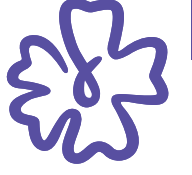


VOLUME: 10/2

MAYIS 2022

ISSN 2147-6160



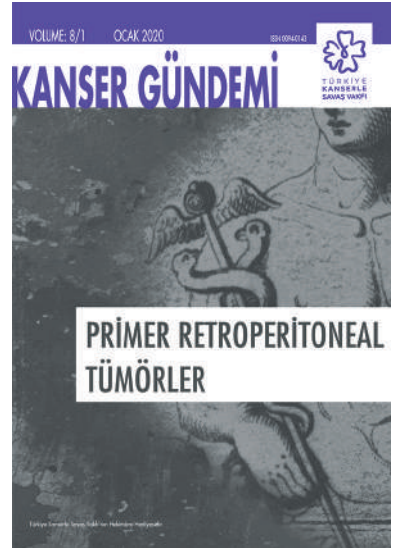
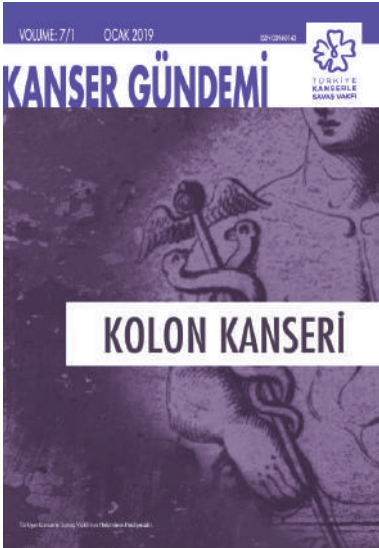
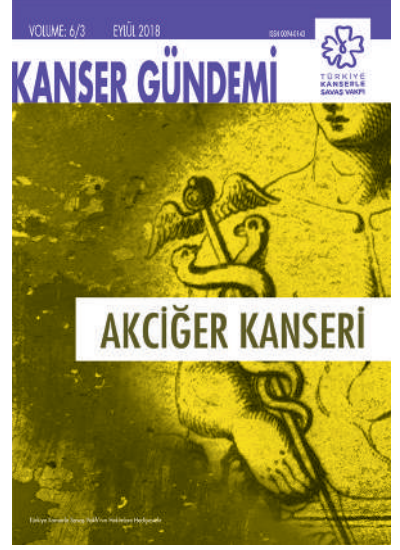
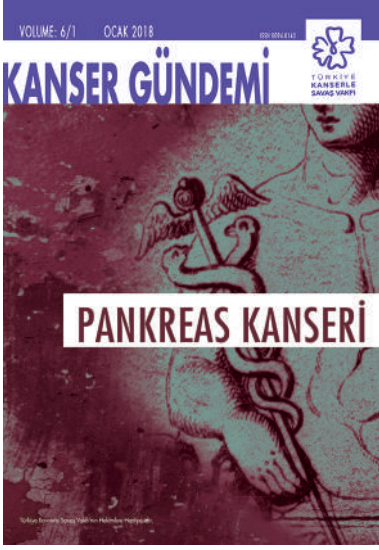
TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI

# KANSER GÜNDEMİ

## PROSTAT KANSERİ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.



**KANSER GÜNDEMİ**  
Volume 10/2, Mayıs 2022

# **PROSTAT KANSERİ**

**Doç. Dr. Metin Aran  
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar  
Anısına**

**Kapak & Sayfa Tasarım**

Ufuk Altınır

•

**Basım Tarihi**

Ağustos 2022

•

**Basım Yeri**

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

**Yazışma Adresi**

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) • [info@kanservakfi.com](mailto:info@kanservakfi.com)

[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)



**KANSER GÜNDEMİ**  
**TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI**

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

***T.K.S.V. Adına Sahibi***

**Dr. Metin Ertem**

***Editör***

**Dr. Sabri Ergüney**

***Sayı Editörü***

**Dr. Bülent Önal**

***Bu Sayıdaki Yazarlar***

**Dr. Ahmet Erözenci**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Mehmet Hamza Gültekin**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Muhammet Demirbilek**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. M. Fatih Şimşekoğlu**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Burçin Tunç**

*Özel Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi, Üroloji*

**Dr. Fatih Kantarcı**

*Özel Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi, Radyoloji*

**Dr. Tümküt Doğanca**

*Acıbadem Taksim Hastanesi, Üroloji*

**Dr. Mustafa Bilal Tuna**

*Acıbadem Maslak Hastanesi, Üroloji*

**Dr. Levent Kabasakal**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. Bülent Önal**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Sami Berk Özden**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Uğur Aferin**

*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Şefik İğdem**

*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

**Dr. Barış Bakır**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Esat Namal**

*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Gülin Alkan Şen**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,*

*İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Mustafa Özgüroğlu**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Ali Kibar**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. İclal Gürses**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Göktuğ Kalender**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Bülent Çetinel**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Engin Dereköylü**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Hamdi Özkara**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Emre Akkuş**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı*

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı  
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

**AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

**T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

**İşbankası Levent Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

## ÖNSÖZ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfının periyodik bilimsel yayını '**Kanser Gündemi**' dergisi onuncu yılında 2022 Mayıs sayısında sizlere **Prostat Kanseri** konusuyla ilgili tüm güncellenmiş bilgilerle sunuyor.

Kanser Gündemi Dergisi, Türkiye'nin ilk medikal onkologlarından ve vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan rahmetli **Doç. Dr. Metin Aran** hocanın büyük özverileri ile hazırlayarak bizlere ulaştırdığı bir yayın oldu.

Onursal başkanımız **Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar** ve **Doç. Dr. Metin Aran** hocalarımızın anısına, bu faaliyeti sürdürüyoruz.

Kanser Gündemi bireysel gönderimler yanında, konu ile ilgili branş hekimlerine ve Türkiye'deki tüm tıp fakültelerinin kütüphanelerine ulaştırılmaktadır.

Derginin tüm sayılarına, yine vakfımızın web sitesi [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)'dan pdf formatında ulaşılabilir. Dir.

Tedavisi oldukça hızlı değişim gösteren ve gelişmekte olan cerrahi tedavi seçenekleri, robotik cerrahi, radyasyon onkoloji alanındaki yenilikleri ve görülme sıklığı ile ilk sıraları işgal eden prostat kanseri, tüm detayları ile bu sayıda incelenmiştir.

Sayı editörlüğünü üstlenen **Prof. Dr. Bülent Önal** ve bu sayıya katkı sağlayan tüm değerli yazarlara teşekkür ederiz.

Gelecek sayılarda tekrar beraber olmak üzere, saygılar sunarız.

**Prof. Dr. Metin ERTEM**

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı*

*Başkanı*

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**

*Editör*

## SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZ

Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı'nın yayın organı olan Kanseler Gündemi Dergisi'nin bu sayısında **“PROSTAT KANSERİ”** konusu tüm yönleriyle ele alındı.

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde ikinci sık görülen kanser türüdür. Bu nedenle de özel bir öneme sahiptir. 2021 yılı verilerine göre, dünya üzerinde Prostat Kanseler görülme sıklığı ve ölüm oranları değerlendirilmiş ve Türkiye'de görülme sıklığı 100.000'de 47 olgu/yıl (20.000 olgu/yıl) ve ölüm oranı %13 olarak bildirilmiştir.

Prostat kanserinin sıklıkla yavaş gelişen, ilerleyen ve genelde semptom vermeyen bir kanser türü olması diğer özellikleridir. Günümüzde, PSA sayesinde erken tanı konma olanağının var olması, metastaz yapmadan saptanma oranlarının yüksek oluşu, hastalığın tanı anından sonra yavaş ilerleme potansiyelinin olması (ikilenme zamanının uzun olması), diğer birçok kanser türünden farklı olarak, düşük riskli lokalize prostat kanseri saptanan hastalarda tedavisiz Aktif İzlem seçeneğini de gündeme getirmiştir. Yine bütün bu özellikler, lokalize hastalıkta cerrahi ve radyoterapi ile kür sağlanabilme olanağını da sağlamıştır. Lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta da bu yöntemlerin kombine kullanılması ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ürolojideki teknolojik gelişmelere paralel olarak cerrahi yöntemlerde görülen baş döndürücü değişimler, robotik cerrahi uygulamalarının ağırlık kazanmasına neden olmuştur. Radyolojik ve nükleer tıp görüntülemelerindeki yenilikler ise hem tanı hem de tedavi açısından klinik uygulamalara yön vererek, fokal tedavilerin de bir seçenek olabileceğine ilişkin umut vaat etmektedir. İleri evre/ metastatik hastalıkta da yeni ikincil hormonal ajanlar, kemoterapi, immünoterapi, radyofarmasötikler veya diğer hedefli tedaviler, standart hormonal tedavi rejimlerini sorgular duruma getirmiştir.

Ana hatları ile ifade ettiğim bütün bu nedenlerle, sayı editörü olarak, bu özel sayıda, son derece üstün akademik nitelikler taşıyan, alanında yetkin, tecrübeli bir yazar kadrosu ile prostat kanserinin ortak bir konseptte her yönüyle tartışılmasını sağlamanın ayrıcalığını ve mutluluğunu yaşamaktayım. Çalışmada yer alan tüm yazarlara ilgi ve değerli katkıları için sonsuz teşekkür ederim. Böyle bir olanak sağladıkları için, 30 yılı aşkın süredir kanselerle savaşta halkımızın yanında yer alan Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı Yönetim Kurulu'na da içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın, ürolojik kanselerlerle ilgilenen tüm hekim grupları, birinci basamak sağlık hizmeti sunan meslektaşlarımız ve hatta tıp öğrencileri açısından önemli bir referans olacağı inancını ve umudunu taşımaktayım. Çalışmanın bu anlamda katkıda bulunması dileğimle...

**Prof. Dr. Bülent ÖNAL**  
*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa,  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı*



## İÇİNDEKİLER

<b>KANSER FELSEFESİ</b>	<b>9</b>
Prof. Dr. Ahmet Erözenci <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
<b>PROSTAT KANSERİNDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİN ROLÜ</b>	<b>13</b>
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hamza Gültekin, Dr. Öğr. Üyesi M. Fatih Şimşekoğlu, Arş. Gör. Dr. Muhammet Demirbilek <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
<b>PROSTAT KANSERİ TANISINDA Bİ/ MULTİPARAMETRİK MRG - GÜNCEL DURUM</b>	<b>19</b>
Op. Dr. Burçin Tunç <sup>(1)</sup> , Prof. Dr. Fatih Kantarcı <sup>(2)</sup> <i>(1) Özel Surp Pırğaç Ermeni Hastanesi, Üroloji</i> <i>(2) Özel Surp Pırğaç Ermeni Hastanesi, Radyoloji</i>	
<b>PROSTAT BİYOPSİSİ - GÜNCEL DURUM</b>	<b>27</b>
Op. Dr. Tüncüt Doğanca <sup>(1)</sup> , Op. Dr. Mustafa Bilal Tuna <sup>(2)</sup> <i>(1) Acıbadem Taksim Hastanesi, Üroloji</i> <i>(2) Acıbadem Maslak Hastanesi, Üroloji</i>	
<b>PROSTAT KANSERİ TANISINDA KONVANSİYONEL VE MOLEKÜLER NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ</b>	<b>35</b>
Prof. Dr. Levent Kabasakal <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim</i>	
<b>LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ</b>	<b>44</b>
Prof. Dr. Bülent Önal <sup>(1)</sup> , Arş. Gör. Dr. Sami Berk Özden <sup>(1)</sup> , Dr. Öğr. Üyesi Uğur Aferin <sup>(2)</sup> <i>(1) İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i> <i>(2) İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
<b>LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ</b>	<b>54</b>
Prof. Dr. Şefik İğdem <i>İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
<b>LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE FOKAL TEDAVİLER</b>	<b>60</b>
Prof. Dr. Barış Bakır <i>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ - MEDİKAL ONKOLOJİK YAKLAŞIM</b>	<b>66</b>
Doç. Dr. Esat Namal <i>İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı</i>	
<b>KASTRASYONA DİRENÇLİ METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ - MEDİKAL ONKOLOJİK YAKLAŞIM</b>	<b>71</b>
Uzm. Dr. Gülin Alkan Şen, Prof. Dr. Mustafa Özgüroğlu <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı</i>	
<b>KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ - NÜKLEER TIP AÇISINDAN YAKLAŞIM</b>	<b>77</b>
Arş. Gör. Dr. Ali Kibar, Prof. Dr. Levent Kabasakal <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	

<b>PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ</b>	<b>84</b>
Prof. Dr. İclal Gürses <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI İDRAR KAÇIRMADA GÜNCEL TEDAVİLER</b>	<b>96</b>
Arş. Gör. Dr. Göktuğ Kalender, Prof. Dr. Bülent Çetinel <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
<b>RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI EREKTİL DİSFONKSİYONA YAKLAŞIM</b>	<b>104</b>
Arş. Gör. Dr. Engin Dereköylü, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hamza Gültekin, Prof. Dr. Hamdi Özkara <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
<b>PROSTAT KANSERİ NEDENİYLE LOKAL TEDAVİ UYGULANAN HASTALARDA TESTOSTERON YERİNE KOYMA TEDAVİSİ - GÜNCEL DURUM</b>	<b>110</b>
Prof. Dr. Emre Akkuş <sup>(1)</sup> , Op. Dr. Burçin Tunç <sup>(2)</sup> <i>(1) İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i> <i>(2) Özel Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi Üroloji</i>	
<b>YAZIM KURALLARI</b>	<b>116</b>



# KANSER FELSEFESİ

Dr. Ahmet Erözenci

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

## **Özet:**

*Bu yazı, kanserin psikolojik yönlerine odaklanarak, hastaların kanser tanısına verdiği tepkilerin nereden kaynaklandığına, bunların nasıl kontrol edilebileceğine, kanserin bir motivasyon aracı olarak nasıl kullanılabilmesine ve ayrıca hekimlerin ve hastanın bu durumdan neler öğrenebileceğine ilişkin bir incelemedir.*

## **Abstract:**

*This paper focuses on the psychological aspects of cancer – where the reactions of patients to cancer diagnosis stem from, how they can be controlled, and how cancer can be used as a means for motivation as well as what the physicians and the patient can learn from cancer.*

Logoterapi, Viktor Frankl'ın İkinci Dünya Savaşı'nda esir kampında yaşadığı deneyimlerinden geliştirdiği bir psikiyatri yöntemidir. Frankl'a göre, tüm insanlarda "hayatta bir anlam bulma, yaşamlarına anlam kazandırma" çabası ve isteği vardır ve bu çabanın en zor durumlarda bile bilinçli veya bilinçsiz olarak devam etmesi bir yana, hepimizin yaşam itisi de bu anlam arayışından kaynaklanmaktadır<sup>(1)</sup>. Yine Frankl'a göre, herhangi bir durumda duygularımızı kontrol etmek güçtür ama tepkilerimizi kontrol edebiliriz ve tepkilerin kontrolüne, içinde bulunduğumuz zor durumda, "Bunu atlattıktan sonra..." diye başlayan ve geleceğe yönelik saptama yerine, o an'daki tepkimizin yaşama yönelik olarak belirlenmesi (gözlemlerinin esir kampında yapıldığı unutmayalım!), anlam kazandırmanın ilk adımıdır.

Kanser her ne kadar günümüzde tabu olmaktan çıktıysa da salt kelime olarak sevimli değil. Hele belki de toplumsal hafızaya daha iyi kazınsın diye insanlığına bir dönem kitlesel ölümlere neden olmuş veba hastalığını 'kara' gibi renksel, tüberkülozu 'ince' gibi tanımsal bir metaforla anarken kansere 'amansız' gibi tanımlayan, kavramsal bir ek taktığı düşünülürse... (Bu arada, dalga dalga ölümlere yol açtığı düşünülürse, siz-

ce Covid'in 'tsunamik ölüm' gibi bir alegorik tanımla anılmaması, bu virüste edebiyat ve tıbbi birleştirememizden mi, yoksa artık ileri derecede bilimsel olmamızdan mı?)

Kanser Felsefesi veya Kanser Felsefesi, tanımı çok güç kavramlar. Her şeyden önce, Eski Yunan felsefe okullarının girişinde, "Biz yaşamı güzelleştirmek için soru sorarız" yazdığı ve felsefenin temel ilkesinin kesin bir yanıt bulamayacağını bilmesine karşın, devamlı soru sormak olduğu düşünülürse. Kanser tanısı konan herkesin, tanıya giden yolda doktoruyla iletişimi ne kadar iyi olursa olsun, tanıyı öğrendiği anda doktor tedavi yönünde ne kadar güvence verirse versin, ilk anda girdiği çöküntü içinde ölümü düşünmesi kaçınılmaz<sup>(2)</sup>. Sağlıklı olma duygusunun kaybedilmesinden, kişisel ilişkilerin ve kişinin kendisiyle olan iletişiminin bozulacağından, geleceğin ne olacağını, hastalığın seyrinin, tedavi sürecinde olacağını ön görememekten, vücut bütünlüğünün kaybedilmesinden doğan korku ve hemen sonrasında hastalığa bir neden arayışı içinde kişinin kendini ve çevresindekileri suçlamasından doğan kızgınlık, ölüm düşüncesinden sonra gelir. Kanser Felsefesini, Frankl'dan hareketle, "Yaşama anlam

kazandırma çabası içinde kanser hastalığını yaşam motivasyonuna nasıl dönüştürebiliriz?” sorusu olarak tanımlarsak, öncelikle yukarıda bahsettiğimiz korku ve kızgınlığa yol açan etmenleri gözden geçirmek gerekir<sup>(3)</sup>.

Yapılan çalışmalarda hastanın bir yakınına daha evvelden kanser tanısı konmuş olması ve o hastalığın nasıl seyrettiğinin tepkileri belirlemede en önemli etmenlerden biri olduğu, kanser “atlatmış” bir yakını olanların kendi hastalıklarına da “iyileşeceğim,” gözüyle baktıkları; aksi yönde deneyimi olanların da aşağıda bahsedeceğimiz depresyon sürecine daha çabuk girdikleri ve süreci daha uzun yaşadıkları, iyileşme yönünde gittiklerinde bile, bunu kabullenmekte, görmekte zorlandıkları ortaya konmuştur.

Kanser tanısına olan tepkileri belirlemede diğer bir etmen de hastanın yaşıdır. Genç, yeni aile kurmuş, geleceğin kendisini beklediğine inanan hastalar yaşama yönelik daha motive oldukları için hastalıklarıyla da daha inanarak ve kuvvetle mücadele ederlerken, yaşlı hastalarda tanıyı kabullenme, “zaten yaşadığım kadar yaşadım,” mantığı içinde tedavilerine mental açıdan kendi katkıları olmadan, hemen her şeyi doktora ve yakınlarına bırakarak hastalık sürecini bir anlamda seyirci olarak izlemek daha ön plana çıkmaktadır<sup>(4)</sup>.

Hangi organda kanser olduğu ve tedavi yöntemi de tepkileri belirlemede etmenlerden biridir. Meme kanseri nedeniyle total mastektomi geçiren veya mesane kanseri nedeniyle total sistektomi sonrasında ileal loop yapılan hastalarda kanserin bilinmezliğinden doğan korku kadar, fiziksel görünüm değişikliği olacağı için partnerim beni beğenecek mi sorusundan da öte, ben kendimi nasıl göreceğim (interpersonal relationship) kaygısı ön plandadır.

Yukarıda bahsettiğimiz kızgınlık tepkisi ise, aslında kansere spesifik, elle tutulur bir neden bulamamaktan kaynaklanır<sup>(5)</sup>. Tütün kullanımının akciğer kanseri yol açtığı toplumun neredeyse her kesimi tarafından bilinirken, yıllarca sigara içtikten sonra akciğer kanseri tanısı konan her hasta doktoruna aynı şekilde sigara içen ama kanser olmayan bir tanıdığı örnek verebilir. Hemen hemen tüm kanserlerin etiolojisinde bir dizi etmen sıralanabilir, ama hasta bazında bakıldığında kanser tanısıyla ortaya çıkan kızgınlık daha çok spiritüel düzeydir. “Bu bir cezalandırma mı? Ne günah işledim de bu bana revâ görüldü?” gibi kişisel sorgulamalardaki neden arayan oklar hasta tarafından kısa sürede eşine, arkadaşına, patronuna yönelir. Hasta kendisini çok üzen/ sarsan, geceler boyu uykusuz kalmasına neden olan olayı/kişiyi kanserinin nedeni olarak görmeye başlar.

Hastanın tanıyı öğrenmesiyle birlikte başlayan yukarıda tepkisel/duygusal çalkantılar da Elisabeth Kübler Ross’un ölüme olan tepkileri belirlediği klasik çalışmasındaki dönemlere benzerlik gösterir<sup>(6)</sup>. (Tablo 1)

**Tablo 1: Kanserde Kişisel Dönemler**

İNKAR DÖNEMİ	HAYIR, YANLIŞ TANI/ BANA OLAMAZ / BEN BİR ŞEY YAPMADIM KI...
KIZGINLIK DÖNEMİ	KENDİNİ/BAŞKALARINI/YAŞAMI SUÇLAMA
PAZARLIK DÖNEMİ	İYİLEŞİRSEM FAKİR GYDİRECEĞİM/ ASTLARIMA DAHA İYİ DAVRANACAĞIM
ÇÖKÜNTÜ DÖNEMİ	NE OLACAK? / İYİLEŞECEK MİYİM?
KABULLENME DÖNEMİ	

İlk dört dönemde oldukça yoğun yaşanan spiritüel sorgulamalar, zaten fiziksel olarak acı çekmekte olan, geleceğin bilinmezliğine yönelik korku içinde olan hastada ruhsal acı çekmeye dönüşmekte ve sonuçta hastaya, farkında olmasa da “yaşamın anlamı yok” yargısıyla geri dönmektedir<sup>(7)</sup>. Aslında burada olan, hastanın yaşamına olan kontrolünü kaybetmesinden kaynaklanan yansımalarıdır. Hasta kanser tanısı konması itibariyle otokontrolünü kaybedecek, kimi zaman çocuğu yaşında olan, o güne dek tanımadığı doktorun direktifleriyle yaşamak zorunda kalacak; gördüğü tedavinin yan etkilerini atlatmada, beslenmesinde, nadir durumlarda yıkanma, temizlenme gibi temel gereksinimlerini gidermede başkasına muhtaç olacaktır. Yani bir anlamda, o güne dek demirbaş saydığı sağlığını yitirmesiyle birlikte, kişisel bütünlüğünü ve kimliğini de yitirecektir.

Kanser hastalarının tanı ve sonrasında yaşadıkları varoluşçu değişimleri aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz. (Şekil 1)

**Şekil 1. Kanserde Varoluşçu Dalgalanmalar**

## KANSERDE VAROLUŞÇU DALGALANMALAR



Korku gibi sözlük tanımında kötülük gelme düşüncesi karşısında, beklenen acı karşısında, tehlike düşüncesi olasılığında duyulan kaygı (yani korku olan, hali hazırda süren bir şeye karşı duyulmaz) tanımı olan, kızgınlık gibi olumsuz bir duyguyu ortaya çıkartan ve yanıtı olmayan sorularla dolu kanser hastalığında, nasıl bir felsefe geliştirilmeli ki, adı kötü olan bu hastalık

yaşama anlam kazandırısın ve yaşam motivasyonuna dönüştürülsün?

Burada ilk adımın kanserin felsefi bir hastalık olduğunun farkında olmaktan geçtiğine inanıyorum. İnsanoğlu, Gılgamış Destanı, Lokman Hekim, Uzak Doğu kültüründe 'Monkey' öyküsünde örnekleri görüldüğü gibi, yaratıldığından beri ölümsüzlüğü aramış ancak bu amacına ulaşamamıştır. Öte yandan vücutta apoptozis dediğimiz programlı hücre ölümünü yaşamımızın devamı için gerekli. Ne kadar büyük bir ironi ki, yaratıldığından beri ölümsüzlüğü arayan ama bu amacına ulaşamayan, apoptozisle sürdürdüğü yaşamında, apoptozise karşı gelen, kontrolsüz çoğalan ölümsüz kanser hücresini kendi içinde üretiyor ve ortaya çıktığı andan itibaren de yok etmek için kimi zaman insanlıktan çıkartan, sayısız yan etkileri olan her türlü tedaviyi, sonuç alınacağından hiçbir zaman emin olmamasına karşın, kabul ediyor. Çünkü o hücreyi yok etmezse, içinde yarattığı ölümsüzlük kendini öldürecek.

