadır. Bu semptom androjen deprivasyon tedavisine başladıktan 3 ay sonra ortaya çıkar; genellikle, uzun sürelidir ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.

c. Metastatik Olmayan Kemik Kırıkları

Androjen baskılama tedavisi ile androjen ve östrojen seviyelerinin düşmesi kemik döngüsünde artış ve hızlı kemik yıkımına neden olmaktadır. Azalan kemik mineral yoğunluğu nedeniyle kemik kırığı rölatif riski uzun dönem ADT kullanımında %45'e ulaşmaktadır.²⁷ Erkeklerde pelvis kemik kırıkları önemli bir ölüm riski nedeni olabilmektedir.

İdeal olarak uzun süreli ADT'ye başlamadan önce veya kısa bir süre sonra, çift emisyonlu X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğunun değerlendirmesi yapılmalıdır. Başlangıçtaki T-skoru <-2.5 veya <-1 olup diğer risk faktörleriyle birlikte olması sonraki metastatik olmayan kırık riskinin yüksek olduğunu gösterir. Kırık riskini artıran diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, vücut kitle indeksinin 19 veya daha az olması, önceki kırık veya kalça kırığı olan ebeveyn öyküsü, aktif sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, günde >2 birim alkol tüketimi, düşme öyküsü ve diğer kronik tıbbi durumlar yer almaktadır.²⁸ Ayrıca, tedavinin ilk yılında obezite ve sarkopeninin görülmesiyle kırık riski artmaktadır.

d. Metabolik Etkiler

Çalışmalar düşük testosteron ve steroid hormon bağlayıcı globulin düzeylerinin, metabolik sendrom şemsiyesi altında insülin direncine veya insülin duyarlılığının değişmesine, santral obeziteye ve karın içi yağ kütlesinde artışa yol açabileceğini göstermektedir. 3 Aylık ADT'yi takiben serum insülin düzeylerinde başlangıca göre önemli bir artış (%26-%63) gözlenmiştir; ancak, açlık glukoz seviyeleri değişmeden kalmıştır.²⁹ Sekiz çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde ADT kullanımı ile diyabet gelişmesi riskinin arttığı gösterilmiştir.³⁰

Dislipidemi, özellikle hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ADT ile ortaya çıkar.

ADT alan prostat kanserli 40 hasta üzerinde yapılan 12 aylık prospektif bir çalışma, serum total kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü ve trigliseritlerde artış gösterdi. İlginç bir şekilde, tipik metabolik sendrom kriterlerinin aksine yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri de artmıştır.³¹

Androjen deprivasyon tedavisi sırasında metabolik sendrom prevalansı, ADT almayan erkeklere kıyasla daha yüksektir. ADT ile ilgili hem kısa hem de uzun vadeli çalışmalar, ADT'ye başladıktan sonraki 3-6 ay içinde özellikle iskelet kası kütlesinde azalma ve vücut yağında artış olmak üzere vücut kompozisyonunda değişiklikler olduğunu göstermiştir.³²

e. Kardiyovasküler Morbidite

Testosteronun kardiyovasküler sistem üzerindeki kardiyoprotektif etkileri, antiaritmik etkiler, vazodilatasyon ve iskemik hasardan korunmayı içerir. Ayrıca testosteronun aksiyon potansiyel süresini azalttığını ve ventriküler aritmi riskini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ateroskleroz ve gelişen plaklar üzerindeki makrofaj aracılı inflamasyon, koruyucu ikincil etkilerden gösterilmektedir.³³

Kardiyovasküler olaylar, prostat kanseri hastalarında önemli bir ölüm nedenidir. Yapılmış birkaç çalışma, sadece 6 ay sonra ADT'nin artmış diyabet, kardiyovasküler hastalık ve miyokard enfarktüsü riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.³⁴

1995 ile 2009 yılları arasında metastatik olmayan prostat kanserli 140.474 hastayı kapsayan bir çalışmada GnRH agonistlerinin koroner arter hastalığı, akut miyokard enfarktüsü ve ani kardiyak ölüm riskinin ADT tedavisi almayan hastalarla karşılaştırıldığında artmış olduğunu gösterdi.³⁵ Başka bir çalışmada ise GnRH antagonistlerinin, agonistlere kıyasla daha az kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.³⁶

Prostat kanseri tanısı alıp tedavi gören hastalarda kardiyovasküler yan etkilere karşı koruyucu önlemler; tedavi yan etkilerine karşı farkındalık, kan basıncı kontrolünün sağlanması, kolesterol düzeyine dikkat edilmesi, sigaranın bırakılması, diyabet kontrolü, diyet ve egzersiz olarak gösterilebilir.

f. Tükenmişlik

Yorgunluk genellikle ADT'nin bir yan etkisi olarak gelişir. Düzenli egzersiz en iyi koruyucu önlem gibi görünmektedir. Anemi, yorgunluğun bir nedeni olabilir.²⁶ Anemi, medüller invazyon, böbrek yetmezliği, demir eksikliği, kronik kanama gibi nedenlere bağlı olarak meydana gelebilir ve kişiye özel tedavi gerektirir. Testosteron seviyelerinin düşmesi depresif etkilerin ortaya çıkmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, prostat kanseri tanısı alan hastalarda depresyonun genel olarak görülebileceği de unutulmamalıdır.

g. Nörolojik Yan Etkiler

Hormon tedavisi bellek ve düşünsel işlevleri etkilemektedir. Androjen baskılama tedavisi alan hastalarda 6 ay sonra dikkat ve bellek fonksiyonlarında bozulmalar olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.³⁷

3. PROSTAT KANSERİ OLAN ERKEKLERDE GENEL YAŞAM KALİTESİ

Prostat kanserli hastalarda uzun yaşamak daima iyi yaşamak anlamına gelmemektedir. Tanı ve tedavi sonrası çeşitli gereksinimler ortaya çıkar ve bunlara çözümler üretilmesi gerekmektedir. Hastalar, aileleri ve bakım veren kişiler için tedavi süreci ve sonrası için depresyon, kaygı ve stresin azaltılmasında bilişsel davranışçı terapiler faydalı olabilmektedir.

Prostat kanseri için radikal tedavi ve kısa ya da uzun vadeli kullanılan tedaviler sonrası meydana gelen cinsel sorunlar, yorgunluk, psikolojik morbidite, olumsuz metabolik sekeller ve artan kardiyovasküler morbidite ve kemik kırılma riski gibi durumlar ile metastatik hastalıkla ilişkili ağrı, hiperkalsemi, omurilik sıkışması ve patolojik kırıklar sağlıklı olumsuz etkiler.

Yaşam kalitesi kavramı kişiseldir ve farklı anlamlar ifade edebilir; ancak, hemen hemen tüm hastalarda genel olarak bazı ortak özellikler vardır. Bu ortak özelliklerden yola çıkarak, prostat kanserli erkekler için özel araçlar veya kansere özgü yaşam kalitesini değerlendiren hasta formları geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Bu amaçla geliştirilen ve klinik pratikte kullanılan yaşam kalitesi değerlendirme formları EAU kılavuzunda tablodaki gibi özetlenmiştir. (Tablo 1)

Lokalize prostat kanserli hastalarda kansere özgü yaşam kalitesini değerlendirmek için rutin uygulama ve araştırma ortamlarında kullanım için psikometrik özellikler ve fizibilite için en iyi kanıta sahip araçlar EORTC QLQ-C30 ve QLQ-PR25 olarak özetlenebilir. EORTC QLQ-C30, prostat kanserine özgü sorunları doğrudan değerlendirmeyen genel bir modül olduğundan, QLQ-PR25 modülü ile birlikte değerlendirilmelidir.³⁸

Tablo 1. Kansere Özgü Yaşam Kalitesini Değerlendiren Hasta Formları

Sorgulama Formu	Sorgulama Alanları
Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi - Genel(FACT-G)	Fiziksel, sosyal/aile, duygusal, işlevsel sağlık
Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi - Prostat(FACT-P)	Prostatla ilgili semptomları değerlendirmek için kanser bölgesine özgü 12 maddeyi içerir. FACT-G ile birlikte veya ayrı olarak rapor edilebilir.
Avrupa Kanser Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30)	Beş fonksiyonel ölçek (fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal); üç semptom ölçeği (yorgunluk, ağrı, bulantı ve kusma); küresel sağlık durumu/yaşam kalitesi ölçeği; ve kanser hastaları tarafından rapor edilen genellikle ek semptomları değerlendiren bir dizi tek maddeler (dispne, iştah, uykusuzluk, kabızlık ve ishal) ve hastalığın finansal etkisi.

Avrupa Kanser Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25)	Üriner, bağırsak ve tedaviye bağlı semptomlar, cinsel aktivite ve cinsel işlev.
Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi Bileşimi(EPIC)	Üriner, bağırsak, cinsel ve hormonal semptomlar
Genişletilmiş Prostat Kanseri İndeksi Bileşimi Kısa Form 26 (EPIC 26)	Üriner, cinsel, bağırsak ve hormonal alanlar
UCLA Prostat Kanseri İndeksi (UCLA PCI)	Üriner, bağırsak ve hormonal alanlar
Prostat Kanseri Yaşam Kalitesi Ölçeği (PCQoL)	Üriner, cinsel ve bağırsak, kaygı ölçeği
Prostate Kanseri Sonuçları Çalışması Ölçeği	Üriner, bağırsak ve cinsel

3.1.Lokal Tedavi Gören Hastalarda Hayat Kalitesi Sonuçları

Prostat kanseri, hastalığın evrelendirilmesini takiben çeşitli yöntemlerle tedavisi yapılabilen bir hastalıktır. Lokalize hastalıklı hastalarda Aİ, RP, brakiterapi, RT+ ADT gibi tedavi yöntemleri hastalarda farklı yan etkileri de beraberinde getirmekle birlikte hayat kalitesi üzerinde de çeşitli sonuçlara yol açmaktadır.

ProtecT(Prostate Testing for Cancer and Treatment) çalışmasında 50-69 yaş arası T1-T2 hastalığı olan 1643 hasta; Aİ, RP, radyoterapi+6 aylık ADT tedavileri açısından randomize edilmiş ve 5 yıla kadar takipte hayat kalitesi açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.⁹ Bununla birlikte, aynı çalışmada EPIC üriner sorgulama skoru RP ile tedavi edilen erkeklerde -Aİ veya RT ile karşılaştırıldığında- daha kötüdür. Aynı şekilde, üriner inkontinans ve cinsel açıdan RP ile tedavi edilen hastalarda skorlar daha kötü saptanmıştır. RT + 6 aylık ADT alan erkeklerde ise EPIC bağırsak skorları Aİ ve RP'ye kıyasla daha kötüydü.