İnsan vücudunda kanserden başka bu denli felsefi yönü olan bir hastalık olduğunu sanmıyorum.

Kanser öğrenmesini bilene de (bu gruba kanserle salt hastalık olarak değil, kişinin yaşamını nasıl değiştirdiğini düşünen doktorları da alıyorum) oldukça iyi bir öğreticidir. Her şeyden önce teslimiyeti öğretir. Oto kontrolün kaybını, yaşam şeklinde değişiklikler olacağını ve bunun bireyin denetimde olmadığını, başkasına bağımlı olmayı kabullenmeyi, yardım istemeyi ve hepsinden de öte günde yaşamayı öğretir. Kanser hastasının dünü de yarını da yoktur, sadece bugünü vardır ve bugününü ne kadar dolu yaşarsa yarına o kadar yaşam sevinciyle bakacak, yarın olduğunda da dününü o kadar sevgiyle anımsayacaktır.

Kanser yaşamın anlamlı olması için illaki bir hayalin olmaması gerektiğini öğretir. Büyük hedefler için zaman gerekir. Öte yanda tutkuyla yapılacak mikro hedeflere ulaşmak her zaman daha kolaydır. Her şeyden önce çok uzun döneme odaklanıldığında yakındakini gözden kaçırma olasılığının yanı sıra, herkes için geçerli olan başka bir kural da vardır: Büyük hedefi olmanın anlamsızlığı ölüm döşeginde anlaşılır.

Kanser mutluluğu aramanın anlamsızlığını öğretir. Mutluluk orgazm gibidir, çok düşünülürse asla ulaşamazsınız. Yaşamına anlam katmak isteyen kanser hastası yaptıklarıyla başkalarını mutlu etmeye çalışan kişidir, çünkü bilir ki onun mutluluğu yan etki olarak kendisine yansımaktır. Çünkü kendilerini çok mutlu sanan homo erectusların genlerini bir sonraki nesle aktarmaya zaman bulamadan dinazorlara yemek olduklarının farkındadır.

Doğru öğrenen kanser hastası her zaman umut olduğunu bilir. (Şekil 2)

Şekil 2. Her zaman umut olduğunu bilin.

## HER ZAMAN UMUT OLDUĞUNU BİLİN

Çift kişilik bisikleti kolu olmayan Charles Tripp ve bacakları olmayan akrobat Eli Bowen bulmuştur. Umut olunca bahane kalmıyor...



Kanser, kendini sevdirmeye çalışmanın boş, anlamsız ve gereksiz bir çaba olduğunu öğretir. Doğru öğrenen kanser hastası asıl önemli olanın sevmek olduğunu, karşılığında belki kendisinin de sevileceğini ve tüm insanların kendisini hayatta sadece bir kez seveceklerini bilir. (Şekil 3)

Şekil 3. Bu çizgi düz olduğunda; insanlar seni aniden sevecek.



Ve nihayet kanser, insanlığa katkıda bulunmuş, sıfırdan bir devlet yaratmış Atatürk'le, barışçıl direniş sembolü olmuş Gandhi'yle, teknolojiye yaptığı katkılarla dünyaya çağ atlatan Steve Jobs'la, müziğiyle ilahilik düzeyine erişmiş Mozart'la olan ortak yönlerini öğretir hastaya:

Yaptıklarını gerçekleştirmek için onların da günde 24 saati vardı, kendisinin elinde de aynı süre var.

Belki de tüm yazdıklarımı tek bir cümleyle özetleyebiliriz: Yaşama motive olmuş kanser hastası, fırtınaya söylenmeyip, gemisini daha iyi kullanmasını öğrettiği için ona teşekkür eden kişidir.

Yazar hakkında: Prof. Dr. A. Erözenci İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı'nda çalışmaktadır. Tıbbi yayınlarının, editörü olduğu, bölüm yazdığı 15'in üzerinde

kitabın yanı sıra 13 romanı yayımlanmış olup, son otuz yılda sırasıyla Hodgkin hastalığı, kolon ca., cilt kanseri, tiroid ca., mesane tümörü ve prostat kanseri atlatmıştır. Son on yıldır kanserin felsefesini üzerine çalışmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- (1) Frankl V: *İnsanın Anlam Arayışı*, 4. Baskı, İstanbul, Okuyan Us yayınları, 2018.
- (2) Vehling S, Mehnert-Theuerkauf A, Glaesmer H, et. al. *Thoughts of death and suicidality among patients with cancer: Examining subtypes and their association with mental disorders. Psychooncology*. 2021 Dec; 30 (12): 2023-2031
- (3) Chesler MA, Parry C. *Gender roles and/or styles in crisis: an integrative analysis of the experiences of fathers of children with cancer. Qual Health Res*. 2001 May; 11 (3): 363-84.
- (4) Waring AN. *Breast cancer: reactions, choices, decisions. Ochsner J*. 2000 Jan; 2 (1): 40-6.
- (5) Sandra T, Maureen G, Mitzi D, et al.: *Anger and Cancer AN ANALYSIS OF THE LINKAGES, Cancer Nursing*: 2000; 23: 344-349
- (6) Kübler-Ross E, Kessler D: *On Grief and Grieving: Finding the Meaning of Grief through the Five Stages of Loss*, New York, Scribner, 2014.
- (7) Erözenci A: *Bir Türk Filmi Olarak Kanser*, 1. Baskı, İstanbul, Ayrıntı Yayınları, 2013.



# PROSTAT KANSERİNDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİN ROLÜ

Dr. Mehmet Hamza Gültekin, Dr. M. Fatih Şimşekoğlu, Dr. Muhammet Demirbilek

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

## Özet:

*Prostat spesifik antijenin (PSA) T. Ming Chu tarafından 1984 yılında keşfi ile prostat kanserinin yönetiminde yeni bir sayfa açıldı. Sonraki yıllarda PSA'nın sensitivite ve spesivitesi ile ilgili çokça tartışma yürütülse de PSA hala prostat kanseri tanısı, tedavi seçimi ve tedavi sonrası takipte vazgeçilmez bir biyobelirteçtir. PSA'nın ilk kullanımından bugüne tanı değerini artırma amacıyla farklı PSA deriverleri üretilmiş ve bu deriverlerin bir kısmı rutin klinik kullanımda kendine yer edinmiştir. Bu bölümde PSA'nın genel hatlarıyla tarihi, moleküler yapısı, sentezi, prostat kanseri ile ilişkisi, deriverleri ve bu deriverlerin klinik önemi bölümler halinde ele alınmaktadır.*

## Abstract:

*With the discovery of prostate-specific antigen (PSA) by T. Ming Chu in 1984, a new page was opened in the management of prostate cancer. Although there has been much discussion about the sensitivity and specificity of PSA in the following years, PSA is still an important biomarker in the diagnosis, treatment selection, and post-treatment follow-up of prostate cancer. Since the first use of PSA, different PSA derivatives have been produced in order to increase their diagnostic value, and some of these derivatives have taken their place in routine clinical use. In this section, the general history of PSA, its molecular structure, synthesis, its association with prostate cancer, its derivatives, and the clinical importance of these derivatives are presented.*

## 1. Giriş

Prostat spesifik antijen (PSA) diğer adı ile human kallikrein 3 (hK3) kallikrein gen ailesinin bir üyesi olup prostat kanserinin tanı, tedavi ve takip protokollerinde etkin bir biyobelirteç olarak yararlanılan bir proteazdır. PSA, androjenlerle regüle edilen proteazdır. Asıl görevi, semedeki jel oluşumuna sebep olan semojelin ve fibronektik proteinleri üzerinden semenin likefiye olmasını ve bu sayede spermatozoaların hareketliğini sağlamaktır<sup>(1, 2)</sup>. Prostat dışında, periüretral bezler, endometrium, meme dokusunda da az miktarda sentezlendiği bilinmekte olup meme, adrenal ve böbrek kanserlerinde kanda ölçülebildiği bildirilmiştir<sup>(3-5)</sup>.

Organı özgü olan PSA herhangi bir spesifik prostat hastalığını doğrudan belirleyemese de prostatta bir

problem olduğunu bize bildirebilmektedir. Bununla birlikte prostat kanseri tanısı koyduracak bir serum PSA alt sınırı da tanımlanamamakta ve herhangi bir seviyenin altındaki PSA değerinde prostat hastalıkları dışlanamamaktadır. Artan PSA değerleri benzer patolojik özelliklere sahip kanserlerde daha tehlikeli durumları belirtmektedir.

PSA, D'amico sınıflamasında görülebileceği gibi tümör ISUP skoru ve klinik evreleme ile benzer etki ile prostat kanserinin risk değerlendirmesinde önemli bir rol oynamaktadır<sup>(6)</sup>. Günümüzde, her ne kadar PSA'nın klinik anlamlı prostat kanseri saptanmasındaki payı yadsınamaz olsa da klinik anlamsız prostat kanserlerinin saptanmasını da arttırması ve bu hastaların gereksiz yere maruz kaldıkları aktif tedavi morbiditeleri nede-

niyle PSA'nın tarama amaçlı kullanımı sorgulanmaktadır. Ancak PSA'nın avantajları ve dezavantajları ele alındığında ve de günümüz pratiğinde PSA'ya alternatif olabilecek bir prostat kanseri biyobelirtecinin yokluğu düşünüldüğünde, PSA'nın prostat kanseri yönetiminde bir süre daha vazgeçilmez bir biyobelirteç olarak kalacağı tartışılmazdır.

## 2. Tarihçe

PSA'nın klinikte yaygın olarak kullanımı keşfinden on yıllar sonra gerçekleşmiştir. T. Ming Chu 1984 tarihli çalışması ile PSA'nın varlığını saptayan ilk bilim insanı olarak kabul edilmiş ve bu proteini kendi adına patentletmiştir<sup>(7)</sup>. PSA'nın klinik olarak fonksiyonu 1987 yılında Stamey tarafından ayrıntılı olarak belirlenmiştir<sup>(8)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından yapılan değerlendirmede 1986 yılında PSA'nın prostat kanserli hastaların takibinde, 1994 yılında ise prostat kanseri taramasında kullanımı onaylanmıştır<sup>(9)</sup>. Ancak, PSA'ya dair ilk çalışmalar daha eski tarihlere dayanmaktadır.

1960 yılında Rubin H. Flocks prostatı immünolojik olarak tanımlama yoluyla kanser tedavisinde ve kronik prostatit etyopatogenezinde etkili bir biyobelirteç saptamak amacıyla prostat dokusu üzerinde yaptığı çalışmalar sonucunda prostata spesifik bir antijen saptamış bu ise muhtemelen PSA'nın keşfine yönelik ilk önemli çalışma olarak görülmektedir<sup>(10)</sup>. Hara ve arkadaşları ise semeni kimliklendirmek ve tecavüz vakalarında adli bir kanıt olarak kullanabilmek amacıyla antijenler üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda, "gama seminoprotein" adını verdikleri prostata özgü olduğunu savundukları bir protein raporlamışlardır<sup>(11)</sup>. Wang ve arkadaşları ise 1979 yılında prostat dokusundan PSA'yı saflaştırmışlardır<sup>(11)</sup>. Diğer yandan Kuriyama ve arkadaşları PSA'yı serumda ölçerek klinik kullanıma bir adım daha yaklaştırmışlardır<sup>(12)</sup>. Bu gelişmeleri takiben Stamey'in katkıları ile klinik kullanımda yer edinmiş ve Catalona'nın çalışması ile prostat kanserine yönelik tarama verileri sunulmuştur<sup>(8-14)</sup>. PSA'nın tanı koyduruculuğunu arttırmak amacı ile sırasıyla Benson ve ark. Tarafından PSA dansitesi<sup>(15)</sup>, Carter ve ark. Tarafından PSA hızı<sup>(16)</sup>, Christensson ve ark tarafından serbest/total PSA oranlaması<sup>(17)</sup>, Oesterling ve ark. Tarafından yaşa özgü PSA değerleri<sup>(18)</sup>, Brawer ve ark. tarafından kompleks PSA'nın tanı koyduruculuğu üzerine çalışmalar yayımlanmıştır<sup>(19)</sup>.

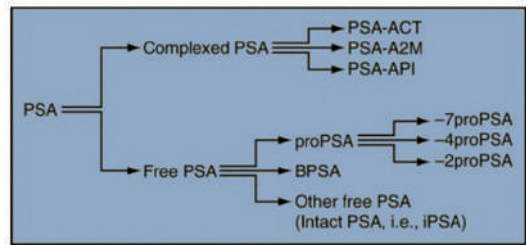
## 3. PSA'nın Moleküler Yapısı ve Sentezi

19. kromozomun q kolu (19q13,4) üzerindeki genler tarafından kodlanan PSA, kallikrein ailesine mensup, serin proteaz grubundan bir glikoproteindir. 237

aminoasit, beş disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrattan oluşan PSA, 34 kDa ağırlığındadır. Prostatik duktal ve asiner epitelyumunda zimojen formunda salgılanır. Seminal sıvının önemli bir bileşeni olan PSA, prostatik duktusların lümenine ekzositler aracılığıyla taşınır. İlk olarak 259 aminoasitten oluşan preproPSA şeklinde sentezlenir. Ardından endoplazmik retikulum membranında ProPSA formuna dönüşür ve bu formu da inaktif olarak kabul edilmektedir. Endoplazmik retikulumdaki 244 aminoasitlik ProPSA N-terminal kısmındaki arginin ve izolösin bölgesi üzerinde hK2 ve hK4 tarafından parçalanarak 237 amino asitlik aktif PSA'ya dönüşür. Ardından sekrete edilerek aktif formuna dönüşür. Seminal sıvıda yüksek miktarda bulunan PSA, serumda ise düşük miktarda bulunmaktadır.

PSA serumda kompleks (bağlı, cPSA) ya da serbest (bağlı olmayan, fPSA) olarak bulunmaktadır. PSA ile bağ oluşturan proteaz inhibitörü olarak görev yapan üç protein bulunmaktadır; alfa1-antikimotripsin (ACT), alfa1-proteaz inhibitörü (API), alfa2-makroglobulin (A2M)<sup>(20)</sup>. Serumda PSA'nın büyük bir kısmı kompleks formda bulunmakta (%70) ve bunun da çoğunluğu ACT vasıtası ile olmaktadır. PSA'nın ACT ile oluşturduğu bağ geri dönüşümsüzdür. Daha düşük oranda ise A2M (%5-10) ve API (%1-%2) ile bağ oluşturmaktadır. A2M ile bağ oluşturan formu az da olsa proteolitik aktivite gösterebilmekte ancak PSA'nın epitoplarnı maskeleymesi nedeniyle serumda saptanamamaktadır<sup>(16-18)</sup>. PSA'nın ACT ve API ile kompleks formları ise fPSA gibi serumda saptanabilmektedir<sup>(21)</sup>. (Şekil 1)

Şekil 1. Serbest ve total PSA sentezi ile ilişkili moleküller.



## 4. PSA'nın Biyolojik Değişkenlerle İlişkisi ve Yaşa Özgü Değerlendirilmesi

Serum PSA değeri daha önce de bahsedildiği gibi prostat kanseri dışında birçok durumdan etkilenmektedir. Benign prostat hastalıkları, üriner retansiyon, ürolojik girişimler, prostat manipülasyonları, ejakülasyon ve hastanın aldığı medikal tedaviler bu durumlar arasında yer almaktadır. Aynı kişinin 2-3 hafta aralıklarla bakılan PSA değerleri de değişkenlik gösterebilmekte ve bu



nedenle prostata yönelik bir tedavi planından önce ikinci kez PSA değerinin görülmesi gerekmektedir. Yüksek PSA değerlerinde antibiyoterapi verilerek PSA'nın düşürülmeye çalışılması, dökümanite edilmiş bir üriner sistem enfeksiyonu yok ise yanlış bir uygulamadır ve bu uygulama ile prostat kanseri dışlanamamaktadır.

## 5. PSA Deriverleri

PSA'nın prostat bezi içerisinde normal ve kanserli hücrelerden salınabilmesi PSA'nın özgüllük derecesini düşürmektedir. Bu nedenle PSA tümöre spesifik değil dokuya spesifik bir biyomarkerdir. Bazal membran harabiyetine yol açabilecek prostat kanseri dışında prostatit, fiziksel bası, sistit ve birçok farklı tabloda kandaki yüksekliği raporlanan PSA'nın pozitif prediktif değerini artırabilmek için bazı PSA deriverleri ortaya konmuştur. Özellikle benign prostat hiperplazisi (BPH) ile prostat kanserini ayırt etmede PSA deriverleri önem arz etmektedir.

### 5.1. Serbest (Free) PSA

Prostat dokusu hücrelerindeki sağlam bazal membran sayesinde üretilen PSA'nın çok az bir kısmı prostat dışına çıkmaktadır. Kan dolaşımına çıkan bu kısım serbest ve bağlı durumda bulunabilmektedir. Total PSA'nın yalnızca % 5-35'i serbest formda bulunurken kalan % 65-95'i proteaz inhibitörlerine bağlı kompleks formda bulunmaktadır<sup>(22)</sup>.

Serbest PSA 3 farklı subtip üzerinden de değerlendirilebilmektedir. Bunlar proPSA, benign PSA (BPSA) ve inaktif PSA'dır. Yapılan çalışmalarda kanserli dokularda BPSA ve inaktif PSA oranları azalırken proPSA oranlarının arttığı bildirilmiştir. BPH durumunda ise transiyonel zonda üretimi gösterilen BPSA oranı artarken proPSA oranı düşmektedir<sup>(23)</sup>. PSA alt tipleri salınımindaki bu farklılıklardan yola çıkılarak özellikle PSA değeri 4-10 ng/mL olan hasta grubunda PSA alt tipleri yoluyla prostat kanseri tanısında PSA'nın özgüllüğü artabilmektedir<sup>(22)</sup>. Bu konuda Catalona ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ile proPSA'nın özellikle PSA değeri 4-10 ng/mL olan hasta grubunda kanser tanısını artırabildiği raporlanmıştır<sup>(24)</sup>.

Serbest PSA çevre değişkenlerine oldukça hassas olduğu için numune alındıktan sonra 8 saat içerisinde gerekli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Aksi takdirde buzdolabında saklanması önerilmektedir. Diğer yandan dijital rektal muayenede (DRM) serbest PSA'nın kandaki düzeyi daha fazla etkilendiğinden DRM sonrası 2-3 gün boyunca serbest PSA ölçümü önerilmemektedir. Aksi takdirde serbest PSA ve serbest/total PSA düzeyi yanlış sonuçlar verebilmektedir. Ser-

best PSA düzeyi 10 ng/mL'nin üzerinde olan veya prostat kanseri tanısı alan hastalarda kullanılmamaktadır<sup>(25)</sup>.

### 5.2. Serbest PSA/Total PSA

Serbest PSA'nın total PSA'ya bölünmesi ile elde edilen bu değer PSA'nın prostat kanserindeki tanı değerini artırmaktadır. PSA düzeyi 4- 10 ng/mL olan hasta grubunda serbest/total PSA oranı 0.10'un altında ise prostat kanseri saptanma oranı % 56; 0.25'in üzerinde ise prostat kanseri saptanma oranı % 8 düzeylerinde raporlanmıştır<sup>(26)</sup>.

Serbest/total PSA'nın sensitivitesi PSA değeri 4-10 ng/mL olan hastalarda % 70'lere kadar ulaşsa da PSA değeri 2.5-4 ng/mL olan hastalarda da kullanılabilirliği raporlanmıştır. Diğer yandan 20 ng/mL'nin üzerindeki PSA düzeylerinde kullanımı bulunmamaktadır.

### 5.3. Yaşa Özgü PSA

İlerleyen yaş ile hem prostat içerisinde benign prostat hiperplazisi dokusunda hem de serum PSA değerinde artış görülmektedir. Bu durum prostat hacmine ve yaşa bağımlı olarak doğrusal bir ilişki olarak görülmektedir<sup>(27)</sup>. Yaşa özgü PSA değerlerinin belirlenmesinde amaç, genç hastalarda radikal tedavi ile kür sağlanabilecek organa sınırlı kanserleri saptamak, yaşlı hastalarda ise klinik önemi olmayan kanserlerin gereksiz tedavisine bağlı morbidite ve mortaliteden kaçınılmasını sağlamaktır<sup>(18)</sup>. Prostat biyopsisi endikasyonunda yaşa özgü PSA değeri ile klasik olarak 4 ng/ml serum PSA eşik değerini kıyaslayan bir çalışmada, 60 yaşından küçük hastalarda prostat kanseri saptanma oranı %15 artmasına karşılık biyopsi oranı %45 artış göstermiştir. Aynı çalışmada 60 yaşından büyük hastalarda ise %21 daha az biyopsi yapıldığı buna karşın lokalize prostat kanseri yakalama oranının %12-22 azaldığı belirtilmiştir<sup>(28)</sup>. Bu bilgiler ışığında yaşa özgü PSA artışının beklenilebileceği ancak yaşa özgü PSA tablolarının kullanımında dikkatli olunması gerektiği akıldadır bulundurulmalıdır.

**Tablo 1. Yaşa özgü PSA (ng/mL)**

40 - 49	0 - 2.5
50 - 59	0 - 3.5
60 - 69	0 - 4.5
70 - 79	0 - 6.5

### 5.4. PSA Artış Hızı (PSAV)

PSA artış hızı 1 yıllık zaman diliminde ng/mL/yıl cinsinden PSA'daki mutlak artışı temsil etmektedir<sup>(16)</sup>. Bu değer özellikle düşük PSA düzeyli hastaların takibinde sonraki basamakları planlama adına önem taşımaktadır. PSAV değerinin 0.35 ng/mL'nin üzerinde oluşu prostat kanseri ilişkili mortalite artış ile birlikte

izlenmiştir<sup>(29)</sup>. Fakat bu değerin rutin klinik kullanımda standardize edilmiş bir aralığı bulunmamaktadır.

### 5.5. PSA İkileme Zamanı

PSA ikileme zamanı ölçülen PSA değerinin iki katına çıkışına kadar geçen zamanı ifade etmektedir<sup>(30)</sup>. Bu değer ilk tanıdan ziyade tedavi sonrası hasta takibinde kullanılmaktadır. Dolayısıyla tedavi sonrası PSA'da ölçülen en düşük değer (nadir PSA) ilk PSA değeri olarak ele alınmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda PSA ikileme zamanı 10 aydan daha kısa olan hastalarda sistemik nüks riski artışı, yine 15 aydan az olanlarda prostat kanseri ile ilişkili ölçüm riskinde anlamlı artış saptanmıştır

### 5.6. Prostat Spesifik Antijen Dansitesi (PSAD)

PSA hiperplazik prostat dokusundan da salınabilen bir biyobelirteç olduğu için prostat hiperplazisi derecesinin PSA yükselişine olan etkisinin bilinmesi gerekmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak PSA'nın prostat volümüne oranı ile PSA dansitesi ölçülmekte ve bu yolla PSA yüksekliğinin olası nedenleri ortaya konmaktadır. Prostat volümünün daha doğru bir şekilde ölçülmesi transrektal ultrasonografi ile mümkün olmaktadır. Bu yöntemin invaziv olması PSAD kullanımını sınırlayan önemli bir faktördür.

Tek başına PSAD'nin klinik kullanımda total PSA'ya üstünlüğü tartışmalı bir konudur. Bu nedenle PSAD tek başına değil diğer prediktif PSA alt tipleri ile kullanılmaktadır<sup>(25)</sup>. Yüksek PSAD klinik anlamlı prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

### 5.7. Transizyonel Zon PSA Dansitesi (TZPSAD)

Kanser tanısında PSA'nın özgüllüğünü artırmayı amaçlayan bu yöntemde prostatın zonal anatomisi dikkate alınmaktadır. BPH'nin genellikle transizyonel zon kaynaklı bir durum olması prensibinden yola çıkılarak transizyonel zon volümünün total prostat volümüne oranı formülde katsayı olarak kullanılmaktadır. Bu değer 'Total PSA x (TZ Hacmi / Total Prostat Hacmi)' şeklinde hesaplanmaktadır. PSAD ile kıyaslandığında TZPSAD'nin prostat kanserini saptamada özellikle 4 - 10 ng/mL arasındaki PSA değerlerinde daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir<sup>(31-34)</sup>. TZPSAD değerinin 0.35 ng/mL/cc'nin üzerinde olduğu durumlarda prostat kanseri riski anlamlı derecede artmaktadır.

### 5.8. Periferik Zon PSA Dansitesi (PZPSAD)

Periferik zon PSA dansitesinde de prostatın zonal anatomisi dikkate alınmaktadır. 'Total PSA x (Total Prostat Hacmi - PZ Hacmi / Total Prostat Hacmi)' formülü ile hesaplanan bu belirteç PSA değeri 4 - 10 ng/mL olan hastalarda daha doğru sonuç vermektedir. Volüm ilişkili bu belirteçlerin klinik kullanımını prostat volümünü ölçmedeki invaziv ve sübjektif yollar nedeniyle sınırlanmıştır. Fakat klinik gereklilik halinde kullanılmaktan geri durulmaması gerekmektedir<sup>(35-36)</sup>.

### 6. Prostat Kanseri Tanı ve Tedavisinde PSA'nın Yeri

Prostat kanseri lokalize aşamada tanı konulduğunda büyük oranda kür elde edilebilen bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi için PSA önemli bir biyobelirteçtir. Diğer yandan geniş gruplarda PSA ölçümü overdiagnosis ve overtreatment gibi riskleri barındırmaktadır. Bu nedenle PSA ölçümünün kişiselleştirilmiş risk bazlı yaklaşım ile planlanması önerilmektedir. Risk faktörleri içermeyen hastalarda ilk PSA'nın 50 yaşında ölçülmesi önerilirken ailesinde prostat kanseri hikayesi bulunan veya Afroamerikan kişilerde ilk PSA ölçümünün 45 yaşına çekilmesi önerilmektedir<sup>(37)</sup>. BRCA 2 mutasyonu barındıran kişilerde ise ilk PSA ölçümünün 40 yaşında uygulanması önerilmektedir. Yaş bazlı bir değerlendirmede ise 40 yaşındaki PSA değeri 1 ng/mL'nin, 60 yaşındaki PSA değeri 2 ng/mL'nin altında olan kişilerde sonraki yıllarda prostat kanserine bağlı mortalite oranları düşük saptanmıştır<sup>(38, 39)</sup>. Diğer yandan yaşam beklentisi 15 yılın altında olan kişilerin overdiagnosis ve overtreatment riskini azaltmak için PSA tarama programından çıkarılması önerilmektedir.

### 7. Sonuç

PSA, ilk keşfinden bu yana geçen yaklaşık 40 yıllık süreçte klinik kullanımda yerini sağlamlaştırmış bir biyobelirteçtir. PSA'nın organ spesifik bir biyobelirteç oluşu kullanımda bazı limitasyonlara yol açsa da yeni geliştirilen PSA deriverleri yoluyla PSA'nın özgüllüğü artırılmaya çalışılmıştır. Tüm bu gelişmeler ve gelecekteki yeni adımlar ile prostat kanseri hastalarının tanısı, tedavisi ve takibinin daha etkin ve öngörülebilir bir şekilde yapılması mümkün olacaktır.

**KAYNAKLAR**

- (1) Goldfarb DA, Stein BS, Shamszadeh M, et al. Age-related changes in tissue levels of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen. *J Urol.* 1986; 136: 1266-1269.
- (2) Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest.* 1985; 76: 1899-1903.
- (3) Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol.* 2003; 170: 1787-1791.
- (4) Levesque M, Hu H, D'Costa M, et al. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal.* 1995; 9: 123- 128.
- (5) McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology.* 1995; 45: 729-744.
- (6) D'Amico AV, Desjardin A, Chen MH, et al. Analyzing outcome- based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 1998; 83(10): 2172-2180.
- (7) Özman O, Talat Z, Erözenci A. Prostat Spesifik Antijen'in Tarihi. *Lokman Hekim Dergisi,* 2019; 9 (2): 184-188.
- (8) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987; 317: 909-16.
- (9) Kervancıoğlu E, Koşan M. Prostat Kanseri Doku ve Serum Biyomarkerlerinde Güncel Durum Değerlendirilmesi. *Üroonkoloji Bülteni* 2015; 14: 102-107.
- (10) Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA, et al. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU International,* 2008; 101(1): 5-10.
- (11) Hara MIT. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. *Nippon Hoigaku Zasshi,* 1966; 20: 356.
- (12) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979 Sep; 17(2): 159-63.
- (13) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.* 1980; 40: 4658-4662.
- (14) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1156-1161.
- (15) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol.* 1992 Mar; 147(3 Pt 2): 817-21.
- (16) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *J Am Med Assoc.* 1992; 267: 2215- 2220.
- (17) Christensson A, Björk T, Nilsson O, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993; 150: 100-105.
- (18) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate- specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *J Am Med Assoc.* 1993; 270: 860-864.
- (19) Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, Yeung KK, Allard WJ. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology.* 1998 Sep; 52(3): 372-8.
- (20) Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 6958-6963.
- (21) Salami SS, Palapattu GS, Partin AW, et al. Prostate Cancer Biomarkers. In Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA (Eds). *Campbell-Walsh-Wein Urology.* Twelfth Edition, Philadelphia, Elsevier, USA, p. 15818.
- (22) Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, et al. Evaluation of pro-PSA for early detection of prostate cancer in men with a total PSA range of 4.0-10.0 ng/mL. *J Urol.* 2003; 170: 723-726.
- (23) Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al. Proenzyme PSA for early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/mL total PSA range: preliminary analysis. *Urology.* 2003; 61: 274- 276.
- (24) Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum proPSA improves cancer detection compared to free and complexed PSA in men with

- PSA values from 2 to 4 ng/nL. *J Urol*. 2003; 170: 2181-2185.
- (25) Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briens E, et al. 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.
- (26) 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: 1542.
- (27) Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology*. 1994; 43(1): 44-51; discussion 51-52.
- (28) Borofsky MS, Makarov DV. Prostate-specific antigen (PSA) velocity: a test of controversial benefit in the era of increased prostate cancer screening. *Asian J Androl*. 2011 Jul; 13(4): 614-5.
- (29) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605-1612.
- (30) Schmid, H.P., et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*, 1993. 71: 2031.
- (31) Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 43(5): 601-6.
- (32) Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Siegel YI, Lindner A. Predicting CAP in patients with intermediate PSA using modified PSA indices. *Can J Urol* 2000; 7(6): 1144-8.
- (33) Seaman EK, Whang IS, Cooner W, Olsson CA, Benson MC. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 43(5): 645-8.
- (34) Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2031-6.
- (35) Alkibay T, Gürocak S. Tümör immünolojisi ve tümör belirleyiciler. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji. 3. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2007: 687-698.
- (36) Tefik T, Şanlı Ö, Esen T. Klinik pratikte prostat biyopsi endikasyonu için PSA'nın kullanımı. Baltacı S. Ürolojide Yeni Ufuklar. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2010: 19-32.
- (37) Albright, F, Stepenson R, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 2015. 75: 390.
- (38) Vickers A.J, Umert D, Sjoberg D, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*, 2013. 346: 2023.
- (39) Carlsson, S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*, 2014. 348: 2296.



# PROSTAT KANSERİ TANISINDA Bİ/MULTİPARAMETRİK MRG - GÜNCEL DURUM

Dr. Burçin Tunç<sup>(1)</sup>, Dr. Fatih Kantarcı<sup>(2)</sup>

(1) Özel Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi, Üroloji

(2) Özel Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi, Radyoloji

## Özet:

Prostat kanseri erkeklerde en çok görülen kanser tipi olup, erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada bulunmaktadır. Prostat kanser taramasında, gereksiz biyopsilerden bizleri uzak tutarken klinik önemli prostat kanserini atlamayacak tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Prostat Magnetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) ve prostat MRG rehberliğinde yapılan biyopsiler son yıllarda prostat kanser taraması ve tanısında ön plana çıkmaktadır. Multiparametrik (mp) prostat MRG'nin triaj testi olarak kullanılmasının gereksiz biyopsileri azalttığı, klinik önemsiz prostat kanser tanısını azalttığı ve klinik önemli prostat kanser tanısı konulma oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Bu derlemede prostat MRG görüntülemesi, son yayımlanan PI-RADS raporlama şeması (v2.1) rehberliğinde, güncel yaklaşımlar ile birlikte tartışılmaktadır.

## Abstract:

Prostate cancer is the most common cancer among men and second leading cause of cancer related death. In prostate cancer screening we need diagnostic tool that will keep us away from unnecessary biopsies but on the other hand that will help us to diagnose clinically significant cancer. Prostate Magnetic Resonance Imaging (MRI) and prostate MRI guided biopsies are currently increasingly being used in men with a clinical suspicion of prostate cancer. It is demonstrated that multiparametric (mp) prostate MRI performed as a triage test that could reduce unnecessary biopsies, over-detection of insignificant cancer and increase detection of significant cancer. In this article we discussed current approaches on prostate MRI under the guide of last PI-RADS scoring system.

Prostat kanseri erkeklerde en çok görülen kanser tipi olup, gelişmiş ülkelerde erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada bulunmaktadır<sup>(1)</sup>. Ortalama insan ömrünün uzaması ile tanı konulan prostat kanser oranları ve prostat kanserine bağlı mortalite ve morbiditeler de artmaya başlamıştır. Dolayısı ile erken evre prostat kanseri tanısı konulması ve klinik önemsiz kanserlerin tanınması bir kamu sağlığı problemi haline gelmiştir. Prostat kanseri tanısı koymak için yıllardır bilinen klasik yöntemler, serum prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinin kontrolü, digital rektal muayene (DRE) ve bu değerlerde bir anormallik varsa transrektal ultrason (TRUS) rehberliğinde biyopsidir. Fakat bu tanı

yöntemlerinin erken evre prostat kanserini yakalamakta sınırlı duyarlılık ve özgülüğü olduğu bilinmektedir<sup>(2)</sup>. Öte yandan biyopsi işleminin ve prostat kanser tedavi yöntemlerinin de kısa ve uzun dönem yan etkileri ile beraber kendilerine has komplikasyon riskleri mevcuttur<sup>(3-4)</sup>. Dolayısı ile prostat kanseri taramasında gereksiz biyopsilerden bizleri uzak tutarken, klinik önemli prostat kanserini atlamayacak tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Prostat Magnetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) ve prostat MRG rehberliğinde yapılan biyopsiler son yıllarda prostat kanseri taraması ve tanısında ön plana çıkmaktadır. Ultrason ve DRE'den elde edilen bilgiler klinisyene ve klinisyenin mesleki

tecrübesine bağlıdır. Prostat MRG prostat glandının apeksten bazisine tüm dokusunu gösterebilmekte, DRE ile muayene etmenin mümkün olmadığı anterior fibromuskular stroma hakkında da bilgi verebilmektedir<sup>(5)</sup>. Bu bilgiler ışığında, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında biyopsi yapılmamış veya negatif biyopsi sonucu olsa da klinik olarak prostat kanseri şüphesi devam eden hastalarda prostat MRG ve MRG rehberliğinde prostat biyopsisi yapılmasını önermektedir<sup>(6)</sup>. Yine çok merkezli, prospektif birçok çalışmada da multi-parametrik (mp) prostat MRG'nin triaj testi olarak kullanılmasının gereksiz biyopsileri azalttığı, klinik önemsiz prostat kanser tanısını azalttığı ve klinik önemli prostat kanser tanısı konulma oranlarını da arttırdığı gösterilmiştir<sup>(7-9)</sup>. Bu derlemede, prostat MRG görüntülemesi son yayımlanan PIRADS raporlama şeması (v2.1) rehberliğinde güncel yaklaşımlar ile birlikte tartışılmaktadır.

### MRG Protokolleri

#### Donanım

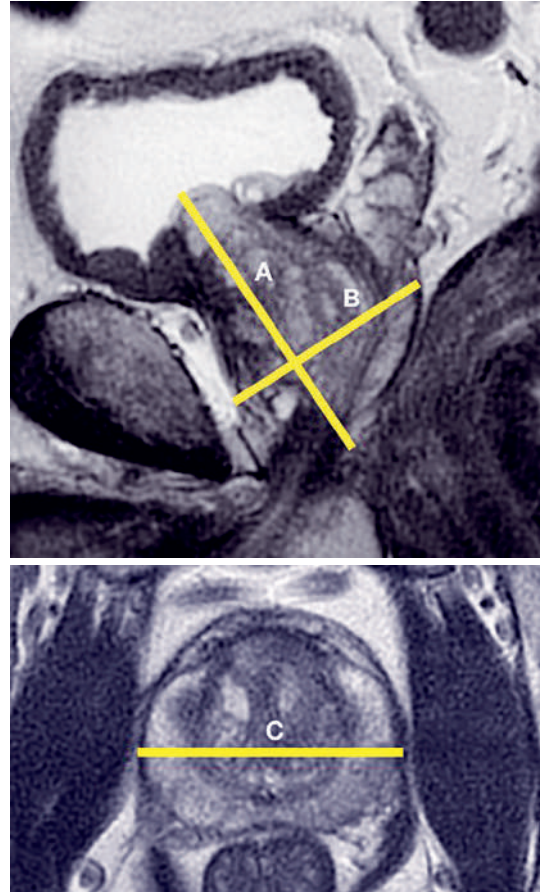
Manyetik alan kuvveti arttıkça sinyal gürültü oranının iyileşmesi, prostat görüntülemeye 3 Tesla (T) sistemlerin 1.5 T sistemlere oranla önemli bir avantajıdır. Tarayıcı modeli, gradyan kalitesi, seçilen alıcı bobinin tasarımı ve kullanılan çekim parametreleri dahil olmak üzere diğer birçok teknik husus görüntü kalitesine katkıda bulunur. Bu nedenle, endorektal sarmal kullanılmadığında bile, 1.5 T alan gücünde tanılabilir prostat MR görüntülemesi elde edilebilir. Bununla birlikte, 3 T sistemi mevcut olduğunda prostat MR görüntülemesinin tercihen 3 T'de yapılması uygun olacaktır. Prostat görüntülemesinin 3T MRG sistemleri ile uygun bulunmadığı ancak 1.5 T sistemler ile uyumlu metalik protezi bulunan hastalarda 1.5 T sistemler görüntülemeye kullanılabilir.

#### Puls Sekansları

Prostat MRG çekimi birçok farklı MRG sekansın incelenmesini içermektedir. Bunlardan bazıları anatomik (T1, T2) görüntüleri inceler iken bazı sekanslar fizyolojik (diffüzyon-perfüzyon), spektroskopik sekans ise kimyasal bilgiler verir.

T2 ağırlıklı görüntülemeye prostatın zonal anatomisi, tümör dokusunun sınırları, kapsül ve vesikula seminalis ile olan ilişkisi değerlendirilir. Yüksek çözünürlüklü, 3 mm kesit kalınlığında, en az iki planda izotropik T2 ağırlıklı (aksiyel plan yanında sagittal ya da koronal) görüntüler elde edilir. Benign prostat hiperplazisi, prostatektomi sonrası periferik zondaki değişiklikler ve skar dokusu gibi iyi huylu lezyonlar da

bu sekansla belirlenir. T2A görüntüler, transizyonel zon patolojilerinin incelenmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Prostat hacminin ölçülmesi için de bu sekans kullanılır. PI-RADS v2.1'de T2A görüntülerde hacim formülasyonu detaylı olarak tanımlanmıştır (**Resim 1a ve b**). Yüksek çözünürlükte görüntüler içermesi nedeni ile MRG rehberliğinde yapılan prostat biyopsilerinde de bu sekans görüntüleri kullanılır<sup>(10-11)</sup>. T2A görüntüleme zonal anatomisinin, prostatik kapsülün, anterior fibromusküler stromanın, damar-sinir paketinin ve seminal veziküllerin görüntülenmesinde yüksek doku çözünürlüğü sağladığından dolayı mpMRG'nin en önemli bileşeni olsa da kanser tanısında düşük özgüllüğe sahiptir. Periferik zondaki kanser dokusu (**Resim 2a**) düşük sinyal intensitesinde (hipointens) görülse de kronik prostatit, kalsifikasyonlar ve atrofi odakları da hipointens görüntü vermektedir. Bu sebeple diğer sekanslar ile birlikte değerlendirilmelidir<sup>(12)</sup>.



**Resim 1.** PI-RADS v2.1 prostat hacim ölçümü. (a) Sagittal T2 ağırlıklı kesitte prostat maksimum longitudinal (A) ve maksimum ön arka (B) uzunluk ölçümleri görülmektedir. (b) Aksiyel T2 ağırlıklı kesitte maksimum transvers uzunluk (C) izlenmektedir. Hacim= AxBxCx0.52.

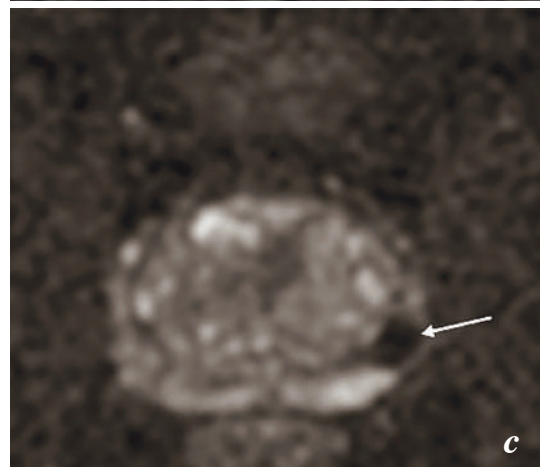
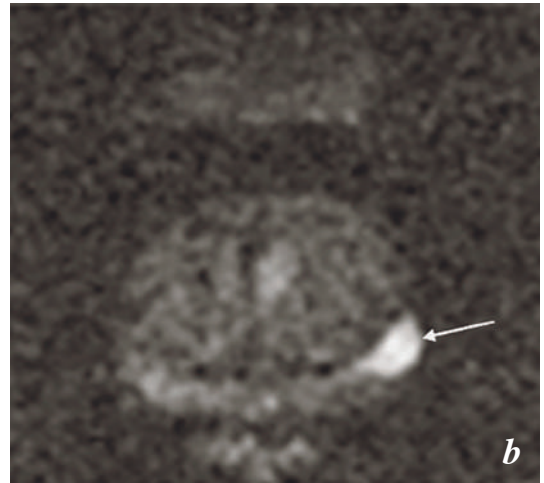
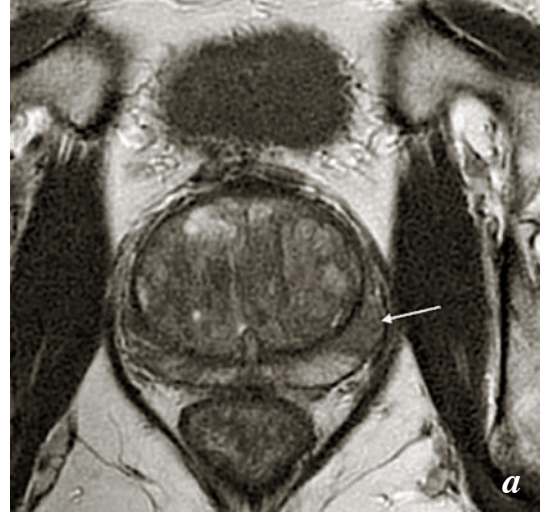
Diffüzyon Ağırlık Görüntüleme (DAG), hücre dansitelerinin dolaylı yoldan ölçülmesini sağlar. Yüksek hücre dansitesi olan malign tümörlerin varlığında intersellüler boşluk daralır, su hücreler arası kompartmanda serbestçe gezemez, dolayısı ile su molekülünün diffüzyonu kısıtlanır. Diffüzyon kısıtlılığı mpMRG’de b değeri (difüzyon ağırlığı miktarı) ve görünür difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient; ADC) ile ölçülür. ADC, su moleküllerinin hareket ettiği akımın ve mesafenin kantitatif olarak ölçümüdür ve bu parametrik bir harita ile ortaya konabilir (ADC haritası). Yüksek b-değerleri içeren imajlar, prostat dokusunda şüpheli alanların hızlıca tanınmasını sağlar. Hesaplanan ADC haritaları bizlere hücre dansiteleri ile ilgili kantitatif bir değer verir ve tümörün agresiflik derecesi hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Prostat kanserinde b değeri normal dokuya göre yüksek; ADC değeri ise normal dokuya göre düşüktür (**Resim 2b ve 2c**). Düşük ADC değerleri gleason skorları ile uyumludur. ADC her ne kadar kantitatif bir değer olsa da tümör saptamada standart bir ADC eşik değeri bulunmamaktadır; bu değer cihazdan cihaza birçok parametreye bağlı değişiklik göstermektedir. DAG sekansı peri-ferik zon tümörlerini tanımlamada referans noktasını oluşturur<sup>(10-11)</sup>.

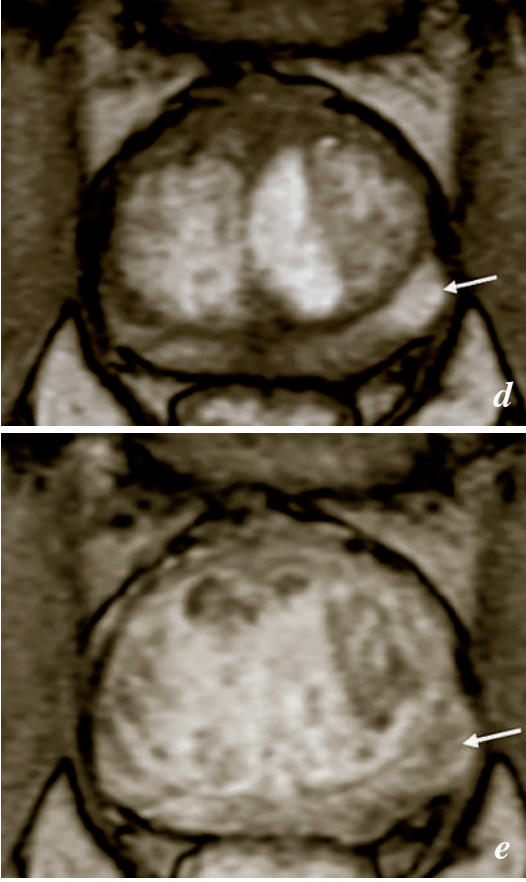
Dinamik kontrastlı görüntüleme, (Dk-MRG) günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan sekansların en zayıf halkası olarak kabul edilmektedir. Bu sekans prostat dokusu damarlanması hakkında fikir verir. T2A ve DAG dan farklı olarak prostatın herhangi bir anatomik bölgesi için ekstra bilgi vermez. PI-RADS sisteminde ikileme kalınan noktalarda fikir almak için kullanılır. Prostat kanseri, prostat dokusunda düzensiz ve frajil yeni damarlanma oluşturmaktadır. Dk-MRG, gadolinyum bazlı kontrast madde uygulanmasından önce ve sonra hızlıca yüksek çözünürlüklü T1A sekanslarının kullanılması ile elde edilir. Prostat kanserinin kontrast dinamiği oldukça heterojendir. Genellikle, Dk-MRG’de prostat kanseri normal dokuya göre erken kontrastlanır, yüksek konsantrasyona ulaşır ve erken kontrasttan arınır (**Resim 2d ve 2e**). Dk-MRG’nin temel kısıtlılıkları, kanserin periferik zonda kronik prostatitten ve transizyonel zonda yüksek vaskularizasyona sahip BPH nodüllerinden ayırımının zor olmasıdır.

MRG spektroskopisi, dokulardaki bazı kimyasal metabolitlerin belirlenmesine dayanan görüntüleme yöntemidir. Prostat kanserinde kolin seviyesi artarken sitrat seviyesi düşmektedir. Kolin/sitrat oranının gleason skoru ile korelasyonu mevcuttur. Ancak MRG’nin çekim süresini uzatması, 1.5 T MRG’de endorektal koil gerektirmesi ve yüksek deneyim gereksinimi gibi nedenlerden dolayı mpMRG’de rutin kullanılmamaktadır. Günümüzde spektroskopisi nadiren kullanılan bir yöntemdir.

### Prostat Anatomisi ve Sektör Haritası

PI-RADS v2’de 39 sektör tanımlanırken PI-RADS v2.1’de 2 adet sektör eklenmiştir. Bazı sağ ve sol posterior medial PZ sektör haritalarına eklenen anatomik bölgelerdir.





**Resim 2.** PSA yüksekliği (12 ng/dL) nedeniyle mpMRG uygulanan 69 yaşında hasta. (a) T2 ağırlıklı aksiyel kesitte sol midgland PZ posterolateral yerleşimli 10 mm boyutlu T2 hipointens lezyon (beyaz ok) izlenmektedir. Lezyon yüksek b-değeri ( $b=1400 \text{ sn/mm}^2$ ) DAG'de (b) hiperintens ve ADC (c) haritalama hipointens izlenmektedir (beyaz ok). DK-MRG erken faz (d) incelemede komşu prostat paran-kimine göre erken kontrastlanma (beyaz ok) izlenmektedir. DK-MRG geç faz (e) incelemede lezyonda wash-out (beyaz ok) görülmektedir. T2A PI-RADS=4, DAG PI-RADS=4, DK-MRG PI-RADS=(+), nihai PI-RADS= 4.