Radikal prostatektomi ve RT ile ilgili bu bulgular diğer gözlemsel çalışmalar tarafından da desteklenmektedir.³⁹ PCOS (Prostat Cancer Outcomes Study) çalışmasında 5 yıllık takipte RP uygulanan erkeklerde üriner inkontinans ve ED prevalansının RT alan erkeklere göre daha yüksek olduğu; ancak, RT ile tedavi edilen erkeklerde ise bağırsak disfonksiyonu prevalansının daha yüksek saptandığı bildirildi. Ancak, ilk 5 yılda tespit edilen bu farklılıklara rağmen, 15. yılda RP ve RT arasında üriner inkontinans, bağırsak disfonksiyonu veya ED arasında anlamlı fark saptanmadı.²

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise EBRT'nin bağırsak fonksiyonundaki olumsuz etkilerine rağmen, bağırsak alanı skorundaki farkın tedaviden 12 ay sonra klinik olarak anlamlı olmadığı saptandı. Bu çalışmada EBRT kolundaki hastaların %81'i Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) almıştı;eski RT tekniklerine kıyasla, IMRT ile yan etkiler azalmaktadır.¹¹

İyi risk grubundaki 1386 hasta ile yapılan bir çalışmada EBRT'nin, inkontinans ve erektil disfonksiyon açısından klinik olarak AI'den farklı olmadığı ve LDR brakiterapinin ilk yıl daha kötü iritatif üriner, bağırsak ve cinsel semptomlar ile ilişkili olduğu saptandı. Aynı çalışmada, kötü risk grubundaki 619 erkekte sinir koruyucu olmayan RP ile EBRT + ADT karşılaştırıldığında ise cerrahinin 5 yıl boyunca daha kötü idrar kaçırma ve cinsel işlev ile ilişkili olduğu görüldü.³⁹

Daha az hasta sayılı başka bir randomize kontrollü çalışmada (n=200), düşük risk grubundaki lokalize hastalıklı erkeklerde birinci yılda brakiterapi alan hastaların %20'sinde iritatif işeme semptomları olduğu görüldü. Ancak, 5. yılda EORTC QLC-C30/PR-25 skorları tedaviden önceki değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.⁴⁰ Aynı gruptaki bir sonraki çalışmada (n=165) brakiterapive bilateral sinir koruyucu RP karşılaştırıldığında ise brakiterapi kolunda ilk 6 ayda kontinansın daha iyi olduğu; buna karşın, 2 yıla kadar potens oranlarının daha düşük olduğu görüldü.⁴¹

Son yıllarda kullanımı giderek artan robotik yardımcı radikal prostatektomi (RYRP) ile konvansiyonel RP ile karşılaştırıldığında ise RYRP yapılan hastalarda daha az kan kaybı, daha düşük transfüzyon oranları, daha düşük intraoperatif advers olaylar, daha az postoperatif ağrı ve daha kısa hastanede kalış süresi saptanan çalışmalar mevcuttur. Bazı kanıtlar RYRP iki yıllık takipte üriner kontinans ve potens oranlarında daha iyi fonksiyonel sonuçlar saptanabileceğini gösterse de EPIC gibi hasta tarafından bildirilen sonuç ölçü alanı puanlarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.⁴² RYRP ile ilgili daha geniş kapsamlı hayat kalitesi çalışmaları bu alandaki bilgilerimizi artıracaktır. Lokal tedavi gören hastalar için Avrupa Üroloji Derneği klavuzunda bulunan öneriler ve öneri düzeyleri şu şekilde özetlenmiştir:

Tablo 2.Lokal Tedavi Gören Erkeklerde Hayat Kalitesi İçin EAU Klavuz Önerileri

Öneriler	Öneri Düzeyi
Aktif izleme uygun hastalara toplam hayat kalitesinin radikal prostatektomi veya EBRT ile karşılaştırıldığında 5 yıla kadar benzer olduğunu anlatın.	Güçlü
Hastalar ile cerrahinin üriner ve seksüel fonksiyon üzerindeki, radyoterapinin ise bağırsak fonksiyonları üzerindeki negatif etkilerini tartışın.	Güçlü
Brakiterapi ile tedavi edilen hastalara iritatif üriner semptomların ilk yılda olabileceğini; ancak, 5. yıldan sonra görülmediğini anlatın.	Zayıf

3.2.Prostat Kanseri Tanısı Alan Erkeklerde Yaşam Kalitesinin Artırılması

Prostat kanseri tedavisinde gelişebilecek komplikasyonlara yönelik alınacak tedbirler ya da gelişen komplikasyonların yönetimi hastaların hayat kalitelerini artırır. Özellikle, cerrahi yapılan hastalarda gelişebilecek üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon veya ADT alan hastalarda gelişebilecek osteoporoz gibi yan etkilerin doğru bir yaklaşım ile tedavisi hastaların hayat kalitesini olumlu yönde etkiler.

3.2.1.Lokal Tedavi Alan Hastalar

Lokalize hastalığı olan erkeklerde multi-disipliner rehabilitasyon (cinsel işlev, kanser endişesi, ilişki sorunları, depresyon, bağırsak ve üriner fonksiyon problemlerini yönetme) olumlu kısa ve uzun vadeli etkiler sağlamaktadır.⁴³RT+ADT sırasındaki egzersiz programları kardiyovasküler sistem ve kas fonksiyonları açısından yarar sağlarken, üriner toksisitede de azalma sağlar.⁴⁴ Çalışmalar kanser evresinden bağımsız olarak egzersiz programlarının ADT alan PCa'lı hastalarda “hastalığa özgü hayat kalitesini” ve “yürüme performansını” artırdığını göstermektedir.⁴⁵

Ameliyat sonrası üriner inkontinansı olan erkeklerde konservatif tedavi seçenekleri arasında biyofeedback ile birlikte ya da tek başına pelvik taban kas eğitimi, elektrik stimülasyonu, ekstra-corporeal manyetik innervasyon (ExMI), kompresyon cihazları (penil klemp), yaşam tarzı değişiklikleri veya tüm bu yöntemlerin bir kombinasyonu yer alabilir. Bu konservatif yöntemlerin etkinliği hala tam olarak belirlenmemiştir.⁴⁶ Askı cerrahisi veya yapay üriner sfinkter gibi cerrahi müdahaleler günlük kullanılan ped sayısını önemli ölçüde azaltır ve müdahale öncesine kıyasla hayat kalitesini artırır. Genel kür oranı %60 civarındadır ve inkontinasta belirgin azalma sağlarlar.⁴⁷

Prostatektomi sonrası erektile disfonksiyonu engellemek amacıyla penil rehabilitasyonda PDE5 inhibitörlerinin kullanımı bazı tartışmalara konu olmuştur. Tek merkezli çift kör randomize kontrollü çalışma sinir koruyucu cerrahi uygulanan 100 erkekte, günlük 50 mg sildenafilin isteğe bağlı kullanıma kıyasla hiçbir ilave yararı olmadığını bildirmiştir.⁴⁸ Ancak, çok merkezli çift kör bir randomize kontrollü çalışmada (n = 423) tedavi öncesi normal erektile fonksiyonu olan açık, laparoskopik ya da robotik sinir koruyucu RP yapılan 68 yaş altındaki erkeklerde, 9 aylık takipte günde bir kez tadalafil 5 mg, ilişki öncesi 20 mg tadalafil veya plasebo ile karşılaştırıldığında EPIC cinsel alan skorlarında anlamlı artış saptamıştır.⁴⁹ Bu nedenle, penil rehabilitasyon için RP'den sonra erken dönemde PDE5 inhibitörlerinin kullanımına yönelik bir eğilim varsa da literatürdeki uyumsuz sonuçlardan dolayı net bir tavsiye mümkün değildir.⁵⁰

Radyoterapi alan hastalarda da cerrahi yöntemler gibi üriner ve seksüel yan etkiler görüle de gastrointestinal yan etkiler öne çıkmaktadır. Özellikle, pelvik lenf nodlarına yönelik EBRT verilen hastalarda rektum, sigmoid kolon ve ileum da radyasyona mağruz kaldığından kramplar, diare, rektal kanama, geç dönemde bağırsaklarda sineşi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Hastaların 2/3sinin hafif gastrointestinal şikayetleri olurken bu hastalara lifli diyet önerisi yapılabilir ya da hidrokortizon içeren supozituar tedavisi verilebilir. Diare gelişen hastalarda löperamid gibi antidiare ilaçlar verilebilir. Konservatif tedaviye rağmen devam eden rektal kanamalarda damarın endoskopik olarak koagüle edilerek kanamanın durdurulması gerekebilir.³

3.2.2.Sistemik Tedavi Alan Hastalar

Lokal tedavi alan hastalara benzer şekilde T1-T3 hastalığı olan erkeklerde RT+ADT terapisi esnasında psikolojik destek ve multidisipliner rehabilitasyon ile hayat kalitesinde iyileşmeler rapor edilmiştir. Multidisipliner program hastaların ihtiyaçları çerçevesinde yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kontrolü, tuvalet alışkanlıkları, cinsellik ve psikolojik sorunlarla ilgili eylem planlarını içermektedir. Ayrıca, bu hastalara pelvik taban kas rehabilitasyonu

uygulandığında üriner ve hormonal EPIC alan skorlarında iyileşme görülmüştür.⁵¹ ADT alan hastalarda ortaya çıkabilecek glukoz intoleransını önlemede metformin -geriye dönük analize dayalı olarak metabolik etkilere karşı koruma için- bir seçenek gibi görünse de diyabetik olmayan hastalarda kullanımını önermek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Hormon tedavisine bağlı ortaya çıkan sıcak basmasını önlemek ve tedavi etmek için östrojen reseptör modülatörleri veya düşük doz östrojen tedavileri kullanılır; bu tedavi, sıcak basmalarının sıklığını ve şiddetini azaltır. Ancak, her iki tedavi de kardiyovasküler komplikasyon riski taşır. Venlafaksin veya sertralin gibi serotonin geri alım inhibitörlerinin erkeklerde sıcak basmasına karşı etkili olduğu görünmektedir; ancak, yapılan bir prospektif randomize kontrollü çalışmada günlük 75 mg venlafaksin günlük 20 mg medroksiprogesteron veya günlük 100 mg siproteron asetat ile karşılaştırılmış ve daha az etkili olduğu bildirilmiştir.⁵² Klonidin, veraliprid, gabapentin gibi ilaçların yanı sıra akupunktur gibi tedavilerin de sıcak basması üzerine etkileri araştırılmaktadır. Orta yoğunlukta aerobik ve direnç egzersizlerinin, ADT tedavisi alan hastalarda yorgunluk, bulantı ve dispne nedeni ile kötüye giden semptom skorlarında ve kognitif skorlarında iyileşme sağladığı görülmüştür.⁵³ Özellikle, başlangıçta yüksek düzeyde kaygı ve depresyona sahip erkeklerde, 12 ay boyunca uygulanan egzersiz programları psikolojik sıkıntıyı azaltmada etkilidir.⁵⁴