## Raporlama

### PI-RADS Raporlama Şeması

Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System yani kısaca PI-RADS prostat MRG'nin okunması ve anlaşılması için bir anahtar olmaktadır. PI-RADS ilk versiyonu 2012 yılında tanımlanmış<sup>(13)</sup>, 2015 yılında versiyon 2 hayatımıza girmiş<sup>(14)</sup>, 2019 yılında ise bugün için son modeli olan PI-RADS v2.1 kullanılmaya başlanmıştır<sup>(10)</sup>. PI-RADS sisteminin amacı tüm dünyada prostat MRG okunurken standardizasyonun sağlanması, potansiyel kanser odaklarının belirlenmesi ve böylelikle MR performansının artırılmasıdır.

PI-RADS sisteminin mükemmelleştirilmesi ile nihai hedef daha önce meme patolojilerinde PI-RADS sistemi ile elde edilmiş olan sadece MR ile tanı koymanın ötesinde, radyoloji tabanlı tanı ve tedavilerin güvenle yapılabilmesidir<sup>(15)</sup>.

PI-RADS'ın bel kemiğini T2A, difüzyon ağırlıklı görüntülemeler (difüzyon ve ADC) ve kontrastlı perfüzyon kesitleri oluşturur. PI-RADS sınıflamasında her sekans için ayrı bir değerlendirme yapılır. T2 ağırlıklı kesitler transizyonel zon lezyonları için dominant sekans olup değerlendirilirken lezyonun kanser olma potansiyeline göre 1 en düşük olasılık, 5 en yüksek olasılık olarak 1 ile 5 arası bir sayı ile puanlandırılır. Aynı şekilde periferik zon lezyonlarının değerlendirilmesinde dominant sekans olan difüzyon ağırlıklı değerlendirmelerde de 1'den 5'e kadar olan bir skalada lezyonlar sınıflandırılır. Kontrastlı kesitler ise sadece periferik lezyonlarda difüzyona ek olarak kontrast tutup tutmamasına göre değerlendirilir. (Tablo 1-6)

**Tablo 1. T2A PI-RADS değerlendirmesi (periferik zon)**

Skor	Periferik zon (PZ)
1	Uniform hiperintens sinyal intensitesi (normal)
2	Doğrusal veya kama şeklindeki hipointensite veya yaygın hafif hipointensite, genellikle belirsiz kenar
3	Heterojen sinyal yoğunluğu veya sınırlandırılmamış, yuvarlak, orta derecede hipointensite 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen lezyonlar
4	Sınırlı, homojen, orta derecede hipointens odak/kitle prostatla sınırlı ve en büyük boyutu <1.5 cm
5	4 ile aynı, ancak en büyük boyutta $\geq 1.5 \text{ cm}$ veya kesin ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış

**Tablo 2. T2A PI-RADS değerlendirmesi (transizyonel zon)**

Skor	Transizyonel zon (TZ)
1	Normal görünen TZ (nadir) veya yuvarlak, tamamen kapsüllü nodül ("tipik nodül")
2	Çoğunlukla kapsüllü nodül VEYA kapsülsüz, sınırlı homojen nodül ("atipik nodül") VEYA nodüller arasında homojen, hafif hipointens alan
3	Sınırları net seçilemeyen heterojen sinyal intensitesi Skor 2,4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen lezyonları
4	Lentiküler veya sınırlı olmayan, homojen, orta derecede hipointens ve en büyük boyutu <1.5 cm
5	4 ile aynı, ancak en büyük boyutta $\geq 1.5 \text{ cm}$ veya kesin ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış

**Tablo 3. DAG PI-RADS değerlendirmesi**

Skor	Periferik zon (PZ) veya Transizyonel zon (TZ)
1	ADC ya da yüksek b-değeri DAG'de anormallik yok (normal)
2	ADC'de lineer/kama şeklinde hipointens ve/veya yüksek b-değeri DAG'de lineer/kama şeklinde hiperintens
3	ADC'de fokal (ayrık ve arka plandan farklı) hipointens ve/veya yüksek b-değeri DAG'de fokal hiperintens; ADC'de belirgin şekilde hipointens veya yüksek b-değeri DAG'de belirgin hiperintens olabilir, ancak ikisi birden olmayabilir.
4	ADC'de fokal belirgin hipointens ve yüksek b-değeri DAG'de belirgin hiperintens; <1.5cm en büyük boyutta
5	4 ile aynı, ancak en büyük boyutta $\geq 1.5 \text{ cm}$ veya kesin ekstraprostatik uzanım/invaziv davranış



**Tablo 4. Dk-MRG PI-RADS değerlendirmesi**

Skor	Periferik zon (PZ) veya Transizyonel zon (TZ)
(-)	Erken veya eş zamanlı kontrastlanma yok; veya T2A ve/veya DAG'de bir odağa karşılık gelmeyen yaygın multifokal kontrast veya T2A'da BPH özelliklerini gösteren bir lezyona karşılık gelen fokal kontrast tutulumu (PZ'a ekstrüde BPH dahil)
(+)	Fokal ve; komşu normal prostat dokularından daha erken veya eşzamanlı ve; T2A ve/veya DAG'de şüpheli odağa karşılık gelen kontrast tutulumu

**Tablo 5. Periferik zon PI-RADS değerlendirme**

DAG	T2A	Dk-MRG	PIRADS
1	Herhangi bir skor*	Herhangi bir skor	1
2	Herhangi bir skor	Herhangi bir skor	2
3	Herhangi bir skor	-	3
		+	4
4	Herhangi bir skor	Herhangi bir skor	4
5	Herhangi bir skor	Herhangi bir skor	5

\*Herhangi bir skor, 1-5 arasındaki bir skoru belirtmektedir.

**Tablo 6. Transizyonel zon PI-RADS değerlendirme**

DAG	T2A	Dk-MRG	PIRADS
1	Herhangi bir skor*	Herhangi bir skor	1
2	≤3	Herhangi bir skor	2
	≥4	Herhangi bir skor	3
3	≤4	Herhangi bir skor	3
	5	Herhangi bir skor	4
4	Herhangi bir skor	Herhangi bir skor	4
5	Herhangi bir skor	Herhangi bir skor	5

\*Herhangi bir skor, 1-5 arasındaki bir skoru belirtmektedir.

Periferik zon ve transizyonel zonda lezyonlar difüzyon ve T2 görüntülerine göre ayrı ayrı skorlanır. PI-RADS skorlaması v2.1'de tarif edilen yeniliklere kısaca bakarsak;

Santral zon (CZ) ve anterior fibromusküler stroma (AFMS) lezyonlarının değerlendirilmesine ilişkin ayrıntılı açıklama yapılmıştır. CZ'de T2A, ADC veya yüksek b-değeri görüntülerde sağ ve sol CZ arasında fokal erken kontrastlanma ve/veya asimetri prostat kanseri varlığına işaret edebilecek bulgulardır. AFMS'de pelvik kaslara oranla görece artmış T2A sinyal, yüksek b-değeri DAG'de yüksek sinyal, komşu pelvis kas sinyal yoğunluğuna kıyasla ADC'de düşük sinyal, asimetri genişleme veya fokal kitle ve erken kontrast tutulumu prostat kanserini tespit etmeye yardımcı bulgulardır.

Versiyon 2.1'in getirdiği yeniliklerden bir tanesi TZ'de izlenen nodüllerin tanımlanması olmuştur. TZ'de izlenen nodüllerin kenar özellikleri ve uydukları kategori v2.1'de ayrıntılı tarif edilmiştir. PI-RADS v2.1, prostat kanserini dışlamak/onaylamak için MRG uygulanan erkeklerin yaş gereği BPH nodül insidansında artış olacağını öngörmektedir. Bu nedenle, klasik görünen BPH nodüllerini (kapsüllü) PI-RADS skoru 2'den (önceki) PI-RADS skor 1 olarak yeniden sınıflandırmıştır. Skor 2 güncel versiyonda 'atipik no-

düller' için ayrılmıştır, yani homojen olarak sınırlanmış, kısmen kapsüllü nodüller veya nodüller arasındaki homojen hafif hipointens alanlar (önceden 3 olarak puanlanırdı). Dilate hi-perplastik asinuslar nedeniyle nodüllerdeki mikrokistler iyi huylu değişiklikler olarak tarif edilmiştir (skor 1 veya 2). Güncel versiyonda TZ'de kategori 2 olarak belirlenen nodüller DAG ile ileri değerlendirmeye tabi tutulmaktadır. TZ'de T2A kategori 2 lezyonlar eğer DAG'de 1-3 arası puan almışsa PI-RADS nihai kategorisi 2, eğer 4-5 puan almışsa PI-RADS nihai kategorisi 3 olmaktadır. TZ T2A'da kategori 3 olarak belirlenmiş lezyon DAG'de skor 1-4 özelliği gösteriyorsa nihai PI-RADS kategorisi 3, eğer DAG'de skor 5 özelliği gösteriyorsa kategori 4 olarak sınıflandırılmıştır.

Bu derlemenin diğer kısımlarında ve Tablolarda belirtilen diğer yenilikler; TZ genel değerlendirme kategorisinin belirlenmesinde revizyon, DAG'de PI-RADS 2 ve 3 puanları için kriterlerde revizyonlar, Dk-MRG negatif ve pozitif arasındaki ayrımın netleştirilmesi, prostat hacminin ölçümünde netlik, ve sektör haritasında revizyonu içermektedir.

Perfüzyon sekansı periferik zon ve transizyonel zonda aynı şekilde değerlendirilir. Pozitif kontrast tutulumu fokal, komşu normal prostat dokularından daha erken veya eşzamanlı ve T2A ve/veya DAG'de şüpheli odağa karşılık gelen kontrast tutulumu şeklinde yeniden tanımlanmıştır.

### Biparametrik vs Multiparametrik

Yukarıda da bahsedildiği gibi perfüzyonun PI-RADS sınıflamasında yeri sınırlıdır. Öte yandan per-füzyon için kontrast madde verilmesi gerekliliği, bu işlemin hem maliyetini hem yan etki potansiyelini artırırken, MR süresini de uzatmaktadır. İntravenöz kontrast madde verilmeden çekilen biparametrik prostat (bp) MRG son zamanlarda mpMRG e alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Birçok çalışmada<sup>(7,9,11,16-20)</sup> bpMRG ile mpMRG arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. PI-RADS v2.1'de, çeşitli klinik senaryolarda bpMRG'nin performansı ve potansiyel faydaları belirtilmiştir<sup>(1)</sup>; bazı gadolinium bazlı kontrast ajanları ile ilişkilendirilen yan etkilerin ve gadolinium retansiyonunun ortadan kaldırılması<sup>(2)</sup>, kısa MR inceleme süreleri ve<sup>(3)</sup> düşük maliyetler. Böylelikle bpMRG, muhtemelen prostat kanseri şüphesi olan biyopsi yapılmamış erkeklerde MRG'nin erişilebilirliğini arttıracaktır. bpMRG kullanımındaki en büyük endişe, bazı çalışmalarda belirtilen DK-MRG'nin mpMRG'nin duyarlılığını artırmasından elde edilen faydanın ortadan kaybolmasıdır. Ayrıca, endorektal sarmal olmadan prostat MRG uygu-

lanan bazı MRG tarayıcılarında T2A ve DAG'de ortaya çıkan artefaktlar veya yetersiz sinyal-gürültü oranı nedeniyle görüntünün bozulduğu durumlarda DK-MRG doğrulama sekansı görevi görmektedir.

Perfüzyon sekanslarının biyopsi geçirmemiş ve tedavi almamış kişilerde değerlendirmeyi çok etkilemediği fakat PI-RADS skorlamasının çok da önemli olmadığı tedavi sonrası lokal nükslerin değerlendirilmesinde hayati rolü olduğu bildirilmiştir. PI-RADS v2.1'de mpMRG'nin özellikle aşağıdaki hasta gruplarında kullanımı önerilmektedir

1. Negatif biyopsiye rağmen PSA değerlerinde artış olan hastalar
2. PSA ikileme zamanında artış olan veya klinik/patolojik değişiklik şüphesi olan aktif izlem hastaları
3. bpMRG yapılmasına karşın halen prostat kanser şüphesi olan hastalar
4. Güçlü aile öyküsü olan, genetik yatkınlığı olan, üriner genom skoru yüksek olan, ortalamanın üzerinde klinik prostat kanser riski olan hastalar
5. Kalça protezi gibi diffüzyonun değerlendirilmesini bozacak implantları olanlar.

### Bilgisayar Destekli Değerlendirme

Prostat mpMRG yorumlaması için özel yazılım veya özel bir iş istasyonu kullanan bilgisayar destekli değerlendirme (BDD) teknolojisi gerekli değildir. Ancak, BDD iş akışını iyileştirebilir (görüntüleme, analiz, yorumlama, raporlama ve iletişim), nicel farmakodinamik veriler sağlayabilir ve özellikle mpMRG incelemelerini yorumlama konusunda daha az deneyimi olanlar olmak üzere bazı radyologlar için lezyon tespiti ve ayırım per-

formansını iyileştirebilir. BDD, MRG verilerinin bazı MRG hedefli bi-yopsi sistemleri biçimleriyle entegrasyonunu da kolaylaştırabilir<sup>(15, 21-24)</sup>.

### Kalite Sınıflaması

Bazı prostat MR görüntülerinin düşük tanısal kalitesinin prostat MRG'nin doğruluğunu azaltabileceğini ve tekniğe olan güveni sınırlayabileceğini biliyoruz<sup>(25)</sup>. Bu nedenle, PI-RADS sisteminde mpMRG için gerekli minimum teknik gereksinimler her güncellemede belirtilmiştir. Bu konuyu ele almaya yönelik ilk girişim, çok merkezli PRECISION çalışmasının Prostat Görüntüleme Kalitesi (PI-QUAL) puanlama sistemini yayınlanması olmuştur<sup>(25)</sup>. PI-QUAL, bir taramanın tanısal kalitesinin yeterliliğini gösteren, 1'den 5'e kadar puanlamaya dayanan bir ölçüğe dayanmaktadır. Burada 1, tüm sekansların (yani T2A, DAG ve DK-MRG) minimum tanısal kalite standardının altındadır. PI-QUAL 3, taramanın yeterli tanısal kalitede olduğunu ve PI-QUAL 5, üç sekansın da optimal tanısal kaliteye sahip olduğunu gösterir. PI-QUAL 4 ve üzeri puanlama, MRG kalitesinin yüksek olduğu ve klinik olarak anlamlı tüm lezyonların ekarte edilebileceği anlamına gelir. Dolayısıyla, prostat kanseri şüphesi varlığında mpMRG değerlendirilirken teknik yeterliliğe de bakılmalıdır.

Sonuç olarak, mpMRG prostat kanseri tanısı ve hedefli biyopsilere kılavuzluk etmesiyle günümüzde sıklıkla başvurulan bir yöntem haline gelmiştir. PI-RADS raporlama sistemi klinisyenler arasında ortak bir dil geliştirilmesi ve yöntemin standardizasyonu açısından önemli bir yere sahiptir. MRG çekim tekniği ve parametreler, raporlama sistemi (PI-RADS) ve görüntü kalite skorlaması (PI-QUAL) yeni teknolojilere paralel olarak gelişimini sürdürmekte ve güncellenmektedir.

### KAYNAKLAR

- (1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63: 11-30*
- (2) Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, et al. *A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. Eur Urol. 2012; 62: 20-39.*
- (3) Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. *Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urology 2002; 167: 2435-2439.*
- (4) Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, et al. *Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. Jama 2017; 317: 1126-1140.*
- (5) Drudi F.M., Cantisani V., Angelini F., Ciccariello M., Messineo D., Ettorre E., Liberatore M., Sci-alpi M. *Multiparametric MRI Versus Multiparametric US in the Detection of Prostate Cancer. Anti-cancer Res. 2019; 39: 3101-3110. doi: 10.21873/anticancerres.13446.*
- (6) 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; 71: 618-629.*

- (7) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS). A Paired Validating Confirmatory Study. *Lancet*. 2017 Feb 25; 389(10071): 815-822.
- (8) Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. 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.
- (9) Jambor I, Boström PJ, Taimen P, et al. Novel biparametric MRI and targeted biopsy improves risk stratification in men with a clinical suspicion of prostate cancer (IMPROD Trial). *J Magn Reson Imaging*. 2017; 46: 1089-1095.
- (10) Turkbey B., Rosenkrantz A.B., Haider M.A., Padhani A.R., Villeirs G., Macura K.J., Tempny C.M., Choyke P. L., Cornud F., Margolis D.J., 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; 76: 340-351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
- (11) Palumbo P., Manetta R., Izzo A., Bruno F., Arriagoni F., de Filippo M., Splendiani A., di Cesare E., Masciocchi C., Barile A. Biparametric (bp) and multiparametric (mp) magnetic resonance imaging (MRI) approach to prostate cancer disease: A narrative review of current debate on dynamic contrast enhancement. *Gland. Surg*. 2020; 9: 2235-2247. doi: 10.21037/gs-20-547.
- (12) Bakır B., Tuğcu V., Binbay M., Özden E., Erbin A., Özgör F., Türkay R.. Prostat kanserinde mul-tiparametrik prostat magnetik rezonans görüntüleme ve hedefe yönelik biyopsi kılavuzu. *Türk Üroloji Derneği Yayınları*
- (13) Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiol* 2012; 4: 746-57.
- (14) 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.eururo.2015.08.052. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427566; PMCID: PMC6467207.
- (15) Michaely HJ, Aringhieri G, Cioni D, Neri E. Current Value of Biparametric Prostate MRI with Machine-Learning or Deep-Learning in the Detection, Grading, and Characterization of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 24; 12(4): 799. doi: 10.3390/diagnostics12040799. PMID: 35453847; PMCID: PMC9027206.
- (16) Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of biparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer in biopsy-naïve men. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e180219.
- (17) Boesen L, Nørgaard N, Løgager 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-Naïve Men. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2 (3): 311-319.
- (18) Grönberg H, Eklund M, Picker W, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol* 2018; 74: 722-728.
- (19) Scialpi M, D'Andrea A, Martorana E, et al. Biparametric MRI of the prostate [published correction appears in *Turk J Urol*. 2018 Jan; 44(1): 91]. *Turk J Urol*. 2017; 43 (4): 401-409. doi: 10.5152/tud.2017.06978
- (20) de Rooij M, Israël B, Bomers JGR, Schoots IG, Barentsz JO. Can Biparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Fulfill its PROMIS? *Eur Urol*. 2020 Oct; 78 (4): 512-514. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.062. Epub 2020 May 14. PMID: 32416975.
- (21) Varghese B., Chen F., Hwang D., Palmer S.L., de Castro Abreu A.L., Ukimura O., Aron M., Aron M., Gill I., Duddalwar V., et al. Objective risk stratification of prostate cancer using machine learning and radiomics applied to multiparametric magnetic resonance images. *Sci. Rep*. 2019; 9: 1570. doi: 10.1038/s41598-018-38381
- (22) Zhong X., Cao R., Shakeri S., Scalzo F., Lee Y., Enzmann D.R., Wu H.H., Raman S.S., Sung K. Deep transfer learning-based prostate cancer classification using 3 Tesla multi-parametric MRI. *Abdom. Radiol*. 2019; 44: 2030-2039. doi: 10.1007/s00261-018-1824-5.
- (23) Schelb P., Wang X., Radtke J.P., Wiesenfarth M., Kickingereder P., Stenzinger A., Hohenfellner

- M., Schlemmer H.P., Maier-Hein K.H., Bonekamp D. Simulated clinical deployment of fully automatic deep learning for clinical prostate MRI assessment. Eur. Radiol. 2021; 31: 302-313. doi: 10.1007/s00330-020-07086-z.*
- (24) *Winkel D.J., Wetterauer C., Matthias M.O., Lou B., Shi B., Kamen A., Comaniciu D., Seifert H.H., Rentsch C.A., Boll D.T. Autonomous Detection and Classification of PI-RADS Lesions in an MRI Screening Population Incorporating Multi-center-Labeled Deep Learning and Biparametric Imaging: Proof of Concept. Diagnostics. 2020; 10: 951. doi: 10.3390/diagnostics10110951.*
- (25) *Giganti F, Allen C, Emberton M, Moore CM, Kasivisvanathan V; PRECISION study group. Prostate Imaging Quality (PI-QUAL): A New Quality Control Scoring System for Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate from the PRECISION trial. Eur Urol Oncol. 2020 Oct; 3 (5): 615-619. doi: 10.1016/j.euo.2020.06.007. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32646850.*



# PROSTAT BİYOPSİSİ- GÜNCEL DURUM

Dr. Tümküt Doğanca<sup>(1)</sup>, Dr. Mustafa Bilal Tuna<sup>(2)</sup>

(1) Acıbadem Taksim Hastanesi, Üroloji

(2) Acıbadem Maslak Hastanesi, Üroloji

## Özet:

*Prostat kanserinin tanısında halen prostat biyopsisi ile elde edilen dokunun histopatolojik incelemesi esastır. Günümüzde yeni görüntüleme yöntemlerinin sıkça kullanılması ile hem hasta seçiminde hem de biyopsi uygulama tekniklerinde değişiklikler gündeme gelmiştir. Ayrıca çeşitli biyobelirteçlerin kullanımı giderek daha çok günlük pratiğe yansımaktadır. Bu yazıda prostat biyopsisi ile güncel önerilerin sunulması planlanmaktadır.*

## Abstract:

*Histopathological examination of the tissue obtained by prostate biopsy is still essential in the diagnosis of prostate cancer. Today, with the frequent use of new imaging methods, changes have come to the fore both in patient selection and biopsy application techniques. In addition, the use of various biomarkers is increasingly reflected in daily practice. In this article, it is planned to present current recommendations with prostate biopsy.*

## Giriş:

Prostat kanseri yüksek sıklığının yanı sıra, tarama programlarının etkin kullanımı ve artan yaşam süresi ile daha çok tanı alan ve üroloji pratiğinde güncelliğini yitirmeyen bir hastalık olarak yerini korumaktadır<sup>(1)</sup>. Kanser tanısı için doku örneğinin histopatolojik incelemesi halen altın standart konumu korumaktadır ve moleküler belirteçler ne kadar gelişirse gelişsin bu durum değişmeyecek gibi gözükmektedir. Bu nedenle halen prostat kanseri şüphesinde prostat biyopsisi kararının hangi durumlarda alınacağı, hangi teknikle uygulanacağı, benign veya malign sonuçlar sonrasında hastanın hangi basamaklarda nasıl değerlendirileceği önemini korumaktadır. Bu bölümde Avrupa Üroloji Kılavuzu doğrultusunda prostat biyopsisindeki güncel durumu sunmayı hedeflemekteyiz.

## Biyopsi Gerekliliği

Prostat kanseri şüphesi, prostat biyopsisi için temel kriterdir. Uzun yıllar boyunca serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve rektal tuşe muayene bulguları

biyopsi kararı vermedeki iki önemli ve çoğu zaman tek değerlendirme kriterleri olagelmiştir. Ürologlar bu iki bulgu haricinde özellikle ailede kanser öyküsü olup olmadığı da değerlendirmekte, yaş, PSA değişimi gibi tamamlayıcı bilgiler ile biyopsi gerekliliği hakkında bir karara ulaşmayı hedeflemekteydiler. Bu aşamada yardımcı olması için kullanılmakta olan bir takım risk hesaplayıcılar da bulunmaktaydı.

Son yıllarda kullanıma sunulan ve çevrimiçi erişilebilen risk hesaplayıcılardan ikisi ERSPC kohortu<sup>(2)</sup> ve PCPT kohortudur<sup>(3)</sup>.

Bu hesaplayıcılar ile daha yüksek isabetli biyopsilerin planlanması haricinde, gereksiz biyopsilerin sayısının da azaltılması hedeflenmektedir.

Hasta öyküsü, serum PSA değeri ve muayene bulgularına dayanan klasik yaklaşımı takiben, son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile prostatın anatomisinin detaylı şekilde ortaya koyulabilmesi ve prostat kanserine dair tatminkâr radyolojik bulguların elde edilebilmesi ile, prostat biyopsisi kararında MRG

kullanımı giderek öne çıkmaya başlamıştır<sup>(4-6)</sup>. PIRADS v2.1 risk sınıflama sistemi ile prostat MRG bulguları 1-5 arasında skorlanmakta, bu skorlama sistemi ile de kanser ihtimali PIRADS 2 lezyonlar için %9<sup>(5-13)</sup>, PIRADS 3 lezyonlar için %16<sup>(7-27)</sup>, PIRADS 4 lezyonlar için %59<sup>(39-78)</sup> PIRADS 5 lezyonlar için ise %85<sup>(73-94)</sup> arasında bildirilmektedir<sup>(7)</sup>. Artan PIRADS skoru ile belirgin bir kanser yakalama artışı bildirilmesine rağmen, her skor için yüzde aralığın genişliği dikkat çekicidir. Bu durumun halen MRG değerlendirme ve PIRADS skorlamasının radyolog değişken olabilmesinin yanı sıra, çalışmalarda kullanılan biyopsi yöntemlerinin çeşitliliğine bağlı olması mümkündür.

MRG'nin prostat biyopsisi karar ve uygulama pratiğine dahil olması ile sistematik biyopsinin yeri de tartışmaya açılmıştır. MRG ile hedeflenmiş biyopsilerin, sistematik biyopsiler kadar tanınal doğruluğu bildirilmekle beraber, halen elimizde sadece MRG hedefli biyopsilerin sistematik biyopsi yapılmadan uygulanmasını önerecek düzeyde kanıt yoktur. Bu nedenle halen MRG hedefli biyopsilere sistematik biyopsi de eşlik etmektedir<sup>(7-9)</sup>.

MRG bulgularının PSA dansitesi ile kombine kullanımı da değerli bir risk sınıflaması sağlamaktadır<sup>(10,11)</sup>. İdrar veya serum biyobelirteçlerinin klinik karar vermede kullanımları ile gereksiz biyopsilerin azaltılabileceği öngörülse de henüz yüksek kanıt düzeyinde öneri sağlayacak literatür olgunlaşmamıştır<sup>(12)</sup>.

Günümüzde Avrupa Üroloji Kılavuzu ilk kez biyopsi yapılacak hastalar için biyopsi öncesi MRG ile değerlendirmeyi güçlü şekilde önermektedir<sup>(13)</sup>. MRG ile şüpheli lezyon saptandığında biyopsi yönteminin hedefe yönelik biyopsi şeklinde olması gerektiği belirtilmektedir. MRG ile şüpheli lezyon saptanmayan ve kanser şüphesi az olan hasta grubunda ise biyopsinin gerekliliği konusunda tekrar düşünülmesi gerektiği ve hasta ile beraber karar verilmesi yine kılavuzun önerileri arasındadır. Amerikan Üroloji Birliği kılavuzu biyopsi öncesi MRG çekilmesi gerekliliği için henüz yeterli kanıt yok derken, NCCN ise MRG çekiminin ve hedefe yönelik biyopsi tekniklerinin rutin uygulama olarak düşünülmesini önermektedir<sup>(14)</sup>.

### Biyopsi Kararı

Prostat biyopsisi kararı verilirken literatür kanser ihtimali ve doğru öngörücü veriler üzerinde ağırlıkla durmasına rağmen, bu kararın sosyal ve kişisel değişkenlere bağlılığı konusunda sınırlı görüş dile getirilmektedir. Hastalar, mevcut tıbbi durumları veya kanser olasılığının yüksekliği haricinde, doktorlarından farklı olarak başka kaygılar ile karar verebilir veya farklı öncelikler

gözetebilirler. Günümüzde PSA tetkiki isteneceğinde dahi öncesinde hastaya bu tetkikin muhtemel sonuçlarının ne olabileceği, yüksek PSA değeri saptandığında bir sonraki aşamada hangi tetkiklerin veya girişimlerin gündeme geleceği konusunda bilgi verilmesi ve aydınlatılmış onamla bu yola girilmesi gerektiği dile getirilmeye başlanmıştır. Bu görüş şüphesi prostat biyopsisi açısından da geçerlidir. Bir hasta klinik olarak prostat kanseri şüphesinin yüksekliğinden bağımsız olarak biyopsi işleminin kendisinden, sonrasında oluşabilecek komplikasyonlardan veya kanser tanısı aldığı taktirde gündeme gelecek tedavi yöntemlerinden dolayı bir çekince duyabilir. Her girişimsel işlemde olduğu gibi prostat biyopsisinde de aydınlatılmış onam alınması hem hukuki hem de sosyal açıdan bir gerekliliktir.

Biyopsi kararı verilmesinde yüksek PSA düzeyi ve anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu ile, eşlik edecek diğer biyobelirteçler veya radyolojik görüntülemeler ile kanser şüphesi saptanması esas dayanakları sağlar<sup>(15, 16)</sup>. Hastanın yaşı, klinik durumu, biyopsi sonrası muhtemelen tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği gibi diğer etkenler de karar verme sürecinde yer almalıdır. Biyopsiyi mutlak şekilde öngöreceksin bir PSA düzeyinden söz etmek mümkün değildir. Genel olarak yüksek PSA düzeyinin birkaç hafta sonra yeni bir ölçümle teyit edilmesi önerilmektedir<sup>(17)</sup>. Aynı laboratuvar yöntemi ile yapılacak bu ölçüm öncesinde PSA düzeyine etki edebilecek durumlardan (ejakülasyon, rektal muayene, enfeksiyon vb.) durumlardan kaçınılması uygun olacaktır. PSA değeri yüksek saptanan asemptomatik hastalarda PSA düzeyinin düşürülmesi için ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir<sup>(18)</sup>. Prostat biyopsisi günümüzde USG veya MRG eşliğinde yapılmakta, çok ender olarak uygun hastalarda manuel yöntemle biyopsi de gündeme gelebilmektedir. Prostatın transüretal rezeksiyonu ile elde edilen dokular, prostatın kanser açısından histopatolojik incelemesi amacıyla yeterli değildir ve prostat kanserinin tanısı amacıyla önerilmemelidir<sup>(19)</sup>.

### Tekrar Biyopsi

Aşağıdaki hasta gruplarında tekrar biyopsi önerilmelidir<sup>(20-22)</sup>:

- Daha önceki biyopsisinde kanser saptanmamış ve PIRADS  $\geq 3$  bulguları olan hastalar,
- Yükselen veya sürekli yüksek kalan PSA değeri olan hastalar,
- PRM ile malignite şüphesi olan hastalar,
- Tek başına intraduktal karsinom raporlanmış hastalar.

- Önceki yıllarda yüksek oranda tekrar biyopsi önerilen atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) tespiti, ayrıca yüksek gradeli prostatik intraepitelial neoplazi (PIN) mevcudiyetinde, tekrar yapılan biyopsiler ile ancak %6-8 oranında kanser saptanmakta, bu durum da genel ikinci biyopsi ile kanser tespit oranlarından farklılık göstermemektedir<sup>(23, 24)</sup>.

### Satürasyon Biyopsisi

Satürasyon biyopsisi için literatürde kabul görmüş tek bir teknik tanım yoktur. Genel olarak 20'den fazla parçanın alındığı biyopsiler satürasyon biyopsisi olarak kabul edilir<sup>(25)</sup>. Satürasyon biyopsisinin transperineal yaklaşımla yapılması ile kanser yakalama oranında %38 oranında bir artış bildirilmektedir. İşlem sonrası üriner retansiyon oranları ile %1-10 arasında değişmektedir<sup>(26, 27)</sup>.

### Prostat Biyopsisi Tekniği

Sistemik biyopsilerde örneklenen bölgeler her iki tarafı olarak prostat periferik zonunda, prostat apeksinden bazisine kadar, en posterior ve lateral bölgeler olmalıdır. Geçmiş yıllarda kısmen kullanılmakta olan 6 parça (sextant) biyopsinin artık geçerliliği yoktur. Elbette alınacak parça sayısı belirlenirken prostat büyüklüğü de önemsenmelidir. Kılavuzlarda 30 cc hacime kadar prostatlar için en az 8 parça alınması önerilmektedir<sup>(28)</sup>. Daha büyük prostatlarda ise 10-12 arası parça alınması önerilmekte, 12'den fazla alınan parça ile ise tanı oranının arttığı bildirilmektedir<sup>(29, 30)</sup>. Prostat biyopsisi öncesi MRG ile saptanmış hedef lezyonlar var ise bu alanlardan birden fazla parça alınması (3-5) yine bir diğer öneridir. Kullanılan füzyon yöntemlerinden (kognitif, gerçek zamanlı, in-bore) birinin diğerlerine net üstünlüğü gösterilememiştir<sup>(31, 32)</sup>.

### Biyopsi Öncesi Antibiyotik Profilaksisi

#### Transperineal Yaklaşım

Biyopsinin transperineal veya transrektal yoldan uygulanması biyopsiye bağlı enfektif komplikasyonları oranını etkilemektedir. Toplam 1330 hastayı kapsayan 7 randomize çalışmanın meta-analizi sonucunda transrektal yöntemle yapılan biyopsi sonrası gelişen enfektif komplikasyonlar transperineal yöntemle göre daha sık gerçekleşmektedir (RR: 1,81 range [1,09-3,00] %95 CI). Yine 165 çalışma ve 160 bin hastanın verilerinin değerlendirildiği bir diğer sistematik analizde transrektal biyopsi sonrası sepsis oranı %0,9 olarak saptanırken, bu oran transperineal yol için ancak %0,1'dir. Mevcut bulgular eşliğinde transperineal yöntemin en-

feksiyon açısından transrektal yola açıkça bir üstünlüğü söz konusudur<sup>(33, 34)</sup>.

Enfeksiyon konusunda bir diğer önemli konu antibiyotik profilaksisidir. Günümüzde en uygun antibiyotik profilaksisinin ne olduğunu söyleyebilecek randomize kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca yerel antibiyotik direnci sorunları hesaba katılırsa genel üroloji pratiği için tek bir antibiyotik profilaksisini önermek çok mümkün olmayabilir. Transperineal biyopside rektum florasyndan geçilmediği için bu flora için yönelik sıklıkla kullanılmakta olan florokinolon grubu antibiyotiklere gerek olmayabilir. Bunun yerine cilt florasını hedef alan tek doz sefalosporin profilaksileri pek çok çalışmada yeterli bulunmuştur. Elbette işlem öncesi steril bir idrar kültürü gerekmektedir ve cildin uygun şekilde dezenfeksiyonu zorunludur. Oral veya parenteral kullanılacak tek doz sefazolin veya sefalekssin antibiyotik profilaksisi için yeterli gözükmemektedir. Kardiyak kapak replasmanı olan hastalar için amoksisilin ve gentamisin, penisilin alerjisi olan hastalar için ise sulfome-toksazol uygun profilaksi olacaktır<sup>(27, 35, 36)</sup>.

#### Transrektal Yaklaşım

Toplam 1786 hastanın analizi yapılan 8 randomize kontrollü çalışmanın sonucu rektal povidone iodine ile hazırlığın antibiyotik profilaksisi ile beraber kullanıldığında enfektif komplikasyonların anlamlı derecede azaltıldığı yönündedir. Perine cildinin dezenfeksiyonunun ise bir yararı gösterilememiştir. Toplam 671 hastanın değerlendirildiği 4 randomize kontrollü çalışmada ise enema kullanımının enfektif komplikasyonlar açısından avantajı gösterilememiştir. Periprostatik lokal anestezik enjeksiyonunun daha fazla enfeksiyona yol açtığına dair bir kanıt yoktur. Toplam 2230 hastanın değerlendirildiği 9 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ise genişletilmiş bir biyopsi şeması kullanımı ile daha fazla parça alındığında dahi, enfektif komplikasyonlar standart şema ile benzer bulunmuştur. Diğer teknik farklılıkların ise (iğne tipi, iğne boyutu vb.) enfektif komplikasyonlar üzerine etkileri gösterilememiştir<sup>(37, 38)</sup>.

Antibiyotik profilaksisinin yeri ise tartışmalıdır. 1753 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde plasebo koluna kıyasla enfektif komplikasyonlarda belirgin avantaj sağlanmıştır. (RR: 0,56 %95 CI: 0,40-0,77<sup>(39)</sup>).

Uzun yıllardır transrektal prostat biyopsisi için florokinolon grubu antibiyotikler kullanılmamıştır. Fakat bu grup antibiyotiklerin sık ve uygunsuz kullanımı ile gelişen kinolon direnci artık günümüzün bir gerçeğidir. Kinolonların kullanımının uygun olmadığı zamanlarda sefalosporin veya aminoglikozid grubu antibiyotikler

seçilebilir. Bir meta-analizde fosfomisin kullanımı florokinolon grubuna üstünlük göstermiştir. Ciddi penisilin alerjisi olan hastalarda sulfametoksazol bir seçenek olabilmektedir<sup>(39)</sup>.

Prostat biyopsisi öncesi rektal sürüntü örneği ile kişiselleştirilmiş antibiyotik profilaksisi uygun bir yaklaşım olabilir. Henüz bu konuda randomize kontrollü bir çalışma yayınlanmamış olsa da biz kliniğimizde bu yöntemi uygulamaktayız. Artık hatırı sayılır hastada geniş spektrumlu direnç gösteren bakteri tespiti de yapılmaktadır.

### Lokal Anestezi

USG eşliğinde periprostatik blok uygulaması kılavuzlarca önerilmektedir<sup>(40)</sup>. Uygulamanın apekse ya da bazise yapılması etkinlik açısından bir fark göstermemektedir<sup>(41)</sup>. Bunun yerine sadece intrarektal uygulama ile eşdeğer düzeyde analjezik etki sağlanamamaktadır. Ayrıca MRG eşliğinde veya transperineal yoldan yapılan biyopsileri için de lokal anestezi uygulaması etkili gözükmemektedir. Transperineal biyopsi için perine cildi ve subkütanöz dokunun bupivacaine ile anestezisi sonrası periprostatik blok uygulanması uygun bir yöntemdir. Transperineal ve transrektal biyopsileri ağrı açısından değerlendiren bir sistemik analiz (3 çalışma) transperineal biyopsinin belirgin şekilde daha ağrılı olduğunu göstermektedir<sup>(42)</sup>. Periprostatik anesteziyeye ek olarak pudendal anestezi uygulaması duyulan ağrıyı daha da düşürmektedir<sup>(42)</sup>.

### Komplikasyonlar

Prostat biyopsisi sonrası mortalite ve diğer çok ciddi komplikasyonlar enderdir ve en sık olarak sepsisin bir sonucu olarak yaşanmaktadır<sup>(43,44)</sup>. Günümüzde düşük doz aspirin kullanımı prostat biyopsi uygulaması için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. Enfeksiyon açısından transperineal yöntem transrektal yöntemle üstün gözükmemekle beraber, hematüri, hematospermi ve üriner retansiyon riskleri açısından bu iki teknik arasında fark gözükmemektedir. En sık görülen komplikasyonlar hematospermi (%37,4), bir günden uzun süren hematüri (%14,5), 2 günden kısa süren rektal kanama (%2,2), prostatit (%1), 38,5° C' u geçen ateş (%0,8), epididimit (%0,7), 2 günü geçen rektal kanama (%0,7), üriner retansiyon (%0,2), hastaneye yatış gerektiren diğer komplikasyonlar (%0,3) olarak listelenmektedir<sup>(44)</sup>.

### Seminal Vezikül Biyopsisi

Seminal vezikül biyopsisi rutin olarak uygulanmamaktadır. Kılavuzlarda gerekliliğine dair durumlar net olarak belirtilmemiştir. PSA'nın 15 ng/ml'nin üzerinde

olduğu durumlarda seminal vezikül invazyonu ihtimalinin %20-25 civarı olduğu bilinmektedir<sup>(45)</sup>. Seminal vezikül biyopsisi ile evreleme hastanın tedavisinde bir karar değişikliği gündeme gelecekse düşünülmelidir. Günümüzde multiparametrik MRG'nin kullanımı ile gerekliliği düşmüştür.

### Transizyonel Zon Biyopsisi

Transizyonel zon biyopsisinin hastanın ilk biyopsisinde uygulanması önerilememektedir. Tekrarlayan biyopsilerde veya MRG ile bu bölgede şüpheli lezyon tespitinde biyopsi şemasına dahil edilmesi uygun olacaktır<sup>(46)</sup>.

### Tekrar Biyopsi Kararında Biyobelirteçlerin Kullanımı

Prostat kanseri açısından şüpheli fakat biyopsisinde tümör saptanmamış hastaların tekrar biyopsi açısından değerlendirmelerinde biyobelirteçlerin kullanımı gidere popülerlik kazanmaktadır. Bu testlerin başlıcaları; ProgenSA-PCA3 ve SelectMDX idrar testleri, serum 4Kscore ve PHI testleri, ayrıca doku temelli epigenetik test ConfirmMDx'tir. PHI, ProgenSA PCA3 ve SelectMDx'in daha önce negatif biyopsisi olan hastalarda maliyet etkinliklerini gösterilememiştir. ConfirmMDx ise daha önceki biyopside elde edilen benign prostat dokusunda epigenetik alterasyonları araştıran bir testtir<sup>(47-51)</sup>.

### Sistemik Biyopsi - Hedeflenmiş Biyopsi

Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda klinik anlamlı kanserlerin daha yüksek oranda, klinik anlamsız kanserlerin ise daha az oranda saptanması hedeflenmektedir. Literatürde biyopsinin sistemik ve/veya MRG hedefli şekilde yapılmasını karşılaştıran pek çok çalışma mevcuttur. Yirmi beş çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir analizde ISUP  $\geq 2$  kanserleri için MRG hedefli biyopsiler ile kanser yakalama oranı 1,12 (%95 CI: 1,02-1,23) ISUP  $\geq 3$  kanserler için ise 1,2 (%95 CI: 1,06-1,36) oranında MRG hedefli biyopsiler lehine bulunmuştur. Bir başka meta-analizde ise ilk biyopsisini olan hasta grubu için ISUP Grade  $\geq 2$  kanserler için MRG hedefli biyopsiler daha isabetli bulunmuştur<sup>(7)</sup>.

'Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not (PRECISION) çalışması ile 500 hasta sadece sistemik biyopsi ve sadece MRG hedefli biyopsi kollarına randomize edilmiş, ISUP  $\geq 2$  kanserlerin yakalanması MRG hedefli yöntemle %38 iken, sistemik biyopsi ile %26 oranında bulunmuştur (p=0,005). (52) Assessment of Prostat MRI before Prostate Biopsies (MRI\_FIRST) çalışmasında MRG hedefli teknik ile ISUP  $\geq 2$  kanser-



ler daha çok yakalanmış fakat istatistiksel anlam gösterilememiştir. Fakat ISUP grade  $\geq 3$  kanserler MRG hedefli yöntemle belirgin derecede daha çok saptanmıştır (%19,9'a %15,1)<sup>(8)</sup>. Cochrane analizinde de ISUP grade  $\geq 3$  kanserleri için MRG hedefli biyopsiler lehine sonuç raporlanmaktadır. Daha önce biyopsi yapılamamış hastalarda MRG hedefli yöntemin bir miktar üstünlüğü bu şekilde gösterilmekle beraber, tekrarlayan biyopsilerde MRG hedefli biyopsilerin başarısı daha çok olarak bildirilmektedir<sup>(7)</sup>. Yine aynı çalışmada ISUP grade 1

kanserler aynı oranda saptanmışken, PRECISION ve 4M çalışmalarında ilk kez biyopsi olan hasta grubunda MRG hedefli teknik ile daha az ISUP grade 1 kanser saptanmıştır<sup>(7)</sup>. MRI-FIRST çalışmasının sonuçları da bununla paraleldir<sup>(9)</sup>. Bu sonuçlardan hareketle biyopsi yönetiminde MRG bulgularının kullanılması düşük gradeli hastalığın gereğinden fazla tanı almasını azaltabilecektir. Sistematik ve MRG hedefli biyopsilerin kombine kullanımı ile hem ISUP grade  $\geq 2$  hem ISUP grade  $\geq 3$  kanserler için tanı oranı artmaktadır.

## 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; 77 (1): 38-52.
- (2) Roobol MJ, Verbeek JFM, van der Kwast T, Kummerlin IP, Kweldam CF, van Leenders G. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol.* 2017; 72 (1): 45-51.
- (3) Poyet C, Nieboer D, Bhindi B, Kulkarni GS, Wiederkehr C, Wettstein MS, et al. Prostate cancer risk prediction using the novel versions of the European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) risk calculators: independent validation and comparison in a contemporary European cohort. *BJU Int.* 2016; 117 (3): 401-8.
- (4) Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology.* 2018; 286 (1): 186-95.
- (5) Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mege-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013; 23 (7): 2019-29.
- (6) Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, Kwan L, Bajgirani AM, Hsu W, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol.* 2019; 75 (5): 712-20.
- (7) Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4: CD012663.
- (8) Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multi-centre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (1): 100-9.
- (9) van der Leest M, Cornel E, Israel B, Hendriks R, Padhani AR, Hooogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019; 75 (4): 570-8.
- (10) Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol.* 2017; 198 (3): 575-82.
- (11) Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU Int.* 2017; 119 (2): 225-33.
- (12) Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 120: 180-93.

- (13) Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, 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). *Eur Urol.* 2019; 76 (6): 790-813.
- (14) Carter HB. American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale. *BJU Int.* 2013; 112 (5): 543-7.
- (15) Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antonor JA, Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol.* 2006; 175 (3 Pt 1): 902-6.
- (16) 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 (2): 149-54.
- (17) Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 319 (9): 883-95.
- (18) Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int.* 2013; 112 (7): 925-9.
- (19) Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology.* 2003; 62 (5): 883-7.
- (20) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml. or less. *J Urol.* 1999; 161 (3): 835-9.
- (21) Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006; 19 (12): 1528-35.
- (22) Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993; 42 (4): 365-74.
- (23) Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ, Gerber GS, Paner GP, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol.* 2017; 24 (2): 8714-20.
- (24) Wiener S, Haddock P, Cusano J, Staff I, McLaughlin T, Wagner J. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology.* 2017; 110: 161-5.
- (25) Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol.* 2006; 50 (3): 498-505.
- (26) Nakai Y, Tanaka N, Anai S, Miyake M, Hori S, Tatsumi 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 (1): 28.
- (27) Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol.* 2017; 35 (8): 1199-203.
- (28) Presti JC, Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol.* 2003; 21 (2): 135-40.
- (29) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006; 175 (5): 1605-12.
- (30) Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008; 10 (4): 262-80.
- (31) Watts KL, Frechette L, Muller B, Ilinky D, Kovac E, Sankin A, et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020; 38 (9): 734 e19- e25.

- (32) Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. *The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies*. *Eur Urol*. 2019; 75 (4): 582-90.
- (33) Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. *The global burden of major infectious complications following prostate biopsy*. *Epidemiol Infect*. 2016; 144 (8): 1784-91.
- (34) Tamhankar AS, El-Taji O, Vasdev N, Foley C, Popert R, Adshead J. *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 (1): 133-41.
- (35) Pepe P, Aragona F. *Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores*. *Urology*. 2013; 81 (6): 1142-6.
- (36) Stefanova V, Buckley R, Flax S, Spevack L, Hajek D, Tunis A, et al. *Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability*. *J Urol*. 2019; 201 (6): 1121-6.
- (37) Yu L, Ma L, Yu H. [Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014; 94 (8): 609-11.
- (38) Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. *Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Urol*. 2021; 205 (3): 653-63.
- (39) Pilatz A, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Omar MI, Pradere B, Yuan Y, et al. *European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy*. *Eur Urol*. 2021; 79 (1): 11-5.
- (40) von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. *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 (5): 508-14; discussion 14.
- (41) Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. *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 (4): 281-4.
- (42) Iremashvili VV, Chepurov AK, Kobaladze KM, Gamidov SI. *Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial*. *Urology*. 2010; 75 (5): 1023-7.
- (43) Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. *Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy*. *Eur Urol*. 2017; 71 (3): 353-65.
- (44) Udeh EI, Amu OC, Nnabugwu, II, Ozomena O. *Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution*. *Niger J Clin Pract*. 2015; 18 (1): 110-4.
- (45) Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. *Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer*. *Urology*. 1996; 48 (5): 757-61.
- (46) Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, et al. *Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project*. *Eur Urol*. 2005; 48 (6): 916-21; discussion 21.
- (47) Auپرich M, Bjartell A, Chun FK, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, et al. *Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer*. *Eur Urol*. 2011; 60 (5): 1045-54.
- (48) Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, 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): i-xxxi, 1-191.
- (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) Seisen T, Roupret M, Brault D, Leon P, Cancel-Tassin G, Comperat E, et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate*. 2015; 75 (1): 103-11.
- (51) 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.
- (52) Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018; 378 (19): 1767-77.