ADT alan hastalarda görülebilecek anemi için demir takviyesi sistematik planlanmalıdır. Şiddetli anemisi olan hastalarda düzenli kan transfüzyonu gerekebilir. Eritropoezi stimüle eden ajanlar, olası artmış trombovasküler olay riski hesaba katılarak özel vakalarda düşünülebilir.⁵⁵ ADT alan erkeklerde D vitamini ve kalsiyumun kemik üzerinde olumlu etkileri olduğundan diyet ile alımı yeterli değilse, D vitamini ve kalsiyum takviyesi önerilmelidir.⁵⁶ Günlük ihtiyaç duyulan kalsiyum miktarı hesaplanabilir ve D vitamini eksikliği için en az 800 doz IU/gün kolekalsiferol önerilebilir. 25(OH) testinin kullanılması D vitamini düzeylerini ölçmek için yardımcı olabilir.^{57,58} 6 aydan daha uzun süre ADT tedavisi gören hastalarda aşağıdakilerden herhangi biri varsa anti-rezortif tedavi önerilir:

- kemik mineral dansitesi T skoru <-2.5 ise,
- osteoporoz için ek bir risk faktörü varsa
- %5'i aşan yıllık kemik kaybı
- Ciddi kırık durumlarında

Şiddetli kırık ve/veya çoklu risk faktörleri olan karmaşık vakalarda bir ortopedist görüşü alınmalıdır. Alendronat, risedronat, zoledronat ve denosumab'ın hepsinin ADT'de hormona duyarlı lokal ileri ve metastatik PCa'sı olan erkeklerde kemik kaybını önlediği gösterilmiştir.^{59,60} Hastalar, %5'in altında çenede osteonekroz ve/veya atipik femur kırıkları riskinin olduğu konusunda uyarılmalıdır. Çene nekrozu riski hem doz hem de zamana bağlı olduğundan önemlidir. Bifosfonatlar, kalça ve omurgadaki KMD'yi yılda %7'ye kadar artırabilir.⁶⁰ ADT tedavisi alan hormon duyarlı lokal ileri ve metastatik prostat kanserli hastalarda ideal zoledronik asit tedavisi belirsizliğini korumakla beraber, üç ayda bir veya yıllık enjeksiyonlar şeklinde yapılabilir. Üç aylık enjeksiyon -yıllık enjeksiyonlar yeterli olmayacağından- KMD $\leq$ 2.5 olan hastalarda düşünülmelidir. Tedavi bırakıldığında rebound kemik yıkımı olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.^{61,62}

M0 hastalarda, 6 ayda bir 60 mg subkutan denosumab'ın 2 yılda lomberKMD'yi%5.6 oranında arttırdığı gösterilmiştir.⁶³ Vertebral kırık riskinde önemli bir azalmayı sağlar. Denosumabın etkileri yaş, ADT'nin süresi veya türü, başlangıç KMD, hastanın kilosu veya başlangıç BMI ne olursa olsun benzerdir. Çene osteonekrozu ya da vertebra kırıklarında iyileşmede gecikme gibi önemli yan etkileri de bulunmamaktadır. M0 hastalarında, daha yüksek dozda (4 haftada bir 120 mg) tedavi kemik metastazlarında 4.2 aylık gecikme sağlarken, sağ kalıma etkisi olmadığı ve yan etkilerde artışa neden olduğu gösterildiğinden bu dozda kullanım önerilmemektedir.⁶⁴

Sistemik tedavi alan hastalar için Avrupa Üroloji Derneği klavuzunda yer alan öneriler şu şekilde özetlenmiştir:

Tablo 3. SistemikTedavi Gören Erkeklerde Hayat Kalitesi İçin EAU KlavuzÖnerileri

Öneriler	Öneri Düzeyi
Androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) verilen erkeklere, 12 hafta denetimli (eğitilmiş egzersiz uzmanları tarafından) kombine aerobik ve direnç egzersizi önerin.	Güçlü
ADT verilen erkeklere sağlıklı bir kilo ve diyet sürdürmeleri, sigarayı bırakmaları, alkolü günde 2 birime düşürmeleri ve diyabet ve hiperkolesterolemi için yıllık tarama yaptırmaları için tavsiyelerde bulunun. Kalsiyum ve D vitamininin önerilen seviyeleri karşıladığından emin olun	Güçlü
T1-T3 hastalığı olan erkeklere uzman hemşire liderliğinde, hastaların inkontinans, cinsellik, depresyon ve nüks korkusu, sosyal destek ve herhangi bir radikal tedaviden sonra olumlu yaşam tarzı değişikliklerine yönelik kişisel hedeflerine dayalı çok disiplinli rehabilitasyon önerin.	Güçlü
Uzun süreli ADT başlanan erkeklere kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek çift emisyonlu X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) taraması önerin.	Güçlü
KMD T skoru <-2.5 olan veya kırık için ek bir klinik risk faktörü olan veya ADT'de yıllık kemik kaybının %5'i aştığı doğrulanan uzun süreli ADT alan erkeklere anti-rezortif tedavi önerin.	Güçlü

Sonuç olarak, prostat kanseri tanısı alan hastalarda tedavi seçenekleri hastanın sağ kalım süresini uzatmakla beraber, tedavilerin yan etkileri hastanın hayat kalitesini etkilemektedir. Yan etkiler konusunda beklentiler hastadan hastaya değiştiği için tedavi seçimi sırasında hastalar yan etkiler ile bunların hayat kalitesi üzerine etkileri hakkında detaylı şekilde bilgilendirilmeli, tedavi yöntemine hasta ile birlikte karar verilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality World wide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013;368(5):436–45. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209978>
3. Michaelson MD, Cotter SE, Gargollo PC, Zietman AL, Dahl DM, Smith MR. Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(4):196–213.
4. Saleh A, Abboudi H, Ghazal-Aswad M, Mayer EK, Vale JA. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. *ResRepUrol*. 2015;7:19–33.
5. Parekh A, Chen M-H, Hoffman KE, Choueiri TK, Hu JC, Bennett CL, et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. *Urology*. 2013 Jan;81(1):130–4.
6. Arcila-Ruiz M, Brucker BM. The Role of Urodynamics in Post-Prostatectomy Incontinence. *CurrUrolRep*. 2018 Feb;19(3):21.
7. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *EurUrol*. 2015 Aug;68(2):216–25.
8. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *LancetOncol*. 2018 Aug;19(8):1051–60.
9. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct;375(15):1425–37.
10. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Shah PS, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2016;352.
11. BarocasDA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE, Tyson MD, et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*. 2017 Mar;317(11):1126–40.
12. Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA, Deufel CL, Choo R. Brachytherapy in the Management of Prostate Cancer. *SurgOncolClin N Am*. 2017;26 3:491–513.

13. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: A critical analysis of the literature. *European Urology*. 2012;61(1):112–27.
14. Ahdoot M, Lebastchi AH, Turkbey B, Wood B, Pinto PA. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Curr Opin Oncol*. 2019 May;31(3):200–6.
15. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2015;19(49):1–8.
16. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *European Urology*. 2018;74(4):422–9.
17. vonHardenberg J, Westhoff N, Baumunk D, Hausmann D, Martini T, Marx A, et al. Prostate cancer treatment by the latest focal HIFU device with MRI/TRUS-fusion control biopsies: A prospective evaluation. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018;36(9):401.e1–401.e9.
18. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, Weir S, McCartan N, Hindley RG, et al. Focal Ablation Targeted to the Index Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: a Prospective Development Study. *European Urology*. 2015;68(6):927–36.
19. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psycho-Oncology*. 2009;18(3):237–47.
20. Alibhai SMH, Timilshina N, Duff-Canning S, Breunis H, Tannock IF, Naglie G, et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer*. 2017;123(2):237–44.
21. Dacal K, Sereika SM, Greenspan SL. Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy. *J AmGeriatrSoc*. 2006 Jan;54(1):85–90.
22. Herr HW, O’Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Journal of Urology*. 2000;163(6):1743–6.
23. Singh P, Agrawal T, Yadav S, Nayak B, Seth A, Dogra PN. A comparative study of the effects of medical versus surgical androgen deprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic carcinoma prostate. *Indian J Cancer*. 2018;55(2):148–53.
24. Higano CS. Sexuality and intimacy after definitiv treatment and subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J ClinOncol*. 2012;30 30:3720–5.
25. Crook JM, O’Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(10):895–903.
26. Walker LM, Tran S, Robinson JW. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists: A quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2013;11(4):375–84.

27. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *Journal of Urology*. 2006;175(1):136–9.
28. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet*. 2019;393(10169):364–76.
29. Freedland S, Abrahamsson P-A. Androgen deprivation therapy and side effects: are GnRH antagonists safer? *Asian Journal of Andrology*. 2021 Jan 1;23(1):3–10.
30. Wang H, Sun X, Zhao L, Chen X, Zhao J. Androgen deprivation therapy is associated with diabetes: Evidence from meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016;7(4):629–36.
31. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 Feb 1;87(2):599–603.
32. Cheung AS, Zajac JD, Grossmann M. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: Current and emerging therapies. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(5):R371–94.
33. Morgans AK, Shore N, Cope D, McNatty A, Moslehi J, Gomella L, et al. Androgen receptor inhibitor treatments: Cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non-metastatic prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021;39(1):52–62.
34. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: Observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):39–46.
35. Gandaglia G, Sun M, Popa I, Schiffmann J, Abdollah F, Trinh Q-D, et al. The impact of androgen-deprivation therapy (ADT) on the risk of cardiovascular (CV) events in patients with non-metastatic prostate cancer: a population-based study. *BJU International*. 2014 Dec 1;114(6b):E82–9.
36. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *European Urology*. 2014;65(3):565–73.
37. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2002 Sep;90(4):427–32.
38. Ratti MM, Gandaglia G, Alleva E, Leardini L, Sisca ES, Derevianko A, et al. Standardising the Assessment of Patient-reported Outcome Measures in Localised Prostate Cancer. A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2021 Nov;
39. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang L-C, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2020 Jan;323(2):149–63.

40. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol.* 2009 Oct;27(5):607–12.
41. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol.* 2017 Apr;24(2):8728–33.
42. Hale GR, Shahait M, Lee DI, Lee DJ, Dobbs RW. Measuring Quality of Life Following Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:1373–82.
43. Giesler RB, Given B, Given CW, Rawl S, Monahan P, Burns D, et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer.* 2005 Aug;104(4):752–62.
44. Schumacher O, Luo H, Taaffe DR, GalvãoDA, Tang C, Chee R, et al. Effects of Exercise During Radiation Therapy on Physical Function and Treatment-Related Side Effects in Men With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Nov;111(3):716–31.
45. Ussing A, Mikkelsen M-LK, Villumsen BR, Wejlgaard J, Bistrup PE, Birkefoss K, et al. Supervised exercise therapy compared with no exercise therapy to reverse debilitating effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 Sep;
46. Anderson CA, Omar MI, Campbell SE, Hunter KF, Cody JD, Glazener CMA. Conservative management for post prostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database SystRev.* 2015 Jan;1(1):CD001843.
47. Chen Y-C, Lin P-H, Jou Y-Y, Lin VC-H. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoSOne.* 2017;12(5):e0130867.
48. Pavlovich CP, Levinson AW, Su L-M, Mettee LZ, Feng Z, Bivalacqua TJ, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int.* 2013 Oct;112(6):844–51.
49. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):464–73.
50. Philippou YA, Jung JH, Steggall MJ, O'Driscoll ST, Bakker CJ, Bodie JA, et al. Penile rehabilitation for post prostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database SystRev.* 2018 Oct;10(10):CD012414.
51. Dieperink KB, Johansen C, Hansen S, Wagner L, Andersen KK, Minet LR, et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer.* 2013 Dec;109(12):3005–13.
52. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesteroneacetate, and cyproteroneacetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology.* 2010;11(2):147–54.