# PROSTAT KANSERİ TANISINDA KONVANSİYONEL VE MOLEKÜLER NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ

Dr. Levent Kabasakal

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim

## Özet:

*Prostat kanseri, günümüzde oldukça sık görülen ve sıklığı giderek artan bir kanser türüdür. Prostat kanserinin tanısında multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi yöntemler önemli bir yer tutsa da başta kemik sintigrafisi olmak üzere nükleer tıp yöntemleri eskiden beri bunun için sıklıkla kullanılmaktadır. Prostat kanseri hücrelerinde benign prostat dokusundan çok daha fazla ifade edildiği keşfedilen prostat spesifik membran antijeni (PSMA) molekülü Ga-68 radyonüklidi ile bağlanıp Ga-68 PSMA olarak görüntüleme ajanı olarak kullanılmaya başlandığından beri biyokimyasal nükleer tıp yöntemleri oldukça başarılı bulunmuştur. Bunun yanında prostat kanserinde primer tümör, nodal metastaz, kemik metastaz ve viseral metastaz tanısında da diğer görüntüleme yöntemlerinden çok daha duyarlı bir tetkik olduğu ortaya çıkmıştır.*

## Abstract:

*Prostate cancer is a quite frequent cancer type, and its incidence is increasing. Although methods such as multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) and prostate specific antigen (PSA) have an important role in the diagnosis of prostate cancer, nuclear medicine methods especially bone scan have been used frequently for a long time. Since the prostate specific membrane antigen (PSMA) molecule, which was discovered to be expressed much more in prostate cancer cells than in benign prostate tissue, was bound with the Ga-68 radionuclide and started to be used as an imaging agent as Ga-68 PSMA, it was found to be quite successful in biochemical recurrences. Also, in the diagnosis of primary tumor, nodal, bony and visceral metastases, it has been found that more sensitive method than the others.*

## Giriş

Prostat kanseri erkeklerde oldukça sık görülebilen ve yaşam süresi nispeten daha uzun olan bir kanser türüdür. Prostat kanseri, erkeklerde 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansının (IARC) ve Sağlık Bakanlığının yayınladığı verilere göre dünyada ve Türkiye’de akciğer kanserinden sonra %15 ile en sık görülen 2. kanser türüdür<sup>(1-3)</sup>. Prostat kanserinde sıklık özellikle 50 yaş üstünde belirgin şekilde artmaktadır. Erken evrede teşhis edilen prostat kanseri vakaları oldukça uzun yaşam sürelerine erişebilmektedir<sup>(3)</sup>. Bu nedenle prostat kan-

serinde erken tanı kritik öneme sahiptir. Prostat kanseri sıklıkla nodal metastaz ve kemik metastazı yapar. Kemik metastazları da genellikle sklerotik-osteoblastik karakterdedir. Bunların dışında daha az oranda karaciğer, akciğer, beyin, sürrenal metastazları da görülebilmektedir. Bu yazımızda prostat kanseri tanısında kullanılan nükleer tıp yöntemlerinin birbirine olan üstünlüklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisinde teknesyum işaretli difosfonatların vücutta kemiklerde birikim göstermesi ile kemik

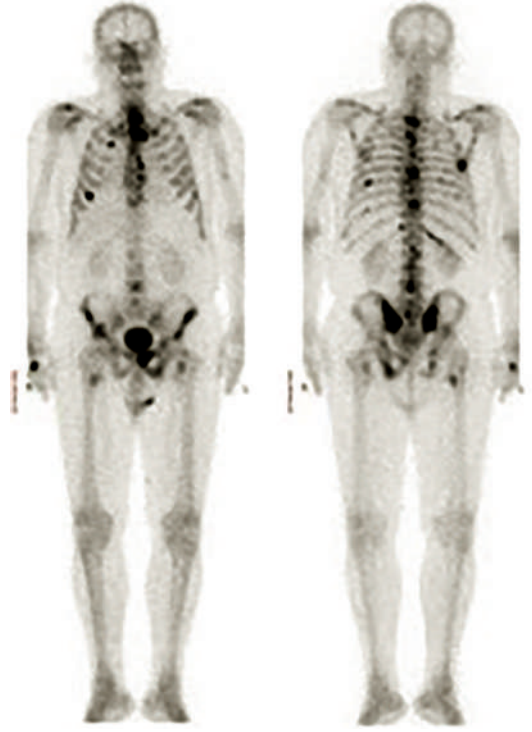
yapımında artan difosfonat birikimi gösterilir. En sık kullanılan difosfonat molekülü MDP (metilen difosfonat) olmakla birlikte HMDP (hidroksimetilen difosfonat), HDP (hidroksidifosfonat), DPD (3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit) ve PYP (pirofosfat) molekülleri de kullanılabilir<sup>(4-6)</sup>. Osteoblastik aktivitenin yoğun olduğu kemik lezyonlarında daha yoğun difosfonat birikimi gerçekleştiğinden kemik sintigrafisinde de bu lezyonlarda daha fazla tutulum artışı gözlenir. Bu görüntüleme planar veya Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT) ile yapılabilir. SPECT görüntülemede planar görüntülemeden daha iyi uzaysal rezolüsyon ve beraberinde bilgisayarlı tomografi (BT) ile kullanıldığında anatomik görüntüleme avantajları vardır.

Kemik sintigrafisi, prostat kanserinde yalnızca kemik metastazlarını gösterebilirken nodal veya viseral metastazları gösterememektedir. Ancak eskiden beri kullanılan bir tetkik olması ve düşük maliyeti nedeniyle yakın zamana kadar klinikte sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin ortaya çıkmasından sonra klinik önemi ortadan kalkmıştır.

Şekil 1 ve 2'de normal ve yaygın kemik metastazları saptanan planar kemik sintigrafisi görüntüleri gösterilmektedir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Normal tüm vücut kemik sintigrafisi.



Şekil 2. Yaygın metastatik tüm vücut kemik sintigrafisi.

### F-18 NaF PET/BT Sintigrafisi

Radyoaktif işaretli flor atomu ile yapılan NaF PET/BT sintigrafisi kemik sintigrafisine benzer bir mekanizma ile kemik metastazlarını göstermede kullanılmaktadır. İçeriğinde bulunan flor atomu hidroksil iyonu ile iyon değişim mekanizması ile yer değiştirir ve hidroksiapatit kristali yerine floroapatit oluşturur<sup>(7)</sup>. Bu sayede yoğun kemik yapımının gerçekleştiği osteoblastik kemik lezyonlarında normalden fazla tutulum gözlenir.

Planar ya da SPECT ile yapılan kemik sintigrafisinden farklı olarak PET cihazının rezolüsyon katkısı sayesinde küçük lezyonlarda bile çok iyi bir duyarlılık ile kemik metastazlarını gösterebilir. Ayrıca kemik sintigrafisinden ayrılan diğer bir özelliği ise yumuşak dokulardan ve kan havuzundan daha hızlı atılması sayesinde lezyon tespiti daha kolay olabilmektedir. Ancak duyarlılığındaki bu artış özgüllüğünde belirgin azalmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle tüm dünyada sınırlı bir şekilde kullanım alanı bulmuştur.

### Kolin PET/BT Sintigrafisi

Kolin molekülü hücre membranında bulunan fosfolipidlerin yapısında bulunmaktadır. Bundan dolayı hızlı çoğalan tümör hücrelerindeki hücre membranı sentezinde kolin ihtiyacı artmaktadır<sup>(8-11)</sup>. Kolin PET/BT sintigrafisi sıklıkla iki farklı radyonüklid kullanıla-

arak yapılmaktadır: F-18 ve C-11. Kolin PET/BT prostat kanserinde diğer yöntemlerle saptanamayan nüktü saptama amacıyla 2012 yılında FDA tarafından onaylanmıştır ve o tarihten bu yana Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sıkça kullanılmıştır<sup>(12)</sup>. Ancak Ga-68 PSMA PET/BT'nin Kolin PET/BT'den daha başarılı olduğunu gösteren yayınların çıkmasından sonra günümüzde kullanımı kalkmıştır.

### F-18 Fluciclovine (F-18 FACBC) PET/BT Sintigrafisi

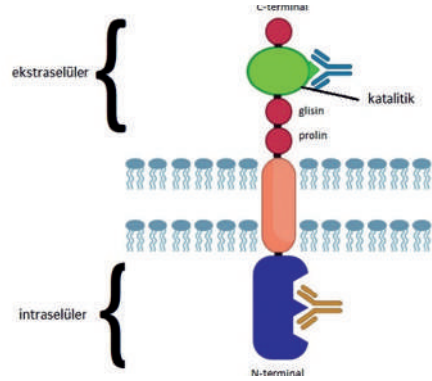
Anti-1-amino-3-18F-fluorositklobütan-1-karboksilik asit (18F-fluciclovine) molekülü yapay olarak üretilmiş radyoaktif işaretli bir aminoasit türevidir. Prostat kanserinde kullanımı ise hücrelerin enerji ve protein sentezindeki aminoasit ihtiyacından gelmektedir<sup>(13, 14)</sup>. Bu radyofarmasötik 2016 yılında prostat kanserinde nüktü araştırma amacıyla FDA tarafından onay almıştır. Ancak yapılan karşılaştırmalı çalışmalar Ga-68 PSMA'nın 18F-fluciclovine'den daha iyi olduğunu göstermiştir<sup>(15)</sup>.

### Ga-68 PSMA PET/BT Sintigrafisi

2000'li yılların başından itibaren nükleer tıp alanında çok önemli değişimler yaşanmıştır. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) ile birçok kanserin Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile tanısı, tedavi yanıtı değerlendirilmesi ve yeniden evrelemesi için klinikte vazgeçilmez bir teknik haline gelmiştir. Ancak prostat kanserinde genellikle glukoz afinitesi düşük olduğundan FDG PET/BT ile değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Prostat kanseri hücrelerinde benign prostat dokusuna göre çok yoğun düzeyde ifade edildiği gösterilen prostat spesifik membran antijeni (PSMA) adlı enzime spesifik olarak geliştirilen inhibitörlerin Ga-68 ve F-18 radyonüklidleri ile bağlanabilmesi sayesinde prostat kanserinin görüntülenmesinde yeni bir işlev kazanmış ve günümüze kadar prostat kanserindeki çok sayıda bilineni değiştirmiştir.

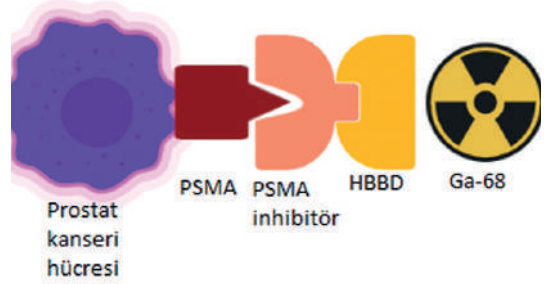
### Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA)

PSMA, glutamat karboksipeptidaz II (GCP2), N-asetil-alfa-linked asidik peptidaz (NAALADase) ve folat hidrolaz (FOLH1) adları verilen çinko bağımlı bir peptidaz enzimidir ve 90'lı yıllarda bulunmuştur. Enzimin hücre içerisinde kısa bir N terminali vardır (1-18 aa). Membran içerisinde helikal tek zincir oluşturan kısmı 19-43 aa içerir ve ekstraselüler kısmı oldukça uzun bir zincirden oluşur (44-750 aa) (Şekil 3)<sup>(16)</sup>. Enzim inhibitörleri de çinko bağımlıdır ve molekül ile ilişkili olduklarında molekülün internalizasyonuna sebep olur.



Şekil 3. 110 kD ağırlığında tip 2 transmembran proteini olan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) molekülünün yapısı.

Bu enzimin prostat kanserinde yoğun olarak bulunması, enzimi prostat kanseri tanı ve tedavisinde hedef haline getirmiştir. Bu enzim inhibitörlerinden üre tabanlı olan radyonüklitlerle işaretlenmiş ve PSMA hedefleyen bir radyofarmasötik haline getirilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) radyofarmasötik yapısı.

PSMA prostat kanserinin yanında lakrimal bezler ve tükürük bezlerinde, ince barsak proksimal bölümünde böbreklerin proksimal tübüllerinde ve çeşitli tümörlerin neovaskularizasyon alanlarında da bulunmaktadır (Şekil 5)<sup>(17-19)</sup>. Prostat kanserinde ise tümörün saldırganlığına bağlı olarak yoğunluğu artmakta, lenf nodu metastazlarında primer tümörden daha fazla, kemik metastazlarında ise en fazla bulunduğunu gösteren yayınlar olmakla beraber lenf nodunda kemik metastazlarından daha yüksek tutulum olduğunu gösteren çalışmalar da vardır<sup>(13, 20)</sup>.

Prostat kanseri hücrelerinde PSMA ifadesinin tümörün derecesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak zaman içerisinde gelişen dediferansiyona bağlı olarak PSMA ifadesi azalabilmektedir<sup>(18)</sup>. Ayrıca nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat kanserinde PSMA ifadesi düşük düzeylerde olabilmektedir.



Şekil 5. Ga-68 PSMA'nın normal dağılımı. Lakrimal ve tükürük bezlerinde, böbreklerde, ince bağırsak proksimalinde ve karaciğerde fizyolojik olarak tutulum seçilmektedir.

PSMA PET/BT kullanıma girdikten sonra birçok ön kabulü ve protokolleri değiştirmiştir. Ön planda biyokimyasal nükslerde diğer yöntemlere üstünlüğü ile bilinse de primer evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de hastalara büyük katkı sağlamıştır. Sterzing ve ark. yaptığı bir çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin %50,8 hastada tedaviyi değiştirdiği gösterilmiştir<sup>(21)</sup>. Bu bilgiler ışığında prostat kanseri ile ilgili Ga-68 PSMA PET/BT'nin dahil edilmediği çalışmalara kuşku ile yaklaşmak daha doğru olacaktır. Nitekim, 2020 yılında FDA (Food and Drug Administration), prostat kanserinde metastaz şüphesinde ve biyokimyasal nükslerde Ga-68 PSMA'yı onaylamıştır<sup>(22)</sup>.

#### Primer Tümör Tanısı

Prostat kanserinin primer tümör teşhisinde en sık kullanılan güncel görüntüleme yöntemi mpMRG'dir. Ucuz bir yöntem olması ve nispeten daha kolay ulaşılabilir olması mpMRG'nin tanı yöntemi olmasının önünü açmıştır. Ancak yapılan bir çalışmada %27 gibi yüksek bir oranda prostat kanserli hasta mpMRG ile yanlış negatif olarak değerlendirilip biyopsiye yönlendirilmemiştir<sup>(23)</sup>. Bu nedenle prostat kanserinde primer

tümörün görüntülenmesinde daha duyarlı tetkiklere ihtiyaç duyulmuştur. Biyokimyasal nükste oldukça yüksek oranda tespit yeteneği bulunan Ga-68 PSMA PET/BT ile ilgili bu konuda yapılan mpMRG ile karşılaştırmalı birçok çalışma bulunmaktadır.

International Society of Urological Pathology (ISUP) sınıflamasına grup 1-2-3 lezyonların dahil edildiği bir çalışmada ISUP 2-3 lezyonların saptanmasındaki duyarlılık ve özgüllük oranları Ga-68 PSMA PET/BT için sırasıyla %88 ve %93 iken mpMRG için sırasıyla %68 ve %91 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ISUP 1 lezyonlar için yapılan analizde duyarlılık oranları Ga-68 PSMA PET/BT ve mpMRG için sırasıyla %18 ve %10 olarak hesaplanmıştır. Düşük gradlı tümörlerde her iki tetkik de oldukça düşük duyarlılığa sahipken PSMA PET/BT nispeten daha üstün bulunmuştur. Aynı çalışmada ISUP 2-3 lezyonların ayırımında eşik SUDmaks (Maksimum Standardize Uptake Değeri) olarak 3.95 alındığında duyarlılık %94, özgüllük ise %100 olarak bulunmuştur<sup>(24)</sup>.

PSMA PET/BT sintigrafisi moleküler bir görüntüleme yöntemidir. Elde edilen görüntüler esasında prostat kanserinin moleküler düzeyde biyolojik özelliğinin resmedilmesidir. Bugün PSMA ifadesi temelinde tümörün biyolojik özelliği hastalığın bilinmesi hastalığın seyri hakkında öngöründe bulunmamızı sağlar. mpMRG görüntülerinde özellikle ISUP 1 bazen de ISUP 2 tümörlü hastaların belirlenmesindeki yetersizlikler, bu hastaların aktif takibe alınmasında sorunlar oluşturmaktadır. Oysa artık çok iyi bilinmektedir ki düşük gradlı tümörler (ISUP 1 veya bazen ISUP 2) çok düşük oranda PSMA ifadesi göstermektedir ve klinik önemi olan kanserlerde PSMA PET/BT tutulumundaki düzey ile ayırım yapılabilmektedir<sup>(25)</sup>.

Budäus ve ark. yaptığı bir çalışmada Ga-68 PET/BT ile %92,9 hastada intraprostatik tümör odaklarının tespit edilebildiği saptanmıştır<sup>(26)</sup>. Prostat kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri ile yapılan başka bir çalışmada ise bu görüntüleme yönteminin benign ve malign prostat dokusunun ayırımında oldukça başarılı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar Ga-68 PET/BT eşliğinde biyopsi açısından yol gösterici olmakla birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılan retrospektif bir çalışmada 90 hastanın verileri incelendiğinde TRUS (transrektal ultrasonografi) biyopsi ile prostat kanseri tanısı alan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde %91,1 hastanın primer tümörünün tespit edildiği saptanmıştır. Bu çalışmada tümörlerin Gleason skorları ile primer tümörlerin medyan SUDmaks'ları karşılaştırılmıştır. Gleason 6 (SUDmaks: 5.9), Gleason



son 7a (SUDmaks: 8.3), Gleason 7b (SUDmaks: 8.2) tümörlerde daha düşük PSMA ifadesi izlenirken Gleason 8 (SUDmaks: 21.2), Gleason 9 (SUDmaks: 22.8), Gleason 10 (SUDmaks: 17.7) tümörlerde daha yüksek PSMA ifadesi gözlenmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>(25, 27)</sup>.

### Nodal Metastaz Tanısı

Prostat kanserinde nodal evreleme, uygulanacak tedavi protokolünün belirlenmesi açısından oldukça kritik bir öneme sahiptir. Lenf nodu metastazının varlığı ve metastazların lokalizasyonu, yapılacak ameliyatın şekli ve uygulanacak radyoterapinin genişliğini doğrudan etkileyen bir unsurdur. Yapılan çalışmalarda prostat kanserli hastalarda metastatik lenf nodlarının %80'inin 8 mm eşik değerinden küçük olduğu ve bu nedenle morfolojik görüntülemelerle tespit edilemediği bilinmektedir<sup>(28, 29)</sup>. Yapılan bir meta-analizde BT ve MRG'nin lenf nodu saptanmadaki duyarlılıkları sırasıyla %42 ve %39 özgüllükleri ise sırasıyla %82 ve %82 olarak bulunmuştur<sup>(29)</sup>.

Ga-68 PSMA molekülü prostat kanserinde kullanılmaya başlandıktan sonra, bu molekülün nodal metastaz saptamadaki becerisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çok merkezli prospektif bir araştırmada Öbek ve ark. Ga-68-PSMA PET/BT'nin %81 oranında bir doğrulukla lenf nodu metastazını saptayabildiği ve bu oranın ameliyatta çıkarılan lenf nodu sayısı ve lenf nodu boyutu (>4mm) ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır<sup>(30)</sup>. Aynı çalışma, PSMA PET/BT sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğünün anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha üstün olduğunu ortaya koymuştur. Ferraro ve ark. 60 prostat kanserli hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada ameliyat öncesi Ga-68 PSMA PET görüntüleri değerlendirildiğinde, PSA, Gleason skoru ile beraber vizüel olarak saptanan lenf nodu ve primer tümördeki toplam PSMA aktivitesi (PSMA<sub>total</sub>) kullanılarak yapılan ROC(receiver operating characteristics) analizinin eğri altında kalan alanı 0,90 olarak hesaplanmış ve karşılaştırılan diğer bütün parametrelere göre belirgin üstün bulunmuştur<sup>(31)</sup>. Küçük lenf nodu metastazları Ga-68 PSMA PET görüntülemesinin duyarlılığını düşüren en önemli faktör olmakla birlikte yapılan çalışmalarda 2,4 mm gibi çok küçük boyutlu lenf nodlarının tespit edilebildiği gösterilmiştir<sup>(32)</sup>.

Prostat kanseri tanısı almış hastalarda yapılan preoperatif Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinin değerlendirildiği bir çalışmada orta-yüksek riskli prostat kanserli hastalarda lenf nodlarının doğru bir şekilde evrelendiği saptanmıştır<sup>(33)</sup>. Yapılan başka bir çalışmada ise Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde lenf nodu metastazı saptanan ve saptanmayan hastaların primer tümörlerinin SUDmaks'ları arasında anlamlı farklılık

bulunmuştur (18,7 - 9,7, p=0,001). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılacak hastaların seçiminde primer tümörün SUDmaks değeri yol gösterici bir bulgu olarak kullanılabilir.

### Kemik Metastazı Tanısı

Prostat kanserinde lenf nodundan sonra sık görülen metastaz lokalizasyonu kemiklerdir<sup>(34)</sup>. Prostat kanserinin kemiklere hematogen yolla metastaz yaptığı ve malign hücrelerin kemikte ilk olarak kemik iliğinde yerleştiği bilinmektedir<sup>(35)</sup>. Metastatik kemik lezyonunda osteoblastik aktivitenin artışı BT'de tipik olarak sklerotik görünümün oluşmasına neden olmaktadır.

Kemik metastazı prostat kanserinde prognoz en önemli belirteçdir. Kemik metastazlarının, ağrıya ve patolojik kırıklara sebebiyet vererek hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürmesi ve yaptığı kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle kan profilinde bozukluk oluşturmaları, bu metastazları erken tespit etmenin önemini daha iyi anlatacaktır.

Prostat kanserinin değerlendirilmesinde kolin, PSMA gibi çeşitli moleküller ile yapılan PET görüntülemeleri yaygınlaştıkça bu yöntemlerin kemik metastazını tespit etmedeki duyarlılıklarını karşılaştıran çalışmalar yayınlanmıştır. PSMA PET, kolin PET, NaF PET, tüm vücut MRG ve kemik sintigrafisinin kemik metastazlarındaki başarılarını karşılaştırılan bir meta-analizde hasta sayısına göre yapılan analizde PSMA PET/BT, diğer modalitelere göre %97'lik duyarlılık oranı ile daha üstün bulunmuştur<sup>(9)</sup>.

Ga-68 PSMA PET ve kemik sintigrafisinin karşılaştırıldığı 126 hastalık bir çalışmada primer tanı grubunda hasta sayısının analizinde PSMA PET'in ve kemik sintigrafisinin duyarlılıkları sırasıyla %100 ve %57,1-%71,4, özgüllükleri ise sırasıyla %91,3-%100 ve %65,2-%95,7 olarak bulunmuştur ve PSMA PET'in üstünlüğünü gösteren bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,006)<sup>(36)</sup>. Aynı çalışmada kemik sintigrafisinde ek olarak kullanılan SPECT çekiminin görüntülemenin duyarlılığını artırdığı ancak tanısız doğrulukta anlamlı bir istatistiksel bir artış sağlamadığı ve duyarlılığın PSMA PET/BT'ye göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Yaygın kemik metastazı olan bir hastada kemiklerdeki metastatik odaklar (**Şekil 6**) da gösterilmektedir.

### Diğer Uzak Metastazların Tanısı

Prostat kanserinde viseral organ metastazı sık görülmemekle birlikte saptandığında hastalığın mortalitesini belirgin şekilde artırmaktadır<sup>(34)</sup>. Özellikle karaciğer ve akciğer metastazlarının yaşam süresini azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır<sup>(34)</sup>. Bu yüzden viseral organ metastazının erken tanısı, lokal tedavi seçenek-

lerini değerlendirebilme ve bu sayede yaşam süresine katkı sağlayabilme açısından kritik öneme sahiptir.



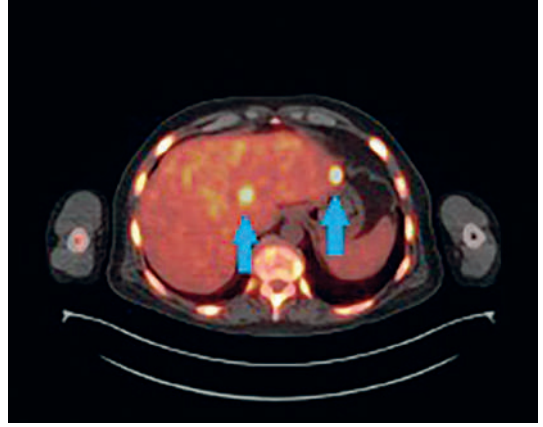
Şekil 6. Kemiklerde yaygın metastaz saptanan prostat kanseri hastasının Ga-68 PSMA PET/BT görüntüsü.