53. GalvãoDA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Jan;28(2):340–7.
54. GalvãoDA, Newton RU, Chambers SK, Spry N, Joseph D, Gardiner RA, et al. Psychological distress in men with prostate cancer undertaking androgen deprivation therapy: modifying effects of exercise from a year-long randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021 Sep;24(3):758–66.
55. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: Evidence-based management of side effects. *BJU International*. 2013;111(4):543–8.
56. Skolarus TA, Caram M v, Shahinian VB. Androgen-deprivation-associated bone disease. *Curr Opin Urol*. 2014 Nov;24(6):601–7.
57. Nair-Shalliker V, Bang A, Egger S, Clements M, Gardiner RA, Krickler A, et al. Post-treatment levels of plasma 25- and 1,25-dihydroxy vitamin D and mortality in men with aggressive prostate cancer. *Scientific Reports* [Internet]. 2020;10(1):7736. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62182-w>
58. Grant WB. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*. 2020 Jan;40(1):491–9.
59. Shapiro CL, van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019 Nov;37(31):2916–46.
60. Briot K, Paccou J, Beuzeboc P, Bonnetterre J, Bouvard B, Confavreux CB, et al. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint Bone Spine*. 2019 Jan;86(1):21–8.
61. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2008–12.
62. Clemons M, Ong M, Stober C, Ernst S, Booth C, Canil C, et al. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Jan;142:132–40.
63. Smith MR, Egerdie B, HernándezToriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Aug;361(8):745–55.
64. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan;379(9810):39–46.

Bölüm 26

Prostat Kanserinde Definitif Tedavi Sonrası Gelişen Cinsel Fonksiyon Bozuklukları ve Tedavi Yaklaşımları

Aykut Demirci, Ömer Batuhan Akıncı, Halil Başar

Giriş

Prostat kanseri yaşa göre standardize edilmiş %30.7 insidans ve %7.7 mortalite oranları ile erkekler arasında en sık görülen kanser türü olup, kansere bağlı ölüm riski açısından da ikinci sırada yer almaktadır. Geliştirilen takip programları sayesinde prostat kanseri tanı oranları artmıştır. 2020 Yılında tüm dünya genelinde 1.5 milyona yakın yeni prostat kanseri tanısı konulmuştur.¹Bu durum, definitif tedavi oranlarının ve bunlara bağlı gelişebilecek komplikasyon oranlarının artmasına; ayrıca, kansere bağlı sağ kalımın artmasıyla birlikte hastalarda daha iyi bir yaşam kalitesi beklentisini de doğurmuştur.²Bu yüzden seksüel fonksiyonların korunmasında giderek önem kazanmıştır.

Sağlıklı bir cinsel ilişki için kişide cinsel istek, uyarılma ve orgazm gibi aşamaların sırasıyla gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu durumu etkileyebilecek fiziksel yada psikolojik bir etken cinsel fonksiyon sorunlarının gelişmesine neden olmaktadır.³Prostat kanserinde radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) gibi definitif tedaviler sonrası hastalar erektile disfonksiyon, libido kaybı, orgazmik fonksiyon bozuklukları, penil kısalma ve peyroni hastalığı gibi cinsel sorunlarla karşılaşmaktadırlar.⁴

Radikal Prostatektomi Sonrası Seksüel Disfonksiyon

Radikal prostatektomi lokalize evre, düşük-orta risk prostat kanseri hastalarında ilk tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Açık teknikle yapılabileceği gibi laparoskopik veya robotik yardımlı olarak da yapılabilmektedir. Hastaların cinsel fonksiyonlarının korunmasında merkez tecrübesinin yanında cerrahın operasyon tekniğine hakimiyeti de önem taşımaktadır.⁵Hastaların ameliyat sonrası gelişebilecek seksüel fonksiyon bozuklukları hakkında bilgilendirilmesi hasta memnuniyeti açısından önemlidir.

Erektile Disfonksiyon

Erektile disfonksiyon (ED), başarılı bir cinsel ilişki için penil ereksiyonun sağlanması ve sürdürülmesinde zorlanma olarak tanımlanmaktadır.⁶Erektile fonksiyonların sağlanması için santral ve periferik sinir sisteminin, penis kavernöz düz kaslarının ve vasküler yapıların korunmuş olması gerekmektedir. Post-RP ED insidansı operasyon sonrası dönemlere göre değişmekle birlikte %14-47 aralığında yer almaktadır. Post-RP ED ile başvuran hastalarda anamnezin yanında Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF) anket formunun doldurulması, penil doppler ultrasonografi, nokturnal penil tımesans ve rigiditegibi testlerin yapılması hastalığın şiddetini değerlendirmeye yardımcı olmaktadır.⁷

Patofizyoloji

Post-RP ED patofizyolojisinde nörojenik, vasküler ve yapısal değişiklikler yer almaktadır. Kavernöz sinirlerin orijin aldığı pelvik sinir pleksusu seminal vezikül posterolateral duvarında yer almaktadır; burası, korpus kavernozuma sempatik ve parasempatik inervasyonun sağlandığı otonomik inervasyonunda kavşak noktasıdır. Kavernöz sinirlerin ve pelvik pleksusun RP operasyonu sırasında direk travma, sıcaklık ve gerilme gibi sebeplerle zarar görme riski vardır.⁸ Sinir hasarı ile birlikte gelişen nöropraksinin flask peniste geliştirdiği düşük oksijen direnç durumunun düz kas hücrelerinde apoptoza neden olduğu görülmüştür. Bu yüzden farklı operasyon teknikleri geliştirilmeye çalışılmış ve bilateral sinir koruyucu teknik post-RP ED riskini azaltmak için tanımlanmıştır. Her ne kadar ED riskinde bir miktar azalma sağlanmış olsada bazı hastalarda bu durumun devam ettiği görülmüştür. ED'un devam ettiği hastalarda ayrıca, vasküler patolojinin de rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda %59 oranında arteriyel yetmezlik, %26 venöz kaçak ve geri kalanında ise her iki durumun beraber olduğu belirtilmiştir. Penis kavernöz cisminde yeterli kan akımının sağlanamaması nedeniyle gelişen hipoksi ile birlikte TGF- β 'nin rol oynadığı kavernozal cisimde kollajen birikimi oluşmaktadır ve bu durum kavernozal fibrozis ile sonuçlanmaktadır.⁹

Erektile Disfonksiyona Tedavi Yaklaşımları

Penil Rehabilitasyon

Penil kavernöz düz kas hücrelerinde hipoksik kalan dönemin mümkün olan en kısa sürede geri dönüşünü sağlayarak ereksiyonun devam ettirilmeye çalışılması, rehabilitasyonun ana amacını oluşturmaktadır. Bu konuda PDE5i, intrakavernozal ve intraüretral tedaviler, vakum ereksiyon cihazları kullanılmaktadır.¹⁰

PDE5i Tedavisi

Seksüel uyarı sonrası penis kavernöz cisimlerinde endotelial hücrelerden salınan nitrik oksidin (NO) guanilat siklazı aktive etmesi, guanozin trifosfatın (GTP) siklik guanozin trifosfata (cGTP) dönüşmesi ve böylece düz kas hücrelerinin genişlemesiyle birlikte kanın kavernöz cisimlere dolması penil ereksiyonu sağlamaktadır. PDE5i'leri cGMP'nin yıkılmasını inhibe ederek ereksiyonun uzamasına neden olmaktadır. Baş ağrısı, yüzde kızarma, nazal konjesyon, nazofarenjit ve dispepsi PDE5i'lerinin kullanımına bağlı en çok görülen yan etkiler arasındadır.

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda deneysel kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda PDE5i verildiğinde kronik kullanımda peniste endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) düzeyinin arttığı bunun RP sonrası muhtemel gelişebilecek düz kas hücrelerinde apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir.¹¹ Klinik çalışmalara bakıldığında oral sildenafil kullanılan post RP hastalarında 18 ayın sonunda yardımsız ereksiyon sağlayan hasta oranının rehabilitasyon uygulanmayan gruba göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür (%52,%19, $p<0.001$, sırasıyla). Ayrıca, ortalama erektil rijiditenin ($53\pm21\%$, $26\pm43\%$, $p<0.01$) ve IIEF anketinde erektil fonksiyon (EF) skorlarının (22 ± 6 , 12 ± 14 , $p<0.01$, sırasıyla) rehabilitasyon olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹² RP yapılan 422 erkeğin incelendiği çok merkezli bir çalışmada, günlük ve sadece cinsel ilişki öncesi tadalafil kullanımının cerrahi

öncesi erektil fonksiyonlara geri dönüşün sağlanması üzerine etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada 9. ayın sonunda günlük tadalafil kullananlarda %22.3, isteğe bağlı kullananlarda 11.3, plasebo grubunda ise %7.8 olduğu görülmüştür. Fakat, tedavi bırakıldığında bu etkinin korunmadığı ve tekrar başladığında ise 3 ay içinde tedaviye cevap verenlerin oranının iki katına çıktığı görülmüştür.¹³

RP sonrası penil rehabilitasyonda mevcut kişisel riskler düşünülerek PDE5i'leri mümkün olan en kısa sürede hastalara başlanılmalıdır. Erektil fonksiyonların sağlanma oranının erken dönemde %15 civarında olmakla birlikte en az iki yıllık tedavinin gerekebileceği hastalara belirtilmelidir.¹⁴

İntrakavernozal Enjeksiyon Tedavisi

ED tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon (İKE) diğer kullanılan bir tedavi yöntemidir. İKE tedavisi ilişkiden 5-10 dakika öncesinde yapılır ve ereksiyon sağlandığında, etkisi yaklaşık 2 saat sürebilmektedir. Enjeksiyon sonrası korpus kavernoza dilatasyonla beraber ereksiyonun gelişmesi beklenilmektedir. Fentolamin, papaverin ve prostaglandin E1(PGE1) İKE tedavisinde en çok kullanılan ajanlardır. Bu ilaçların etki mekanizmasına bakıldığında, fentolamin alfa adrenerjik reseptör antagonisti olarak vazodilatasyon yaparak, PGE1 siklik AMP düzeyinin artmasıyla hücre içi kalsiyum düzeyinin azalmasına ve penil vasküler düz kas hücrelerinde arteriyel dilatasyona neden olarak ereksiyonu sağlar.^{15,16} Papaverin ise düz kas gevşemesi, non-selektif PDE inhibisyonu ve kalsiyum kanal inhibisyonu gibi direkt etkilerle ereksiyonu sağlamaktadır.¹⁷

Penil rehabilitasyon için alprostadil ile İKE tedavisi uygulanan ve haftada 3 kez penil enjeksiyon yapılan hastaların incelendiği bir çalışmada 6. ayın sonunda İKE yapılan grupta %67 oranında spontan ereksiyonun sağlandığı ve cinsel ilişkiye girebildiği görülmüştür. Ayrıca, 18 ay sonunda takipte ilaçsız cinsel ilişkiye girebilenlerin oranının %52 olduğu, ortalama erektil rijiditenin ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre yüksek olduğu ($53 \pm 21\%$, $26 \pm 43\%$, sırasıyla) ve bu durumun IIEF anketinde alınan ortalama EF skorları (22 ± 6 , 12 ± 14 , sırasıyla) bakımından da devam ettiği görülmüştür.¹²

Hastalarda %11 oranında görülen enjeksiyon yerinde ağrı ve %10'a varan tedavi başarısızlığı İKE tedavisinin bırakılma nedenleri arasında sayılmaktadır. Ayrıca, İKE tedavisinin önemli komplikasyonları arasında yer alan ağrılı ereksiyon durumu olarak bilinen priapizm ise %1 ile %5 arasında gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlara karşın hastalar bilgilendirilmelidir.¹⁸

Vakum Ereksiyon Cihazı

Vakum ereksiyon cihazı (VEC) yapmış olduğu negatif basınç etkisi ile peniste pasif genişlemeye neden olmaktadır. Hastalara kanın geri dönmemesi için penis köküne penil halka takılması önerilmelidir. Kavernoöz sinir hasarı yapılan ratlarda VEC uygulamasının düz kas hücrelerinin ve endotelial bütünlüğün korunduğu gösterilmiştir. RP sonrası ED gelişen 109 erkek hastanın incelendiği diğer bir çalışmada erken dönemde VEC başlanan hastaların %80'nin cinsel ilişkiye girebildikleri 9. ay sonunda %17'sinde spontan ereksiyonların sağlandığı ve bunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür.¹⁹ VEC tedavisi

diğer yöntemlerle kombine olarak kullanılabilir. RP sonrası erektil fonksiyonların düzelmesinde PDE5i ve PDE5i ile VEC tedavisinin kontrol grubuna göre belirgin olarak başarılı olduğu gösterilmiştir.²⁰ Ayrıca, VEC tedavisi penil uzunluğun korunabildiği tek rehabilitasyon yöntemidir.²¹ VEC tedavisine bağlı olarak peniste uyuşma, ağrı ve morarma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Doğru negatif basıncın sağlanmasıyla bu yan etkiler azaltılabilir. Bunun için basınç ayarlı pompaların kullanılması önerilmektedir. Peniste soğukluk ve spontan ereksiyon yokluğu diğer önemli yan etkileri arasında yer almaktadır.²¹

İntraüretral Tedavi

PGE1'in organik kaynaklı ED tedavisi için intraüretral suppozituar formu mevcuttur. İntraüretral PGE1 penil kan akımını ve dolayısıyla oksijenizasyonu artırdığı için RP sonrası penil rehabilitasyon amaçlı kullanılmaktadır.²² ED tedavisinde ilk kez kullanan hastalarda %70'e varan başarı oranına sahiptir. Günlük sildenafil ile penil rehabilitasyon yapılan hastalarla intraüretral PGE1 tedavisinin başarısını inceleyen bir çalışmada bir yılın sonunda erektil fonksiyonların korunması açısından tedavi modaliteleri arasında bir fark bulunamamıştır.²³ Radikal prostatektomi sonrası altıncı ayın sonunda %37 başarı oranına sahip olmasına rağmen maalesef hastaların %32'si bu tedaviyi yan etkilerinden dolayı bırakmak zorunda kalmaktadır.²⁴ Lokal ağrı (%29-41) ve hipotansiyona (%1.9-14) bağlı sersemlik en sık görülen yan etkiler arasındadır.

Penil Protez İmplantasyonu

RP sonrası oluşan ED hastalığında penil protez uygulaması, her ne kadar invaziv bir işlem ve diğer tedavi seçeneklerine yanıt alınamayan hastalarda son başvuru olan yöntem olsa da- hastaların sonuçtan en fazla memnun kaldıkları tedavi seçeneğidir. Özellikle, hastanın istediği zaman tam rijiditeyi sağlayarak ilişkiye girebilmeyi başarması, bu memnuniyetin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır.²⁵ ED hastalarında penil protez uygulamasının en sık ikinci nedeni RP sonrası gelişen ED olsa da RP yapılan hastaların sadece % 1-2'si bu tedaviye yönlendirilmektedir. Bu durumun oluşmasına etnik faktörler, kişinin partnerinin olup olmaması, yaş gibi sebeplerin yanında gelişen nöropraksinin düzelmesi için doktorlarının en az bir yıl beklenmesinden dolayı olabileceği düşünülmektedir.^{26,27}

Penil protezler tek, iki ve üç parçalı olarak üç tipe ayrılmaktadır. Protez tiplerinin özelliklerinin cerrah tarafından bilinmesinin hem uygulanacak teknik hem de hasta seçimi bakımından önemi büyüktür. Tek parçalı protezlerin bükülebilir ve cerrahi olarak kolay takılabilir olması gibi avantajları mevcuttur. İki ve üç parçalı protezler ile doğala yakın bir ereksiyon sağlanabilirken, hasta veya partnerinin protezin pompa kısmını kullanırken sağ el kullanımında sıkıntı yaşamıyor olduklarının tespitinde önemlidir. İki parçalı protezlerin rezervuar boşluğu oluşturulmasına ihtiyaç duyulmazken, üç parçalı protezler içinse rezervuar yerleştirilirken özellikle, radikal prostatektomi sonrası retropubik bölgedeki yapışıklıklar sıkıntı yaratabilmektedir.²⁸ Penil protez cerrahisinde iki önemli komplikasyon enfeksiyon ve protezde gerçekleşebilecek mekanik problemlerdir. Teknik anlamda son dönemde kullanılan protezlerdeki gelişime bağlı olarak mekanik problemler % 5 ve daha altına gerilemiştir. Cilt temizliği, antibiyotik profilaksisin kullanımı ve cilt ile teması engelleyecek yöntemlerin de kullanılması ile enfeksiyon oranları %3'lere kadar düşmüştür.²⁹

Libido Azalması

Libido kişinin en basit anlamda cinselliği arzulaması olarak tanımlanmaktadır. Libido azalması her yaştan erkeğin karşılaşılabileceği bir sorundur.18–74 Yaş arası 1475 erkekle yapılan bir çalışmada libido kaybının %16 oranında görüldüğü ilerleyen yaş, eklenen komorbid hastalıklar ve yaşanan duygusal stresle birlikte bu olasılığın iki üç kata kadar artabileceği belirtilmiştir.³⁰ Lokalize prostat kanseri nedeniyle RP yapılan hastalarda cinsel isteksizliğin %60'a kadar çıktığı ve hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür.³¹ Hastalarda özellikle bu durumun farkında olunması ve ameliyat öncesi ve sonrası cinsel danışmanlık verilmesi gerekmektedir.

Orgazm Bozukluğu

Fizyolojik ve psikolojik yönleri olan, ejakülasyonla sonuçlanan bir sürecin başlangıcında gelişen orgazm hali erkekler için cinsel memnuniyetin sağlanmasında önemlidir. RP operasyonu sırasında seminal veziküllerin çıkarılması, vaz deferenslerin bağlanması ile anejakülasyonun yaşanması hastaların cinsel deneyimlerini de etkilemekte ve bu durum orgazmik disfonksiyonun gelişmesine neden olmaktadır.³¹ Orgazmı azalma ve/veya tam yokluk durumu RP operasyonu geçiren hastaların %70'ine yakınında geliştiği gösterilmiştir.³² RP sırasında sinir koruyucu teknik uygulamasının, genç hastalar ve 60 gramın altında prostat boyutuna sahip hastalarda orgazm koruma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur.³³

Orgazm sırasında ağrı olarak tariflenen disorgazmide hastaların %63'ünde peniste, %24'ünde rektumda, %9'unda karında ve %4'ünde ise vücudun diğer bölgelerinde görüldüğü ve bu ağrıların hastalarda çoğunlukla 1 dakikadan az sürdüğü, nadirense 1 saatten uzun sürdüğü görülmüştür. Açık cerrahi uygulanan hastalarda (%11.6), robot yardımlı RP uygulananlara (%7.1; p=0.04) göre anlamlı derecede daha yüksek ağrılı orgazm prevalansının olduğu bulunmuştur. Ağrının etiyojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, orgazm sırasında yoğun mesane boynu kapanması sırasında vezikouretral anastomoz spazmlarının veya pelvik taban distonisinin neden olabileceği düşünülmektedir. Bu araştırmalarda alfa bloker kullanımının disorgazmiden şikayet eden hastaların %77'sinde ağrıyı iyileştirmeye yardımcı olduğu gözlemlenmiştir.³⁴

Orgazm sırasında istemsiz idrar kaçırma durumu olarak tariflenen klimaktüri ise RP sonrası görülebilecek diğer bir orgazmik bozukluktur. Bu durum, cinsel uyarılma, ön sevişme veya mastürbasyon sırasında istemeden idrar kaçırma anlamına gelen uyarılma inkontinansından farklıdır. Klimaktüri durumu henüz tam olarak tanımlanmamış olsa da, erken veriler %20 ile %93 arasında değişen bir prevalansı olduğunu düşündürmektedir. External sfinkter yapısının sağlam olması ve anastomoz için bırakılan üretra boyunun uzun olmasının klimaktürinin önlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.³⁴

Peyroni Hastalığı ve Penil Kısılma

Penil düz kaslarda ve vasküler yapılarda meydana gelen post RP sonrası görülen değişikliklere bağlı olarak penis boyunda kısılma ve eğrilik gibi sorunlar oluşabilmektedir. Bu durumun peniste gelişen hipoksi ile birlikte oluşan profibrotik durumun yol açtığı kollajen birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁵

Penil boy ölçümü için RP hastalarında belirlenen ideal bir zamanlama olmamakla birlikte çalışmalarda standart bir penis boy ölçümü yönteminin olmaması da post RP penis kısalması durumunun değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Kateterin alındığı dönem olarak tespit edilen erken dönemin en fazla penis boyunda kısalmanın olduğu dönem olduğu, gelişen sempatik hiperinervasyonun ortalama flask ve gergin penis boyunda sırasıyla 6.7 mm, 8.4 mm kadar bir kısalmayaptığı tespit edilmiştir.³⁶ Operasyon sonrası 3. ayda hastaların %68'inde peniste kısalma olduğu bulunmuş ve bu durumun 6. ve 12. ayda da devam ettiği görülmüştür. Sinir koruyucu yaklaşımın ise ne erken dönem ne de geç dönemde penis boyunun korunması üzerine etkisi olduğu tespit edilememiştir.³⁷ Penil rehabilitasyon yöntemleri arasında VEC uygulamasının penis boyunun kısalmasını önlemek için hastalara erken dönemde başlanması önerilmektedir.³⁸

Gelişen penil fibrozisin RP sonrası peyroni hastalığının etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. RP sonrası fibrotik değişikliklerin hastaların %46'sında görüldüğü ve bu hastalarda çoğunlukla peyroni hastalığının geliştiği, kum saati deformitesi gibi daha ciddi durumların ise peyroni hastalarının %24'ünde olduğu bulunmuştur.³⁶ Daha fazla hastayla yapılan diğer bir çalışmada ise gerçek insidansın %16.7 oranında olduğu ama bu durumun yine de genel popülasyona göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir.³⁹ Peyroni hastalığı ve penil uzunlukta kısalma hastaların cinsel yaşam kalitesini kötü yönde etkilemektedir, uygun hastada gerekli yaklaşımın planlanması ve hastalara operasyon öncesi bu konuda bilgilendirme yapılması önerilmektedir.