Prostat Kanseri Çalışma Grubu'nun (PCWG3) 2015 yılında yayınladığı kılavuzda radyolojik görüntülemelerle saptanan akciğer, karaciğer, sürrenal ve beyin metastazları için eşik değerin 1 cm olarak belirlenmesi, viseral metastazların erken tanısında yeterli duyarlılığı sağlamaktan uzak bir öneridir<sup>(37)</sup>. Bu konuda moleküler yöntemlerin dahil edildiği yeni kılavuzlara ihtiyaç vardır.

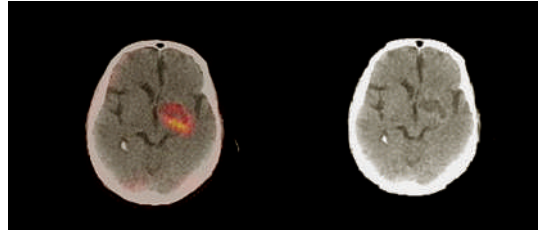
Konvansiyonel yöntemlerle takip edilen prostat kanserli hastalarda tüm vücut görüntülemesi kemik sintigrafisi ile yapıldığında viseral metastazların değerlendirilmesi yapılamamaktadır. Viseral metastazlarda PSA'nın genellikle ileri derecede fazla olduğu ve yeni gelişmiş metastazlarda belirgin artış gösterdiği bilinmektedir. Ancak 91 adet yeni gelişmiş viseral organ metastazı tespit edilen hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların sadece %41'inde PSA progresyonu izlenmiş

olup %58 hastada stabil PSA seviyesi, %1 hastada ise %50'den fazla PSA düşüşü izlenmiştir<sup>(38)</sup>. Bu sonuçlar viseral organ metastazının erken tanısının sadece PSA takibi ile yapılamayacağını ortaya koymaktadır. Ga-68 PSMA PET/CT görüntülemesi tüm vücut görüntülemesi olduğu için klinik olarak şüphelenilmeyen metastazların erken tespiti mümkün olabilmektedir.

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada Ga-68 PSMA PET/CT'nin %22,5 hastada konvansiyonel yöntemlerle tespit edilmeyen viseral metastazları tespit ettiği bulunmuştur<sup>(39)</sup>. Karaciğer metastazı ve beyin metastazı ile seyreden prostat kanserli hastaların Ga-68 PSMA PET/CT görüntüleri şekilde gösterilmiştir. (Şekil 7 ve 8)



Şekil 7. Ga-68 PSMA PET/BT'de karaciğer sol lobda metastatik odaklar saptanan prostat kanseri hastası.



Şekil 8. Prostat kanserli hastada saptanan beyin metastazının Ga-68 PSMA PET/BT görüntüsü.

### Sonuç

Ga-68 PSMA PET/CT sintigrafisi prostat kanserinde devrimsel sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlar hastalara daha iyi tedavi planı yapılabilmesini sağlayarak, uzun dönemde hastaların daha uzun yaşam süreleri elde edebileceğini öngörmemize sebep olmaktadır. Ülkemizin neredeyse her merkezinde yapılabilen Ga-68 PSMA PET/CT sintigrafisi gerek ürologların gerekse de medikal ve radyasyon onkologlarının prostat kanserinde vazgeçemeyecekleri bir yöntem haline gelmiştir.

**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: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71 (3): 209-49.
- (2) Prostat Kanseri 2022 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/prostat-kanseri.html>].
- (3) Yencilek F, Koca O, Kuru M. Prostat kanserinde tanı. *Nucl Med Semin*. 2018; 4 (3): 163-73.
- (4) Frühling J, Verbist A, Balikdjian D. Which diphosphonate for routine bone scintigraphy (MDP, HDP or DPD)? *Nuclear medicine communications*. 1986; 7 (6): 415-25.
- (5) Büll U, Pfeifer J, Niendorf H, Tongendorff J. A computer assisted comparison of <sup>99</sup>Tcm-methylene-diphosphonate and <sup>99</sup>Tcm-pyrophosphate bone imaging. *The British Journal of Radiology*. 1977; 50 (597): 629-36.
- (6) Higashiyama S, Yoshida A, Kawabe J. Study of the Usefulness of Bone Scan Index calculated from <sup>99m</sup>technetium-hydroxymethylene diphosphonate (<sup>99m</sup>Tc-HMDP) bone scintigraphy for bone metastases from prostate cancer using deep learning algorithms. *Current Medical Imaging*. 2021; 17 (1): 89-96.
- (7) Czernin J, Satyamurthy N, Schiepers C. Molecular mechanisms of bone <sup>18</sup>F-NaF deposition. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51 (12): 1826-9.
- (8) Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New strategies in prostate cancer: prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. *Clinical Cancer Research*. 2016; 22 (1): 9-15.
- (9) Cuccurullo V, Di Stasio G, Mansi L. Nuclear medicine in prostate cancer: a new era for radiotracers. *World journal of nuclear medicine*. 2018; 17 (02): 70-8.
- (10) 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 Radiology*. 2019; 48 (12): 1915-24.
- (11) Beheshti M, Langsteger W, Fogelman I, editors. *Prostate cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases*. *Seminars in nuclear medicine*; 2009: Elsevier.
- (12) Food U, Administration D. FDA approves <sup>11</sup>C-choline for PET in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2012; 53 (12): 11N.
- (13) Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, Maurer T, Eiber M, Cooperberg MR, et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018; 21 (1): 4-21.
- (14) Parent EE, Schuster DM. Update on <sup>18</sup>F-fluciclovine PET for prostate cancer imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 59 (5): 733-9.
- (15) Calais J, Fendler WP, Herrmann K, Eiber M, Ceci F. Comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 and <sup>18</sup>F-Fluciclovine PET/CT in a Case Series of 10 Patients with Prostate Cancer Recurrence. *J Nucl Med*. 2018 May; 59 (5): 789-794. doi: 10.2967/jnumed.117.203257. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29242404.
- (16) O'Keefe D. Su SL Bacich DJ Horiguchi Y. Luo Y. Powell CT Zandvliet D. Russell PJ Molloy PL Nowak NJ Shows TB Mullins C. Vonder Haar RA Fair WR Heston WD Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1443 (1-2): 113-27.
- (17) Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clinical Cancer Research*. 1999; 5 (10): 2674-81.
- (18) Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nuclear medicine communications*. 2016; 37 (11): 1169-79.
- (19) Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart H, Hadaschik B, et al. PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013; 40 (4): 486-95.
- (20) Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Akyel R, Nematyazar J, Aygun A, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a <sup>68</sup>Ga-HBED-

- CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nuclear medicine communications*. 2015; 36 (6): 582-7.
- (21) Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016; 43 (1): 34-41.
- (22) Masters SC, Hofling AA, Gorovets A, Marzella L. FDA Approves Ga 68 PSMA-11 for Prostate Cancer Imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2021.
- (23) Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017; 389 (10071): 815-22.
- (24) Scheltema MJ, Chang JI, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Nguyen QA, Ho B, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) and multiparametric (mp) MRI to detect intermediate-grade intra-prostatic prostate cancer using whole-mount pathology: impact of the addition of 68Ga-PSMA PET to mp MRI. *BJU international*. 2019; 124: 42-9.
- (25) Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, Akgün E, Gültekin MH, Doğanca T, et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nuclear medicine communications*. 2019; 40 (1): 86.
- (26) Buddäus L, Leyh-Bannurah S-R, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial experience of 68Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *European urology*. 2016; 69 (3): 393-6.
- (27) Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von 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. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017; 44 (6): 941-9.
- (28) Heesackers RA, Hövels AM, Jager GJ, van den Bosch HC, Witjes JA, Raat HP, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *The lancet oncology*. 2008; 9 (9): 850-6.
- (29) Hövels A, Heesackers R, Adang E, Jager G, Strum S, Hoogeveen Y, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology*. 2008; 63 (4): 387-95.
- (30) Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yıldırım A, et al. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017; 44 (11): 1806-12.
- (31) Ferraro DA, Muehlematter UJ, Garcia Schüller HI, Rupp NJ, Huellner M, Messerli M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET has the potential to improve patient selection for extended pelvic lymph node dissection in intermediate to high-risk prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020; 47 (1): 147-59.
- (32) Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, Sterzing F, Rius M, Kopka K, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015; 42 (12): 1794-800.
- (33) Gultekin MH, Demirci E, Turegun FA, Kabasakal L, Sahin OE, Ocak M, Onal B, Erozcenci A. The Role of 68GA-PSMA PET/CT Scan In Patients with Prostate Adenocarcinoma who Underwent Radical Prostatectomy. *Urol J*. 2020 Dec 9; 18 (1): 58-65. doi: 10.22037/uj.v16i7.6165. PMID: 33349912.
- (34) Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 2016; 34 (14): 1652.
- (35) Cook GJ, Azad G, Padhani AR. Bone imaging in prostate cancer: the evolving roles of nuclear medicine and radiology. *Clinical and translational imaging*. 2016; 4 (6): 439-47.
- (36) Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of*

- nuclear medicine and molecular imaging*. 2016; 43 (12): 2114-21.
- (37) 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (12): 1402.
- (38) Pezaro CJ, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014; 65 (2): 270-3.
- (39) Zang S, Shao G, Cui C, Li T-N, Huang Y, Yao X, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients. *Oncotarget*. 2017; 8 (7): 12247.



# LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Bülent Önal<sup>(1)</sup>, Dr. Sami Berk Özden<sup>(1)</sup>, Dr. Uğur Aferin<sup>(2)</sup>

(1) İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

(2) İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı

## Özet:

Lokalize prostat kanseri tanısı, cerrahi olarak çıkarılan organın patolojik incelemesine dayanan bir tanıdır; ancak fizik muayene, kan testleri ve kesitsel radyolojik çalışmalara dayalı risk sınıflamaları ile de klinik olarak öngörülebilmektedir. Lokalize prostat kanseri tedavisinde uzun yıllar cerrahi ön planda iken, güncel çalışmalar ile seçili hastalarda mortaliteyi artırmadan aktif izlem bile yapılabileceği görülmüştür. Cerrahi tekniğin geçmişi 1900'li yılların başlarına kadar dayanmaktadır. Yıllar içerisinde cerrahi teknik, perineal yaklaşımdan, sinir koruyucu retropubik tekniğe, laparoskopik cerrahiye ve nihayetinde robotik cerrahiye dönüşmüştür. Minimal invaziv yaklaşımların onkolojik ve fonksiyonel avantajları gösterilmiş olmasa da kanamayı ve operasyon sonrası dönemde hastane başvurularını azalttığı gözlenmiştir. Özellikle robot yardımlı teknik, cerraha sağladığı ergonomik kolaylıklar nedeni ile de ön planda tercih edilir olmuştur.

## Abstract:

Diagnosis of organ confined prostate cancer is based on pathological examination of the surgically removed tissue. However, within the aid of risk classification tools that consists of physical examination, blood tests and cross sectional radiologic studies, it can be predicted thoroughly before surgical intervention. Although surgery had been the primary modality of treatment for long years for the treatment of organ confined prostate cancer, deferred treatment was found to be a more preferable option for the treatment of selected patient's groups which was also renowned for not increasing the mortality rates. Surgery performed on prostate dates back to 1900's. Throughout the years it evolved from transperineal approach to nerve sparing retropubic approach, laparoscopic surgery and eventually to robotic surgery. Even though minimal invasive surgical techniques had similar oncological and functional outcomes they yielded better results in terms of hemorrhagic complications and postoperative readmissions. Robot assisted surgery became more preferable especially due to its amenities and ergonomic advantages it's providing to the surgeon.

## Tanım

Prostat glandına sınırlı olup ekstrakapsüler uzanımı, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı olmayan prostat kanserine lokalize prostat kanseri veya organa sınırlı prostat kanseri olarak tanımlanmaktadır<sup>(1)</sup>.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

Lokalize prostat kanseri kesin tanısı için doku biyopsisi gerekmektedir birlikte klinik olarak lokalize prostat kanserini ayırt edebilmek için Prostat Spesifik Antijen (PSA), parmakla rektal muayene (PRM), multi-parametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ve prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisinden (PSMA PET-BT) faydalanılabilir<sup>(2)</sup>.

### Tedavi Seçimi

Biyopsi ile prostat kanseri tanısı koyulmuş olan hastalardaki tedavi gereksinimini değerlendiren birçok risk skorlama sistemi geliştirilmiştir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) güncel kılavuzunda D'Amico tabanlı bir risk sınıflama sistemi kullanmakta iken (**Tablo 1**) Amerika Üroloji Derneği (AUA) güncel kılavuzunda herhangi bir sınıflama sistemi belirtilmemiş, bunun yerine prostat kanserli hastalarda klinik T evresi, Gleason patolojik sınıflaması ve PSA değerini kapsayan bir risk sınıflamasının yapılması önerilmiştir<sup>(2,3)</sup>.

Lokalize prostat kanseri tanısı almış hastalara yaklaşım için bekle-gör, aktif izlem, radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi seçenekler arasında sayılabilir.

Bu grup hastalarda aktif tedavi kararı için en önemli kriterlerden biri 10 yıllık yaşam beklentisidir. Hastanın lokal tedavilerden yarar görebilmesi için yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olmalıdır. Yaşam beklentisi 10 yılın altında olan hastalar için lokal tedavi yerine bekle-gör yöntemi önerilmektedir<sup>(4)</sup>.

Lokalize prostat kanseri olup 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan hastalarda aktif tedavi kararı alırken Tablo 1'de belirtilen EAU risk sınıflamasından faydalanılabilir. Düşük riskli ve seçilmiş orta riskli grupta öncelikle aktif izlem tercih edilebilirken, lokal tedaviden (radyoterapi, radikal prostatektomi) en çok yararı görecektir olan gruplar ise orta ve yüksek riskli gruplardır<sup>(4-6)</sup>.

**Tablo 1: Lokal ve Lokal ileri prostat kanserinde EAU risk sınıflaması**

Tanım	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/mL ve GS < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-T2a	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 bir PSA, herhangi bir GS (herhangi bir ISUP grade), cT3-4 veya cN+	
Lokalize				Lokal ileri

Lokal tedavi seçenekleri olarak radyoterapi ve radikal prostatektomi hastaya sunulan seçenekler olup, bu tedavi modalitelerinin genel sağkalım veya prostat kanseri spesifik sağkalım açısından birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir<sup>(7-9)</sup>.

Yapılan geniş çaplı bir sistematik derlemede lenf nodu diseksiyonunun sağkalım da dahil olmak üzere onkolojik sonuçları etkilemediği vurgulanmıştır. Güncel anlayış lenf nodu diseksiyonunun tek pratik faydasının doğru evreleme yapmak olduğu yönündedir<sup>(10, 11)</sup>. Briganti nomogramı, Roach Formülü, Partin nomogramları lenf nodu pozitifliğini göstermede eşit duyarlılığa sahiptir ve kullanılabilir. Briganti nomogramına

göre %5'in üzerinde veya MRI verilerine de yer veren güncel formu "Gandaglia" nomogramına göre %7'nin üzerinde risk var ise radikal prostatektomi operasyonu-na genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu da eklenmelidir<sup>(12, 13)</sup>.

### Cerrahi Tedavi

Radikal prostatektomide amaç pelvik organ fonksiyonlarını koruyarak kanserli dokunun tam eradikasyonu olmalıdır. Bu prosedür, kapsül bütünlüğü bozulmamış şekilde prostatın ve seminal veziküllerin birlikte çıkartılması ve takiben veziko-üretal anastomozu içerir. Operasyon; perineal ve retropubik yaklaşımlar ile yapılan açık cerrahiden, önce laparoskopik sonrasında ise robot yardımlı cerrahiye evrilmiştir<sup>(14-16)</sup>.

### Preoperatif Hazırlık

Tüm cerrahi girişimlerde olduğu gibi RP öncesi de hastadan aydınlatılmış onam alınması gereklidir<sup>(2, 3)</sup>. Operasyon öncesi hastanın eğitimi uzun dönem hasta memnuniyetini arttıracaktır.

RP sonrası hastaların bir kısmı erken dönemde geçici üriner inkontinans tanınmaktadır. Operasyon öncesi dönemde yapılan pelvik taban egzersizlerinin cerrahi sonrası 3. aydaki inkontinans oranlarında önemli bir iyileşme sağladığı gözlenmiştir<sup>(17)</sup>.

Operasyon öncesinde profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır. Lokal bakteri direncine göre antibiyotik seçimi yapılabilir<sup>(18)</sup>.

### Teknik

1904 yılında yapılmaya başlanan RP, ilk zamanlarda Young'ın tanımladığı transperineal yaklaşım ile yapılmaktaydı. Bu cerrahi teknikte asıl dezavantaj pelvik lenf nodlarına erişim sağlanamamasıydı. Bu nedenle cerrah RP operasyona lenfadenektomi de eklemek isterse ameliyatta retropubik veya laparoskopik yöntem tercih etmelidir<sup>(19, 20)</sup>.

Açık retropubik yaklaşım ise 1982 yılında dorsal ven kompleksinin (DVK) anatomik olarak tanımlanması ile birlikte popülerite kazanmaya başladı. Bu keşif, DVK'nin erken kontrolü ve kavernoöz sinirlerin korunması ile bilateral sinir koruyucu tekniğe olanak sağladı<sup>(16)</sup>.

İlk laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) serisi Schuessler ve arkadaşları tarafından 9 vaka ile 1997 yılında yayımlandı. Operasyon retropubik prensipler kullanılarak transperitoneal olarak gerçekleştirildi<sup>(21)</sup>.

Yakın zamanda da robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP) tanımlanarak yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Bu teknoloji, laparoskopik yaklaşımın

minimal invaziv cerrahi avantajlarını barındırması ve özellikle veziko-üretal anastomoz dikişlerinde cerraha sağladığı ergonomik kolaylıklar nedeni ile öncelikle tercih edilen minimal invaziv yaklaşım oldu<sup>(14)</sup>.

Yapılan yüksek hasta volümlü randomize kontrollü bir çalışmada, RYRP'nin postoperatif hastaneye başvuru sayısını ve kanamayı retropubik açık tekniğe göre azalttığı ancak onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarda farklılık sağlamadığı gösterilmiştir<sup>(22)</sup>.

RYRP ve LRP sonuçlarını karşılaştıran bir meta-analiz çalışmasında ise robot yardımcı tekniğin cerrahi sınır negatifliği ve peri-operatif morbiditeler açısından laparoskopik cerrahiden daha iyi olduğu belirtilmiştir<sup>(23)</sup>.

Cochrane veritabanından yapılan ve robotik, laparoskopik ve açık cerrahi tekniklerin karşılaştırıldığı bir derlemede 3 tekniğin de onkolojik, fonksiyonel (kontinans) ve cinsel fonksiyon açısından farkının olmadığı vurgulanmıştır<sup>(24)</sup>.

Robotik cerrahide 2010 senesinden sonra popülerite kazanan Retzius koruyucu posterior yaklaşımın erken kontinans sağlanması açısından daha avantajlı olduğu ancak cerrahi sınır pozitifliği açısından dezavantaj taşıdığı gösterilmiştir<sup>(25)</sup>.

### Açık Retropubik RP

Hastaya genel anestezi sağlandıktan sonra hasta cerrahi masada pubis kırma noktası üzerine gelecek biçimde hizalanır ve önce hiperekstansiyona sonrasında ise 20 derece Trendelenburg pozisyonuna alınarak pelvik organların daha iyi görüntülenebilmesi sağlanır. Umbilikustan simfisiz pubise doğru uzanan orta hattın alt yarısı insize edilerek cerrahiye başlanır. Periton tabanındaki yarım ay hattı yukarı doğru gazlı çubukla retrakte edilerek Retzius boşluğuna girilir. Bu aşamadan sonra otomatik ekartör olarak Bookwalter ekartörü, Gosset ekartör veya "U" ekartör blade'i içeren Balfour ekartörü kullanılabilir.

Mesane, U retraktörle veya Richardson ekartörüyle sefale edilerek prostatın iki yanındaki retropubik yağ künt olarak nazikçe aralanır. Aralama sırasında dorsal venöz kompleksin süperfisyal dalı cerrahin karşısına çıkabilir. Bağlama veya koterizasyon uygulanır. Retzius boşluğundaki preprostatik ve lateral yağlı dokular koter ve penset yardımıyla diseke edilerek puboprostatik ligament ve bilateral endoplevik fasya ekspozé edilir. Sonrasında iki taraflı endoplevik fasya makas veya koter ile diseke edilerek medialde puboprostatik ligamentlere kadar ilerlenir. Prostat apeksine doğru ilerlerken aksesuar pudendal arter dalları ile karşılaşılabılır. Bu

dalların korunması postoperatif impotansın önlenmesi için önem taşımaktadır.

Sonrasında mentzbaum makasıyla puboprostatik ligamentler derinde DVK ve membranöz üretranın görüldüğü hatta kadar insize edilir. Kanamadan kaçınmak için pubomembranöz kısım dorsal ven sütürü koyulduktan sonra insize edilmelidir. Prostat bazisi Allis klemp yardımıyla tutularak kaldırılır ve dorsal venöz kompleksin öbikleşmesi sağlanır. Ardından No. 0 poliglaktin sütür ile "8-Figürü" şeklinde DVK back-bleading sütürü ile bağlanır. Ardından Allis klemp daha distalden prostat apeksi hizasında DVK'ye yerleştirilir ve aynı yöntem ile DVK sütüre edilir. Bu işlem sırasında prostat apeksinin lateralinde nörovasküler demet (NVD) olduğu unutulmamalı ve fazla lateralize olmaya özen gösterilmelidir. Bağlanan kısmın distalinden DVK koter yardımıyla ayrılabilir.

DVK ayrıldıktan sonra prostat apeksi membranöz üretradan künt diseksiyon ile serbetlenmelidir; ancak apeksin posterolateralinden NVD geçtiğinden bu demetler makas veya disektör yardımıyla apekten sıyrılarak laterale itilmelidir. Sonrasında anterior membranöz üretra right angle disektör ile serbetlenir ve anterior kısımdan makas ile 270 derece eksize edilir ancak üretranın kaybedilmemesi için posterior kısmı intakt tutulmalıdır.

Sonrasında anastomoz için kullanılmak üzere, 3/0 poliglaktin (UR-6 5/8 iğneli) sütürler üretranın saat 2, 5, 6, 7, 10 ve 12 hizalarına yerleştirilmeli ve sonrasında posterior üretra ayrılmalıdır.

NVD, levator fasyası ile prostatik fasya arasından geçmektedir ve demetin planının kaybedilmemesi için önemli olan, prostatik fasyanın yapılan diseksiyon sırasında prostat üzerinde kalması ve sıyrılarak lateralize edilmemesine özen gösterilmesidir. Levator fasyası ince disektör yardımıyla açılarak prostat ve levator kası arasındaki oluk ortaya çıkarılır. NVD görüldükten sonra ince disektör yardımıyla prostattan ayrılır ve küçük dallarına vasküler metal klipler koyulur. NVD yeterince lateralize edildikten sonra prostatın lateralinden ve posteriorda rektum planından eksizyona devam edilir.

Mesane içindeki sonda sefalik yönde traksiyone edilerek mesane boynu ve Denonvillier fasyası kaldırılır. Prostat lateral pedikülleri, sütür veya vasküler kliplerle bağlanarak prostattan ayrılır. Seminal vezikül diseksiyonunda öncelikle vas deferensin ampullası bulunmalı ve üzerindeki Denonvillier fasyası diseke edilerek ortaya çıkarılmalıdır. Sonrasında seminal vezikülün medialinden bazisine doğru disektör yardımıyla ilerlenerek diseksiyona devam edilir.



Prostat, mesane boynu anteriorundan başlayarak eksizye edilir ve organ piyesi dışarı alınır. Bu işlem sırasında üreter orifisleri kontrol edilmeli ve salim olduğundan emin olunmalıdır. Eğer mesane boynu çok geniş açılmışsa mesane boynunun posterior kenarı 2.0 poliglaktin sütür ile tenis raketi şeklinde dikilerek rekonstrükte edilebilir.