Radyoterapi Sonrası Seksüel Disfonksiyon

Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri hastalarında radyoterapi (RT) diğer bir tedavi seçeneğidir. Brakiterapi, eksternal beam radyoterapi (EBRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) gibi yöntemler prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Erektile disfonksiyon, libido kaybı ve orgazmik bozukluk radyoterapi sonrası gelişebilecek seksüel disfonksiyon bozuklukları arasındadır.^{40,41}

İleri yaş hastalar ve erektile fonksiyonların işlem öncesi kötü olması RT sonrası erektile disfonksiyon gelişmesi açısından risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Penis kökünün radyasyona maruz bırakılması ve erektör sinirlerin işlem sırasında etkilenmesi bu riski artıran diğer teknik zorlukları oluşturmaktadır. Özellikle, verilen radyasyon dozunun 50 Gy ve üzerine çıkması erektile disfonksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Düşük doz brakiterapinin prostat kanserinde prostat kapsülü dışına çıkmadan sadece prostat dokusunu hedeflemesinin ED açısından avantajlı olduğu potans oranlarının %70-100 arasında olduğu görülmüştür. Ayrıca, son yapılan çalışmalarda IMRT'nin de %39-100 potans oranı ile düşük doz brakiterapi kadar erektile fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir.⁴²

RT verilen merkezlerde hasta seçimi, merkezin tecrübesi ve RT verilirken kullanılan teknik, tedavi sonrası cinsel fonksiyonların kalitesini etkileyen önemli faktörler arasındadır.

Kaynaklar

- 1- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
- 2- Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1250-61. doi: 10.1056/NEJMoa074311. PMID: 18354103.
- 3- Teloken C. Management of erectile dysfunction secondary to treatment for localized prostate cancer. *Cancer Control*. 2001;8(6):540-545.
- 4- Benson CR, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. Sexual dysfunction following radical prostatectomy. *J Androl*. 2012 Nov-Dec;33(6):1143-54. doi: 10.2164/jandrol.112.016790.
- 5- 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 Feb;103(4):448-53. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08012.x. Epub 2008 Sep 3. PMID: 18778350.
- 6- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993 Jul 7;270(1):83-90. PMID: 8510302.
- 7- Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, Kojima K, Yamamoto A, Numata A. Effect of radical retropubic prostatectomy on erectile function, evaluated before and after surgery using colour Doppler ultrasonography and nocturnal penile tumescence monitoring. *BJU Int*. 2001 Aug;88(3):244-7. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02271.x. PMID: 11488738.
- 8- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128:492-7.
- 9- Mulholland JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol*. 2002 Mar;167(3):1371-5. doi: 10.1016/s0022-5347(05)65303-7. PMID: 11832735.
- 10- Lima TFN, Bitran J, Frech FS, Ramasamy R. Prevalence of post-prostatectomy erectile dysfunction and a review of the recommended therapeutic modalities. *Int J Impot Res*. 2021 May;33(4):401-409. doi: 10.1038/s41443-020-00374-8. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33204007.
- 11- Lysiak JJ, Yang SK, Klausner AP, Son H, Tuttle JB, Steers WD. Tadalafil increases Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, and prevents apoptotic cell death in the penis following denervation. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):779-85. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.021. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18082193.
- 12- Mulholland J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med*. 2005 Jul;2(4):532-40; discussion 540-2. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00081_1.x. PMID: 16422848.

13-Mulhall JP, Brock G, Oelke M, Fode M, Probst KA, Henneges C,et al. Effects of Tadalafil Once-Daily or On-Demand vs Placebo on Return to Baseline Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy--Results from a Randomized Controlled Trial (REACTT). *J Sex Med.* 2016 Apr;13(4):679-83. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.01.022. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27045264.

14-Fode M, Ohl DA, Ralph D, Sønksen J. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: what the evidence really says. *BJU Int.* 2013 Nov;112(7):998-1008. doi: 10.1111/bju.12228. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23826962.

15-National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5775, Phentolamine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phentolamine>. Accessed Nov. 13, 2020.

16-Melanie R, Hew VG. Prostaglandin E1. Treasure Island, FL:StatPearls Publishing; 2020.

17-National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 4680, Papaverine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Papaverine>. Accessed Nov. 13, 2020.

18-Virag R, Shoukry K, Floresco J, Nollet F, Greco E. Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. *J Urol.* 1991;145:287-92.

19-Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK,et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res.* 2006 Jan-Feb;18(1):77-81. doi: 10.1038/sj.ijir.3901380. PMID: 16107868.

20-Basal S, Wambi C, Acikel C, Gupta M, Badani K. Optimal strategy for penile rehabilitation after robot-assisted radical prostatectomy based on preoperative erectile function. *BJU Int.* 2013 Apr;111(4):658-65. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11487.x. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23186312.

21-Lehrfeld T, Lee DI. The role of vacuum erection devices in penile rehabilitation after radical prostatectomy. *Int J Impot Res.*2009;21:158-64.

22-Melanie R, Hew VG. Prostaglandin E1. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.

23-McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, Lepor H, Wagner KR, Engel JD. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol.* 2010 Jun;183(6):2451-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.01.062. Epub 2010 Apr 18. PMID: 20403617.

24-Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int.* 2007 Dec;100(6):1317-21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07124.x. Epub 2007 Sep 11. PMID: 17850385.

25-Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. J Urol. 2000;164:376–80.

26-Stephenson RA, Mori M, Hsieh YC, Beer TM, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study. J Urol. 2005 Aug;174(2):646-50; discussion 650. doi: 10.1097/01.ju.0000165342.85300.14. PMID: 16006930.

27-Tal R, Jacks LM, Elkin E, Mulhall JP. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEER-Medicare database. J Sex Med. 2011 Jun;8(6):1797-804. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02240.x. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21426495.

28-A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho, G. Corona, T.H. Jones, A. Kadioglu, et al. Management of erectile dysfunction: EAU European Association of Urology; 2022. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>.

29-Serefoglu EC, Mandava SH, Gokce A, Chouhan JD, Wilson SK, Hellstrom WJ. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. J Sex Med. 2012 Aug;9(8):2182-6. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02830.x. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22759917.

30-Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. Eur Urol. 2012 Aug;62(2):273-86. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.047. Epub 2012 May 3. PMID: 22575910.

31-Benson CR, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. Sexual dysfunction following radical prostatectomy. J Androl. 2012 Nov-Dec;33(6):1143-54. doi: 10.2164/jandrol.112.016790.

32-Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P, Valenzuela R, Aviv N, Parker M, et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. BJU Int. 2004 Sep;94(4):603-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05009.x. PMID: 15329121.

33-Tewari A, Grover S, Sooriakumaran P, Srivastava A, Rao S, Gupta A, et al. Nerve sparing can preserve orgasmic function in most men after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2012 Feb;109(4):596-602. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10402.x. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21851544.

34-Clavell-Hernández J, Martin C, Wang R. Orgasmic Dysfunction Following Radical Prostatectomy: Review of Current Literature. Sex Med Rev. 2018 Jan;6(1):124-134. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.09.003. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29108976.

35-Martínez-Salamanca JJ, Martínez-Ballesteros C, Portillo L, Moncada I, Carballido J. Cambios morfológicos penianos tras prostatectomía radical: revisión de la evidencia [Penile morphometric changes after radical prostatectomy: Evidence-based]. Actas Urol Esp. 2010 Jul;34(7):579-85. Spanish. PMID: 20540873.

36-Ciancio SJ, Kim ED. Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy. BJU Int. 2000 Jan;85(1):101-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00364.x. PMID: 10619955.

37-Gontero P, Fontana F, Bagnasacco A, Panella M, Kocjancic E, Pretti G,et al. Is there an optimal time for intracavernous prostaglandin E1 rehabilitation following nonnerve sparing radical prostatectomy? Results from a hemodynamic prospective study. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2166-9. doi: 10.1097/01.ju.0000064939.04658.15. PMID: 12771740.

38-Köhler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P,et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):858-62. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07161.x. PMID: 17822466.

39-Tal R, Heck M, Teloken P, Siegrist T, Nelson CJ, Mulhall JP. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med.* 2010 Mar;7(3):1254-61. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01655.x. PMID: 20500447.

40-Helgason AR, Adolfsson J, Dickman P, Fredrikson M, Arver S, Steineck G. Waning sexual function-the most important disease specific distress for patients with prostate cancer. *Br J Cancer.*1996;73:1417–21.

41-Nelson CJ, Mulhall JP, Roth AJ. The association between erectile dysfunction and depressive symptoms in men treated for prostate cancer. *J Sex Med.* 2011;8:560–6.

42-Hunt AA, Choudhury KR, Nukala V, Nolan MW, Ahmad A, Ashcraft KA,et al. Risk of erectile dysfunction after modern radiotherapy for intact prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 Mar;24(1):128-134. doi: 10.1038/s41391-020-0247-x. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647352.

Bölüm 27

Prostat Kanseriinde Takip

Demirhan Örsan Demir, Yusuf Gökkurt, Yıldırım Yıldız

Giriş

Prostat kanserinde takibin amacı hastaların tedaviye uyumunu sağlamanın yanında erken ve geç dönemde onkolojik sonuçları değerlendirmektir. Tedavinin olası yan etkilerinin takip edilerek gerekli durumlarda uygun müdahalenin yapılması onkolojik sonuçların yanında fonksiyonel ve psikolojik sonuçların da iyileştirilmesini sağlar. İyi planlanmış hasta takibi gerektiğinde daha ileri tedavi seçeneklerinin zamanında uygulanabilmesi için de gereklidir.

1-Lokal tedavi sonrası takip

Lokal tedaviler radyoterapi, brakiterapi, radikal prostatektomi ve bunlara ek olarak uygulanan adjuvan tedavileri içermektedir. Tedavi sonrası yapılacak ilk ziyaret, radikal prostatektomi yapıldıysa patoloji hakkında hastaya bilgi verilmesi, tedaviye bağlı bir komplikasyon gerçekleşmişse bunun tespiti ve hastanın psikolojik durumunun değerlendirilmesini içerir. Prostat kanseri teşhisi konulan hastalarda depresyon riskinde artış görülmüştür ve tedavi sonrası bu risk daha da artmaktadır, bu sebeple hastalar psikolojik yönden de izlenmelidir.^{1,2} Takip takvimi hastanın klinik durumuna göre özelleştirilebilir. Her ziyarette, hastalık ve uygulanmış tedaviye bağlı oluşabilecek olası yan etkileri içeren detaylı bir anamnez alınmalıdır. Hastalığın seyri ile ilgili değerlendirmenin yanında hastanın mental durumu da irdelenmelidir.

1.2 PSA takibi

PSA takibi prostat kanseri izlemindeki ana basamaktır. Farklı tedavi seçeneklerinde prostat kanseri rekürrensi için PSA eşik değeri değişse de PSA ikilenme zamanı bütün tedavi seçenekleri için önem arz etmektedir.³ PSA izlemlerinin hangi sıklıkla yapılması gerektiğiyle ilgili prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda klinisyen hastanın durumuna göre karar verebilir.

1.3 Aktif izlemede takip

Yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmadığından aktif izlem için hasta seçimi konusu tartışmalıdır. Literatürde en sık önerilen ve günlük pratikte en sık tercih edilen aktif izleme alınma kriterleri şunlardır.^{4,5}

- ISUP grade 1
- Klinik evre T1c-T2a
- PSA<10 ng/ml
- PSA dansitesi <0,15 ng/ml/cc
- <2-3 pozitif kor sayısı ve her birindeki kanser tutulumunun %50' den az olması

DETECTIVE çalışmasında ise maksimum pozitif kor sayısı ve korlardaki kanser tutulumunun yüzdesi hakkında konsensüs sağlanamamışken, manyetik rezonans (MR) görüntülemeye yaygın hastalık bulgusu olan hastaların aktif izleme alınmaması önerilmiştir.⁶Yine DETECTIVE çalışmasına göre ISUP 3 hastalığı olanlar içinde aktif izlem uygun bulunmamıştır. 32 çalışmayı içeren bir meta-analizde erken evre prostat kanserinde progresyonla ilişkili 3 klinikopatolojik durum olduğu bildirilmiştir; PSA dansitesi, 2 den fazla pozitif kor ve Afro-amerikan ırk.⁷ Eğer patoloji raporunda sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, predominant duktal karsinom, ekstraprostatik yayılım ve lenfovasküler invazyon varsa hasta aktif izleme alınmamalıdır.⁸ Aktif izleme alınan hastalarda örnekleme hatasını dışlamak için 6-12 ay sonra yeniden biyopsi yapılması zorunludur.⁹2018 yılında yapılan bir meta-analizde hastaların tekrar biyopsilerinde MR-füzyon biyopsi ile standart transrektal ultrason biyopsi karşılaştırılmış ve MR-füzyon biyopsi ile daha fazla oranda Gleason derecesinde artış saptanmıştır.⁹

Aktif izleme alınan hastaların takibi için bir program belirlenmelidir. Yılda en az bir kere dijital rektal muayene, en az 6 ayda bir PSA takibi ve aralıkları için tam bir süre belirtilmesi de tekrarlayan biyopsiler yapılmalıdır. Hastalığın yeniden sınıflandırılması için yalnız PSA değerindeki değişikliğin yeterli olmadığı buna tekrar biyopsilerde histolojik değişikliklerin de eşlik etmesi gerektiği bildirilmiştir.⁶

2016 yılında seri MR görüntülemeye tümör değerlendirilmesini standart hale getirmek için Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation (PRECISE) kriterleri oluşturulmuştur.¹⁰ Seri MR görüntülemeye progresyon görülmesi, PRECISE kriterlerine uygun olsun ya da olmasın histolojik progresyon açısından güçlü bir prediktif göstergedir. Eğer biyopsiler sadece MR görüntülemeye progresyona göre yapılırsa biyopsi sayısı yaklaşık olarak %66 oranında azalacaktır ancak histolojik progresyonu olan hastaların %40' ı gözden kaçacaktır. Ek olarak, tekrar biyopsi yapılan hastaların yaklaşık yarısında progresyon saptanmamaktadır.^{11,12} MR görüntülemenin yanında bazı biyokimyasal belirteçlerin kullanılması biyopsi yapılacak hastaların seçiminde klinisyene yardımcı olabilir.^{13,14}

Hastalar aktif izlemde kalmak istedikleri sürece aktif izlem stratejisi devam edebilir; fakat, hastaların bir kısmında prostat kanseri ile yaşama fikri anksiyete yaratmaktadır ve kendi istekleri ile aktif tedaviye geçmek istemektedirler.⁶

1.4 Radikal prostatektomi sonrası PSA takibi

Başarılı bir radikal prostatektomi (RP) sonrası PSA düzeylerinin 1-2 ay içinde ölçülemez seviyeye inmesi beklenir.^{15,16}PSA takip aralığının ne kadar olması gerektiği konusunda kesin bir konsensus olmamakla birlikte; genellikle RP sonrası ilk 3 yıl 6 ayda bir sonrasında yılda 1 kere PSA ölçümü yapılmaktadır.

1.5 Radyoterapi sonrası PSA takibi

Radyoterapi (RT) sonrası PSA düşüşü RP' ye göre daha yavaş seyretmektedir. RT sonrası nadir PSA' ya ulaşma süresi 3 yıla kadar sürebilmektedir. RT sonrası 0.5 ng/mL' nin altındaki PSA değerleri RT başarısı açısından olumlu karşılanmaktadır.¹⁷ 2006 yılında belirlenen ASTRO kriterlerine göre RT sonrası PSA nadir değerinden 2 ng/mL' lik bir yükselme RT tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir.¹⁸

1.6 Dijital rektal muayene

Nadir durumlarda PSA yükselmesi görülmeden de lokal rekürrens görülebileceği görüşü vardır. Bu durum undiferansiye tümörlerle sınırlıdır.¹⁹ Ancak, literatürdeki çalışmalar incelendiğinde dijital rektal muayene (DRM) ile tespit edilmiş lokal nüks saptanmadığından aktif tedavi sonrası ihtiyaç olan tek testin PSA olduğu görüşü hakimdir.^{20,21}

1.7 Radyolojik görüntüleme

PSA artışı olmadığı sürece lokalize prostat kanserli hastalarda görüntülemenin rutin takipte yeri yoktur. Görüntüleme yalnızca bulguların tedavi kararını etkileyeceği hastalarda, biyokimyasal nükste ve semptomu olan hastalarda yapılmalıdır.

1.8 Takibe ne kadar devam edilmeli?

Tedavi başarısızlığı riski yüksek olan hastalarda başlangıç döneminde takipler daha sık yapılmalıdır. Genellikle lokal tedavi sonrası rekürrensler ilk 7 yıl içinde görülür.²² İlk 3 yıl 6 ayda bir daha sonra yılda 1 kere PSA takibi ve gerek görülürse dijital rektal muayene yapılması önerilmektedir. 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası PSA ikilenme zamanı 10 aydan az olan ve tedaviyi ertelemeyi tercih eden hastalarda bile 192 aylık medyan metastazsız sağ kalım ve 204 aylık total sağ kalım izlenmiştir.²³ PSA artışı olmadan semptomatik rekürrens çok nadir görülür. Kemik ağrısı, hematüri, alt ekstremitelerde ödem ve açıklanamayan kilo kaybı gibi semptomlar görülmesi durumunda PSA testi yapılmalıdır. PSA yükselişi ile beraber DRM’ de nodül palpe edilmesi lokal rekürrensi düşündürmelidir.²⁴

2- Hormonal tedavi sırasında takip (Androjen duyarlı dönem)

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT); lokalize veya lokal ileri hastalık için RT ile birlikte, lokal tedaviden sonra nüksü engellemek için monoterapi olarak veya sıklıkla diğer tedavilerle kombine olarak kullanılmaktadır. Bunun amacı medikal tedavi ile ya da orşiektomi ile testosteron üretimini baskılamaktır.²⁵ Kaçınılmaz olarak hastalık ADT’ ye rağmen kastrasyona dirençli hale gelebilir. ADT alan hastalarda takibin amacı, tedaviye uyumu sağlamak, tedavi yanıtını izlemek, yan etkileri erken dönemde tespit etmek ve kastrasyona direnç gelişirse bu durumu zamanında fark etmektir.

2.1 Androjen deprivasyon tedavisi altındaki hastalarda takibin genel çerçevesi

3-6 ayda bir serum testosteron, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve metabolik parametreler takip edilmelidir.²⁵

Testosteron takibi: ADT alan hastalarda standart olarak testosteron takibi yapılmalıdır. Medikal kastrasyon uygulanan hastaların birçoğunda testosteron 20 ng/dL seviyesinin altına inmektedir. Çok sayıda hastada da testosteron 50 ng/dL’ nin altında seyretmektedir. Hastaların %13-38’ inde testosteron bu seviyelere inmemektedir.²⁵ %24 oranında hastada 50ng/ ml düzeyini aşan geçici testosteron artışları görülmektedir. Testosteron eşik değeri 20 ng/ml olarak kabul edilirse bu geçici testosteron yükselişleri %41,3 hastada görülmektedir. Bu durum “acute on-chronic effect” ya da “breakthrough response” olarak adlandırılır.²⁶ Kastre testosteron seviyelerine ulaşamadığı zaman ilaç değişikliği ya da orşiektomi yapılması seçenekleri değerlendirilmelidir. PSA değerleri yükselen her hastada kastrasyon gelişimi açısından testosteron değerleri ölçülmelidir. Aynı şekilde klinik progresyon durumunda da testosteron değerleri incelenmelidir.²⁵

Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) takibi: KCFT bozuklukları tedavinin erken dönemlerinde görüldüğünden ADT alan hastalarda 6. ayda ve sonrasında yılda bir defa KCFT görülmelidir.²⁷ Kullanılan ilacın karaciğer toksisite düzeyine göre takipler daha sık yapılabilir. Alkalen fosfataz (ALP) hem kemik metastazlarında hem de ADT'ye bağlı osteoporozlarda yükselebileceğinden ADT'den doğrudan etkilenmeyen kemiğe özgü ALP izoenzimleri görmek daha yararlı olabilir.²⁸

Böbrek fonksiyon testleri (BFT) ve hematolojik parametreler: Üreteral obstruksiyon veya mesane çıkım obstruksiyonunu saptamak için BFT ve eGFR takibi yapmak bu hastaların takibi için akılcıdır. Ayrıca ADT altındaki hastalarda da hemoglobin düşüşü sık görülen bir durumdur ve hastalardaki halsizliğin sebebi olabilir.²⁵

Metabolik komplikasyonların izlemi: ADT'nin en ciddi komplikasyonları metabolik sendrom, kardiyovasküler yan etkiler, kemik kitlesinde kayıp ve mental problemlerdir. ADT altındaki hastaların açlık kan şekeri, HbA1c ve kan lipid profilleri takip edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar ve 65 yaş üzeri hastalar tedavi öncesi kardiyolojiye konsülte edilmelidir.

Kemik problemlerinin izlemi: ADT'nin osteoporoz riskini artırdığı bilinmektedir. Bu risk tedavi süresi arttıkça daha da artmaktadır.²⁹ Osteoporoz açısından rutin takip DEXA taraması kullanılarak yapılmalıdır.^{30,31} Osteoporoz varlığında kemik koruyucu ajanlar kullanılmalıdır. ADT altındaki hastalarda vitamin D ile serum kalsiyum takibi düzenli olarak yapılmalı ve gerekli durumlarda uygun tedavi verilmelidir.²⁵

Yaşam biçimi, mental durum ve bitkinlik izlemi: Takipteki hastalar fiziksel egzersiz yapmaları için teşvik edilmelidir. Ayrıca, ADT hastaları mental açıdan takip edilmelidir. ADT altındaki hastalarda normal popülasyona göre çok daha fazla depresyon görülmektedir.³² ADT başlanmasıyla birlikte ilk 6 ay içinde bitkinlik ve bilişsel yan etkiler ortaya çıkabilir ve bu durum giderek artış eğiliminde olabilir.³³

2.2 Metastazı olmayan ve ADT alan hastalarda takip

Androjen duyarlı metastatik olmayan prostat kanserli hastaların takibinde anahtar nokta yine düzenli PSA takibidir. PSA 2ng/ml'nin üzerine çıktığında ve metastaz düşündürecek semptomlar ortaya çıktığında radyolojik görüntüleme ertelenmemelidir.²⁵

2.3 Radyolojik görüntüleme

PSA düzeyi stabil ve semptomu olmayan hastalarda radyolojik görüntüleme yapılması önerilmez. Yeni ortaya çıkan kemik ağrısı durumunda kemik taraması ve ilişkili bölgeye yönelik görüntüleme yapılmalıdır. PSA takipleri kastrasyona dirençli prostat kanseri düşündürdüğünde yeniden evreleme için kemik ve BT taraması önerilir. Bu durumda metastaz saptanması büyük oranda görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır.²⁵

2.4 Metastatik hormon duyarlı hastalarda takip

Metastatik hastalar, spinal kord kompresyonu, üriner komplikasyonlar veya artmış kırık riski açısından yakın takip edilmeli ve ilgili bölümlere konsülte edilmelidir. Bu hastalarda takip aralıkları hastanın durumuna göre düzenlenmelidir. Bu gruptaki hastalar büyük olasılıkla RT ve KT tedavisi de alacağı için takip aralıkları aldığı tedaviye ve tedaviye bağlı olası yan etkilere göre değişkenlik gösterecektir.

Yalnızca ADT alan hastalarda PSA'nın 4 ng/ml' nin altında olması muhtemel uzamış yanıtı düşündürür ve hasta asemptomatikse takip aralıkları 3-6 ay olarak planlanabilir.²⁵ Aynı takip aralığı ADT yanında docetaksel alan hastalarda da uygulanabilir. Tedaviye cevap; serum PSA düzeyi, BT ve kemik taramaları ile değerlendirilebilir.³⁴ PSA seviyelerindeki yükselmenin birkaç ay sonrasında genellikle semptomlar başlar. Bu durumda serum testosteron ölçümü ve radyolojik görüntüleme yapılmalıdır.²⁵

2.5 Metastatik hastalıkta tedaviye cevabı değerlendirmede radyolojik görüntüleme

Yumuşak doku metastazlarında tedavi yanıtı "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST) kriterleri kullanılarak değerlendirilebilir. Ancak, tedavi yanıtının değerlendirilmesinin zor olduğu kemik dokuda bu kriterler kullanılamaz.^{35,36} Etkin bir tedavi durumunda da kemik iyileşmesini yansıtan osteosklerotik lezyonlar oluşacağı için BT osteosklerotik metastaz takibinde kullanılamaz. MR görüntüleme ise kemik iliğini doğrudan değerlendirebilir ve morfolojik kriterlere veya difüzyon katsayısındaki değişikliklere dayanarak progresyonu gösterebilir. Ancak bu konuda raporlama açısından standardizasyon gereklidir.³⁷ PET/BT ve MR görüntüleme metastatik hastalarda tedavi takibi için klinik araştırmalar dışında kullanılmamalıdır.³⁸

ADT altındaki metastatik prostat kanserli hastalar PSA yüksekliği olmasa bile görüntüleme yöntemleriyle de takip edilmelidir. 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada docetaksel tedavisinden bağımsız olarak hastaların yaklaşık ¼ ünde PSA yükselmeksizin klinik semptomlar geliştiği görülmüştür. Aynı çalışmada PSA düzeyi 2 ng/ml' den düşük olan her 8 hastadan biri klinik progresyon göstermiştir.³⁹

Kaynaklar

- 1- Rice SM, Oliffe JL, Kelly MT, Cormie P, Chambers S, Ogrodniczuk JS et al. Depression and prostate cancer: Examining comorbidity and male-specific symptoms. *American journal of men's health*. 2018; 12(6), 1864-1872.
- 2- Chambers SK, Hyde MK, Smith DP, Hughes S, Yuill S, Egger S et al. New Challenges in Psycho Oncology Research III: A systematic review of psychological interventions for prostate cancer survivors and their partners: clinical and research implications. *Psycho-oncology*. 2017; 26(7), 873.
- 3- Muller B G, Van den Bos W, Brausi M, Fütterer JJ, Ghai S, Pinto et al. Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project. *World journal of urology*. 2015; 33(10), 1503-1509.
- 4- Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—A systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2018; 109(8), 830-835.
- 5- Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *European urology*. 2015; 67(4), 619-626.

6- Lam TB, MacLennan S, Willemse PPM, Mason MD, Plass K, Shepherd R et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer from an international collaborative study (DETECTIVE study). *European urology*. 2019; 76(6), 790-813.

7- Petrelli F, Vavassori I, Cabiddu M, Coinu A, Ghilardi M, Borgonovo K et al. Predictive factors for reclassification and relapse in prostate cancer eligible for active surveillance: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2019; 91, 136-142.

8- Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Human pathology*. 2017; 38(8), 1207-1211.

9- Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low risk prostate cancer? A systematic review and meta analysis. *BJU international*. 2018; 122(6), 946-958.

10- Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the PRECISE recommendations—a report of a European School of Oncology Task Force. *European urology* 2017; 71(4), 648-655.

11- Hettiarachchi D, Geraghty R, Rice P, Sachdeva A, Nambiar A, Johnson M et al. Can the use of serial multiparametric magnetic resonance imaging during active surveillance of prostate cancer avoid the need for prostate biopsies?—A systematic diagnostic test accuracy review. *European Urology Oncology*. 2021; 4(3), 426-436.

12- Rajwa P, Pradere B, Quhal F, Mori K, Laukhtina E, Huebner NA et al. Reliability of serial prostate magnetic resonance imaging to detect prostate cancer progression during active surveillance: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2021; 80(5), 549-563.

13- Liu JL, Patel HD, Haney NM, Epstein JI, Partin AW. Advances in the selection of patients with prostate cancer for active surveillance. *Nature Reviews Urology*. 2021; 18(4), 197-208.

14- Olsson H, Nordström T, Jäderling F, Egevad L, Vigneswaran HT, Annerstedt M et al. Incorporating Magnetic Resonance Imaging and Biomarkers in Active Surveillance Protocols-Results From the Prospective Stockholm3 Active Surveillance Trial (STHLM3AS). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021; 113(5), 632-640.

15- Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *The Journal of urology*. 1989; 141(5), 1076-1083.

16- Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *The Journal of urology*. 1994; 152(5), 1358-1368.

- 17- Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006; 64(4), 1140-1150.
- 18- Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006; 65(4), 965-974.
- 19- 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. *The Journal of urology*. 1995; 154(6), 2128-2131.
- 20- Doneux A, Parker CC, Norman A, Eeles R, Howich A, Huddart R et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clinical Oncology*. 2005; 17(3), 172-173.
- 21- Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *European urology*. 2005; 48(6), 906-910.
- 22- Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(2), 132-142.
- 23- Marshall CH, Chen Y, Kuo C, Cullen J, Jiang J, Rosner I et al. Timing of androgen deprivation treatment for men with biochemical recurrent prostate cancer in the context of novel therapies. *The Journal of urology*. 2021; 206(3), 623-629.
- 24- Loblaw A, Souter LH, Canil C, Breau RH, Haider M, Jamnicky L et al. Follow-up care for survivors of prostate cancer—clinical management: a program in evidence-based care systematic review and clinical practice guideline. *Clinical Oncology*. 2017; 29(11), 711-717.
- 25- Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Santis MD, Gillessen S. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, 2022.
- 26- Saad F, Fleshner N, Pickles T, Niazi T, Lukka H, Pouliot F et al. Testosterone breakthrough rates during androgen deprivation therapy for castration sensitive prostate cancer. *The Journal of urology*. 2020; 204(3), 416-426.
- 27- Beer TM, Chowdhury S, Saad F, Shore ND., Higano CS, Iversen P et al (2018). Hepatic effects assessed by review of safety data in enzalutamide castration-resistant prostate cancer (CRPC) trials.
- 28- Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*. 2001; 58(2), 101-106.

- 29- Ng HS, Koczwara B, Roder D, Vitry A. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018; 21(3), 403-410.
- 30- Conde FA, Aronson WJ. (2003, September). Risk factors for male osteoporosis. In *Urologic Oncology: Seminars and original investigations* (Vol. 21, No. 5, pp. 380-383). Elsevier.
- 31- Hamdy RC, Baim S, Broy SB, Lewiecki EM, Morgan SL, Tanner SB et al. Algorithm for the management of osteoporosis. *Southern medical journal*. 2010; 103(10), 1009-15.
- 32- Thomas HR, Chen MH, D'Amico AV, Bennett CL, Kattan MW, Sartor O et al. Association between androgen deprivation therapy and patient-reported depression in men with recurrent prostate cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2018; 16(4), 313-317.
- 33- Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin HY et al. Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(18), 2021.
- 34- Harshman LC, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard D, Dreicer R et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(4), 376.
- 35- Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer. *European urology focus*. 2017; 3(2-3), 223-239.
- 36- Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *European journal of cancer*. 2014; 50(15), 2519-2531.
- 37- Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ et al. METastasis reporting and data system for prostate cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. *European urology*. 2017; 71(1), 81-92.
- 38- Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(17), 1963.
- 39- Bryce AH, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard DM, Garcia JA et al. Patterns of cancer progression of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the ECOG3805 CHARTED trial. *European urology oncology*. 2020; 3(6), 717-724.