Daha önceden yerleştirilmiş anastomoz sütürlerinden sırasıyla 6, 7, 10, 5, 2 ve 12 numaralı sütürler mesane boynunun içinden dışına doğru tam kat olarak geçirilir. Sonrasında hastaya 20 Fr foley kateter yerleştirilip mesane içinde şişirilerek mesane boynu üretraya yaklaştırılır ve sütürler tamamlanır. Cerrahi bitiminde cerrahi alana Jackson-Pyrett dren yerleştirilerek cerrahiye son verilir<sup>(26)</sup>.

### Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi

Robotik cerrahide port yerleşimi hem transperitoneal olarak hem de ekstraperitoneal olarak yapılabilmektedir ancak sıklıkla transperitoneal yaklaşım kullanılmaktadır. Umblikus superioruna vertikal bir insizyon yapılarak Hasson tekniğiyle veya veress aracılı olarak 8mm robotik trokar girilir. Abdomen CO<sub>2</sub> gazı ile 12-15 mmHg basınca kadar insuffle edilir. Sonrasında robotik kamera ile içeri girilerek vasküler veya visseral hasar olup olmadığına bakılmalıdır.

Diğer trokarların yerleşimi için simfisiz pubisten itibaren midline hat boyunca 15 cm lik mesafeye işaret koyulur. Sonrasında hastanın sol tarafında konumlanacak olan 3. ve 4. robot kollarının gireceği trokarların yerleri belirlenir. Kamera portunun 8 cm lateraline işaret konularak direk bakı altında 8 mm lik robot trokarı girilir ve ardından bu noktanın da 8 cm lateraline aynı işlem tekrarlanır. Robot kamerası hastanın sağ tarafına döndürülerek yine 8 cm lateraline 1. robot kolunun gireceği trokar yerleştirilir.

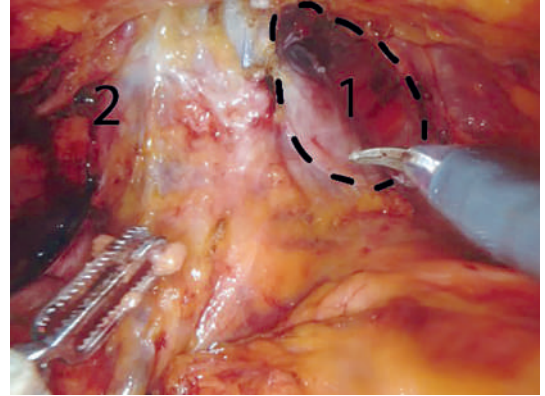
12mm asistan portu sağ iliak krestten kamera portuna doğru çizilen bir çizgi üzerinde iliak kreste 3-4cm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilir. Son olarak tercihen 5mm'lik bir asistan portu daha kamera portu ile sağ taraftaki robot trokarının arasındaki hattın 3cm superioruna yerleştirilebilir.

Port yerleşimi sırasında en çok yaralanan organ ince barsak olup Hasson tekniğinin kullanımı ve hastanın Trandelenburg pozisyonuna alınması bu yaralanmayı minimize edebilmektedir. İlk port yerleştirilmeden hemen önce intrabdominal basınç yükseltilecek de yaralanmadan kaçınılabılır.

Robot, bu işlemlerden sonra trokarlara sabitlenerek, hedefleme işlemi yapılır. Prostata ulaşmak için en

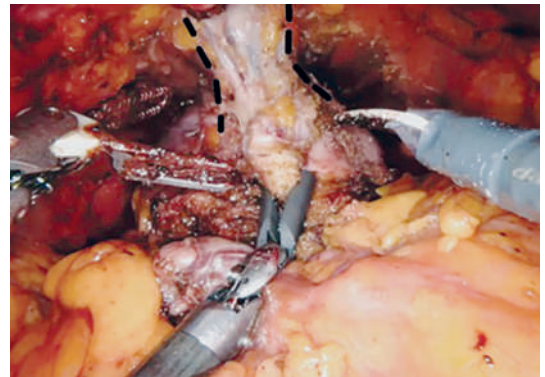
önemli işaretler medial umbilikal ligamentler, urakus ve internal inguinal halkadır. Medial umbilikal ligament ve urakus batın duvarından simfisiz pubise kadar ayrılarak Retzius boşluğuna girilir. Medial umbilikal ligamentler boyunca yapılan diseksiyon internal inguinal halkadaki vas deferens hizasına kadar ilerletilir. İnsizyonun çok laterale kayması epigastrik damarlar ve beraberinde üreter hasarının oluşmasına neden olabilmektedir. Mesane lateral kısımları serbestlenerek mobilize hale getirilir ve 4. robot kolu (prograsper veya kobra grasper) yardımıyla sefalik olarak traksiyone edilir.

Endopelvik fasya robotik cerrahi sırasında hem açılabilir hem de intakt bırakılabilir (Afroditin Peçesi Görüntüsü). Diseksiyon fasya altından yapılabilir. Bu yaklaşımın impotansı engellediği öne sürülmüştür<sup>(27)</sup>. **(Resim 1)**



Resim 1: 1) Sağda açılmış Endopelvik fasya 2) Solda intakt Endopelvik fasya.

DVK'ni kontrol altına almak için iki yaklaşım uygulanabilir. Bunlar: Sütürasyon-klipleme- elektrokoterizasyon veya tüm prostatı serbestledikten sonra makas ile koter kullanmadan (soğuk bıçakla) insizyon yapmaktır. **(Resim 2)**

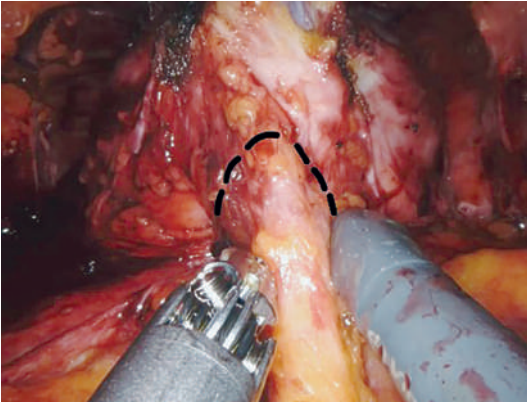


Resim 2: Dorsal Ven Kompleksi.

Sütürasyon için (CT-1- ½ iğneli) 1.0 Vicryl veya PDS sütür kullanılır. Sütürün arkasına vasküler klip tespit edilerek sütür güvenceye alınabilir. Sütür başarılı biçimde konumlandırıldıktan sonra DVK'ın insize edilmesine gerek yoktur.

Soğuk keside ise öncelikle tüm prostatın mobilizasyonu sağlanmalıdır. Sonrasında intrabdominal basınç 15 mmHg'ye çıkarılır ve prostat kraniale doğru traksiyone edilir. Bu aşamada DVK soğuk olarak kesilerek 3.0 V-Loc sütür ile suture edilir. Bu yaklaşımın pozitif cerrahi sınır görülme oranını azalttığı ve erken postoperatif kontinans sağlanmasına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.

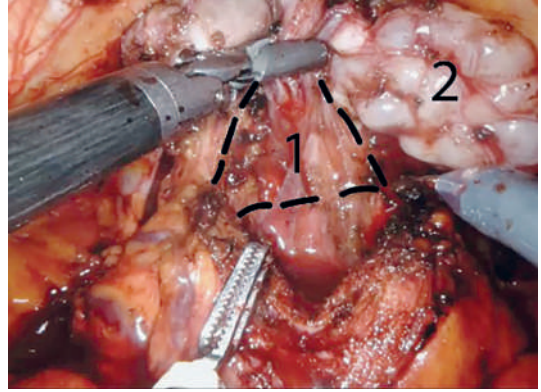
Mesane boynu diseksiyonuna klasik olarak monopolar makas koteri ile başlanır. DVK'ndan mesaneye uzanan bazı damarlar bu aşamada kanayabilir ve Maryland forseps ile bu damarlara bipolar koterizasyon uygulanabilir. Cerrah, diseksiyon sırasında beyaz köpüklü bir sekresyonun gelmeye başladığını, damarlanma artışı veya dokuda kalınlık artışı olduğunu saptar ise prostata yöneldiği hususunda uyanık olmalı ve diseksiyonunu kraniyale kaydırmalıdır. Bu mesane boynu koruyucu yaklaşım her ne kadar cerrahi sonrası kontinansın erken sağlanmasına yardımcı olsa da cerrahi sınır pozitiflik oranlarında artışa neden olmuştur. (Resim 3)



Resim 3: Veziko-prostatik bileşenin belirlenmesi (Mesane boynu).

Anterior mesane boynu eksize edildikten sonra kameranın 30°'lik aşağı yöne bakan lensine geçilip trigon ve mesane boynu kontrol edilir. Sonrasında mesane boyununun posterior kısmının eksizyonuna başlanır. Posterior kısım eksize edilirken mesaneye çok yakın kalınırsa mesane perforasyonu olabilir ya da ureterler hasarlanabilir. Çok uzakta kalındığı takdirde ise prostat dokusu içerisine girilebilir. Plan olarak mesane ile prostat arasındaki longitudinal kas lifleri monopolar koter veya makas yardımıyla eksize edilmelidir. Bu liflerin devamında vas

deferens ve seminal veziküllerin olduğu gözenekli yağlı dokuya ulaşılır. Vas deferens bulunup koter ile ikiye ayrılır ve vazın distal ucuna traksiyon uygulayarak seminal vezikül kaldırılır. NVD seminal vezikülün posterioruna komşu olduğundan seminal vezikül eksize edilirken olabildiğince az koter kullanılmalıdır. Seminal vezikülün anterioru boyunca diseksiyon yapılarak ucuna ulaşılır ve arterine klip konularak ayrılır. (Resim 4)



Resim 4: 1) Denonvillier fasyası 2) Seminal veziküller.

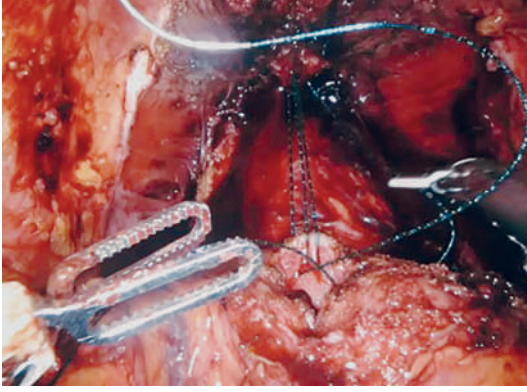
Prostatın robotik ve laparoskopik olarak posterior plan diseksiyonu için 3 ayrı yaklaşım mevcuttur. Bunlar; intrafasyal, interfasyal ve ekstrasfasyal yaklaşımlardır. Sinir koruyucu cerrahi için interfasyal yaklaşım en uygun olanıdır. Prostatik fasyanın altında lateral prostatik arter saptanabilir. Lateral pelvik fasya prostatik fasyadan ayrılırken bu arterin medialinde kalınırsa sinir koruma sağlanabilir.

DVK kontrolü sağlandıktan sonra üretra, anterior-dan başlanarak prostat apeksinden makas yardımıyla ayrılır. Prostat, seminal veziküllerle beraber pelvis içine bırakılır veya organ torbasına alınır.

Vezikoüretral anastomoz yapılmadan önce Denonvillier fasyası ile posterior detrusör ve posterior rhabdosfinkter kompleksini uc uca hizalamak ve yaklaştırmak için Rocco sütürü denilen bir teknik kullanılabilir. Bu sütür üretra ve mesaneye posterior anatomik destek sağlayarak; üretranın mesane ile sızdırmaz olarak uç uca gelemesini kolaylaştırır ve vezikoüretral anastomoz hattındaki gerimin azalmasını sağlar. Bununla beraber üretral sfinkter kompleksinin fonksiyonel kısmının daha uzun olmasıyla, postoperatif sfinkter işleyişinin korunmasına yardımcı olur.

Veziko-üretral anastomoz için modifiye "van Velthoven" sütürasyon tekniği kullanılır. 3-0 V-Lock sütür veya 2-0 ve 3-0 Monocryl sütür ile ilk sütürler mesane boynuna konumlandırılır sonrasında üretranın posterolateralinden geçirilerek makara şeklinde mesane boynu üretraya yaklaştırılır. Mesane posterior üretraya

tam yaklaştığında sağ ve sol taraftaki sütürler progresif olarak mukozal yüzeyleri uç uca getirecek biçimde tamamlanır. (**Resim 5**) Mesaneye 20 Fr Foley sonda yerleştirilip organ torbası çıkartılarak işleme son verilir<sup>(28-30)</sup>.



Resim 5: Veziko-üretoral anastomoz.

Klasik klinik uygulamında üretral kateter postoperatif 1 hafta boyunca tutulsa da bazı merkezlerde kateterin 2-3 gün sonra çıkarılmasının seçilmiş hastalarda komplikasyon oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir<sup>(31)</sup>.

### Pelvik Lenfadenektomi

Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) özellikle yüksek riskli hastalarda cerrahi doğru evreleme yapılarak salvaj tedavi veya adjuvan tedavi alması gereken hastaların belirlenmesinde yardımcı olur. Bununla beraber pelvik lenf nodu diseksiyonu normalde sistematik yayılım ihtimali olan küçük metastatik odakların yok edilmesinde de rol oynar<sup>(32)</sup>.

PLND genelde hipogastrik, eksternal iliak ve obturator lenf nodu gruplarından yapılmaktadır. Her ne kadar standard diseksiyonda superior ve inferior gluteal, presakral lenf nodları olmasa da cerrahi diseksiyonu genişletilmiş yapan cerrahi ekoller de mevcuttur. Cerrahi diseksiyon planı; eksternal iliak lenf nodları için superiorda eksternal iliak bifurkasyonu, inferiorda pelvik taban, lateralde genitofemoral sinir ile eksternal iliak damarlar tarafından belirlenir. Obturator sinir için diseksiyon planı superiorda eksternal iliak arterin orta kısmı, inferiorda ise obturator sinirdir. Hipogastrik lenf nodları ulaşması en zor olan planda olup; kranialde obturator sinirin çıkım noktasından pelvik tabana kadar eksternal iliak ve internal iliak arter arasındaki fossa boyunca (Fossa Marcille) uzanmaktadır. Lokalize prostat kanseri olup tek cerrah tarafından lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların ele alındığı bir çalışmada %11 eksternal iliak, %26 obturator, %31 hipogastrik lenf nodlarında metastaz tespit edilmiş. Buradan da anlaşıl-

dığı üzere sadece eksternal iliak lenf nodu diseksiyonu metastatik lenf nodlarının gözden kaçırılmasına sebep olabilmektedir<sup>(33)</sup>.

Her ne kadar lenf nodu diseksiyonu şemaları anatomik olarak verilmiş olsa da standard bir cerrahide çıkarılması gereken minimum lenf nodu sayısı üzerine bir muhtabakat yoktur, ancak Abdollah ve ark. tarafından 2012 senesinde yapılan retrospektif bir çalışmada minimum 20 lenf nodunun çıkarılmasının %90 oranında gerçek lenf nodu evrelemesi sağladığı saptanmıştır<sup>(34)</sup>. Yapılan preoperatif görüntülemelerde pelvik lenf nodu metastazı görülmeyen hastalarda radikal prostatektomi ile beraber genişletilmiş lenfadenektominin yapılmasının biyokimyasal nüksüz sağkalımı artırdığı belirtilmiştir<sup>(35)</sup>.

### Komplikasyonlar

#### Perop Komplikasyonlar

En sık görülen intraoperatif komplikasyon çoğunlukla venöz yapılardan kaynaklanan kanamalardır ve genellikle koterizasyon, kliplleme veya sütürasyon ile kontrol altına alınabilmektedir<sup>(2,3)</sup>.

Daha nadir görülen komplikasyonlar arasında rektum yaralanması, üreter yaralanması ve obturator sinir yaralanması sayılabilir.

Rektum yaralanması nispeten nadir görülen bir komplikasyondur (<%0.3). Çoğunlukla prostat apeksini diseke etmek amacıyla posterior plan oluşturulurken ortaya çıkar. Rektum duvarındaki hasar iki kat halinde onarılmalıdır. Ardından rektal tüp ile metilen mavisi verilerek sütür hattının sızdırmazlığı test edilir ve gerekli durumlarda ek sütürler konulur. Sonrasında omentumun bir parçası vasküler pedikülü korunarak rektum üzerine absorbable sütürler ile tespit edilir<sup>(36)</sup>.

Üreteral yaralanma iliak ve hipogastrik lenf nodu diseke edilirken gelişebilecek bir komplikasyon olup, şüphelenildiğinde metilen mavisi veya indigo carmine yardımı ile hasarlı alan bulunarak üreter tamiri yapılmalıdır.

Obturator sinir hasarı, termal hasara veya diseksiyona bağlı oluşabilmektedir. Obturator sinir hasarında yürüme bozuklukları oluşabilmektedir. Yaralanmaya bağlı nöropraksi, genellikle 6 hafta içinde iyileşir. Tam kopmalarda mikrocerrahi naylon 6.0 sütür ile epinöral uç uca yaklaştırma denenebilir<sup>(37)</sup>.

#### Postop Komplikasyonlar

Post-operatif dönemde inkontinans ve erektil disfonksiyon (ED) sık görülen komplikasyonlardır. Randomize olmayan prospektif, 14 merkezli bir çalışmada RYRP sonrası 12. ayda inkontinans oranı %21,3, retro-

pubik RP sonrası ise %20,2 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ED oranları RYRP için %70,4 retropubik RP sonrası ise %74,7 olarak sunulmuştur<sup>(38)</sup>.

RYRP ile retropubik RP fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada üri- ner ve seksüel fonksiyon skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır<sup>(39)</sup>.

Üretral kateterin yerinden çıkması postop erken dönemde ortaya çıkabilen ve cerrahi başarıyı olumsuz etkileyebilecek bir komplikasyondur. Hastanın üretral kateterinin yerinde kalması anastomoz hattının iyileş- mesi için önem teşkil etmektedir. Bu durumda fleksibl bir sistoskop ile mesane içerisine bir kılavuz tel yolla- nıp kılavuz tel üzerinden sonda takılması en iyi çözüm yoludur<sup>(40)</sup>.

Postop kanamalar kendini sınırlayan şekilde gözle- nebilse de transfüzyon gerektiren kanama nadir görülen bir komplikasyondur<sup>(41)</sup>.

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli postop morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerin- dendir. Özellikle PLND yapılan hastalarda en olası

DVT gelişme zamanı 14-28 gün olarak saptanmıştır. DVT gelişiminin engellenmesi için hastaya cerrahi esnasında ve sonrasında tromboembolik çorap giydi- rilmesi, erken mobilizasyon ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı önerilmektedir<sup>(42)</sup>.

Mesane boyun kontraktürü mukozal yüzeylerin uç uca getirilmeden anastomoz edilmesi sonucu ortaya çıkan bir komplikasyondur. İdrar ekstravazasyonu veya hematoma anastomoz hattını bozması da buna sebep olabilmektedir<sup>(43)</sup>.

Persistan drenaj cerrahiden sonra görülebilen bir komplikasyon türüdür. Drene olan sıvı idrar veya lenf sıvısıdır. Sıvıda kreatinin konsantrasyonuna bakılma- lıdır. Lenfatik sıvıda serum düzeyine yakındır. Eğer idrar lehine sonuçlanırsa hastaya sistogram çekilmeli ve sistoskopi yapılmalıdır. Sistogramda veya sistos- kopik bakı altında kaçak tespiti halinde hastaya sonda takılarak traktın iyileşmesi için birkaç hafta beklemek gerekmektedir. Eğer lenfatik drenaj persistan hale gelir ise hastada lenfosel gelişebilir ve hastaya taburculuktan sonra perkütan drenaj gerekebilir<sup>(37)</sup>.

## KAYNAKLAR

- (1) *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017 (sy. 191-195).*
- (2) *Santis, De & Gillissen, Silke & Grummet, Jeremy & Henry, Ann & Van der Kwast, Theodorus & Lam, Thomas & Mason, S & O'hanlon, D & Oprea-Lager, G & Ploussard, H & Poel, O & Rouvière, I & Schoots, D & Tilki, T & Wiegel, Guidelines & Associates, T & Broeck, M & Cumberbatch, A & Farolfi, N & Liew, Matt. (2021). EAU-EANM-ESTRO ESUR ISUP SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022 (pp 19-57).*
- (3) *Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, Eggener S, Horwitz EM, Kane CJ, Kirkby E, Lin DW, McBride SM, Morgans AK, Pierorazio PM, Rodrigues G, Wong WW, Boorjian SA. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline.*
- (4) *Bill-Axelson, A., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. N Engl J Med, 2018. 379: 2319.*
- (5) *Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2012. 157: 120.*
- (6) *Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). On- cology (Williston Park). 1997 Aug; 11 (8): 1133-9; discussion 1139-40, 1143. PMID: 9268976.*
- (7) *Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; 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.*
- (8) *Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Barrows G, Fine J. 13-year outcomes following treatment for clinically localized prostate cancer in a population based cohort. J Urol. 2007 Mar; 177 (3): 932-6.*
- (9) *Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Lubahn JD, Haslag-Minoff J, Deasy JO, Michalski JM, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Rabah DM, Yu C, Kattan MW, Stephenson AJ. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. J Urol. 2012 Apr; 187 (4): 1259-65.*

- (10) Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008 May; 53 (5): 941-9.
- (11) Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, Bellmunt J, Bolla M, Cornford P, De Santis M, MacPepple E, Henry AM, Mason MD, Matveev VB, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Lam TB, Mottet N, Joniau S. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Jul; 72 (1): 84-109.
- (12) Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 Mar; 61 (3): 480-7.
- (13) Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, Stabile A, Beauval JB, Malavaud B, Roumiguié M, Robesti D, Dell'Oglio P, Moschini M, Zamboni S, Rakauskas A, De Cobelli F, Porpiglia F, Montorsi F, Briganti A. 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 Mar; 75 (3): 506-514.
- (14) Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol.* 2012 Jul; 43 (4): 228-30.
- (15) Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983; 4 (5): 473-85.
- (16) Walsh PC, Quinlan DM, Morton RA, Steiner MS. Radical retropubic prostatectomy. Improved anastomosis and urinary continence. *Urol Clin North Am.* 1990 Aug; 17 (3): 679-84.
- (17) Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016 Mar; 69 (3): 460-7.
- (18) G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, A. Pilatz, R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner EAU Urological Infections Guideline 2022 (pp 10-30).
- (19) Holzbeierlein JM, Porter HJ 2nd, Thrasher JB. The craft of urologic surgery: modern radical perineal prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2004 Aug; 31 (3): 629-41, xi-xii. doi: 10.1016/j.ucl.2004.04.021.
- (20) Young HH. XV. Cancer of the Prostate: A Clinical, Pathological and Post-Operative Analysis of 111 Cases. *Ann Surg.* 1909 Dec; 50 (6): 1144-233.
- (21) Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology.* 1997 Dec; 50 (6): 854-7. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8. PMID: 9426713.
- (22) Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Dunglison N, Carter R, Williams S, Payton DJ, Perry-Keene J, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016 Sep 10; 388 (10049): 1057-1066.
- (23) Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, Barocas DA, Eden CG, Fraser C, Gurung T, Jenkinson D, Jia X, Lam TB, Mowatt G, Neal DE, Robinson MC, Royle J, Rushton SP, Sharma P, Shirley MD, Soomro N. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess.* 2012; 16 (41): 1-313. doi: 10.3310/hta16410. PMID: 23127367; PMCID: PMC4780976.
- (24) Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 12; 9 (9): CD009625. doi: 10.1002/14651858.CD009625.pub2. PMID: 28895658; PMCID: PMC6486168.

- (25) Rosenberg JE, Jung JH, Edgerton Z, Lee H, Lee S, Bakker CJ, Dahm P. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 18; 8 (8): CD013641. doi: 10.1002/14651858.CD013641.pub2. PMID: 32813279; PMCID: PMC7437391.
- (26) Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983; 4 (5): 473-85. doi: 10.1002/pros.2990040506. PMID: 6889192.
- (27) Ischia J, Sengupta S, Webb D. Early release of pedicles and posterior development of the 'Veil of Aphrodite' in robotic-assisted laparoscopic prostatectomy (RALP). *BJU Int.* 2010 Dec; 106 (11): 1856-61. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09920.x. PMID: 21078046.
- (28) Hinata N, Sejima T, Takenaka A. Progress in pelvic anatomy from the viewpoint of radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2013 Mar; 20 (3): 260-70. doi: 10.1111/iju.12021. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23176711.
- (29) Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, Menon M, Mottrie A, Myers RP, Patel V, Tewari A, Villers A, Artibani W. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* 2016 Aug; 70 (2): 301-11. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.026. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850969.
- (30) Vora AA, Dajani D, Lynch JH, Kowalczyk KJ. Anatomic and technical considerations for optimizing recovery of urinary function during robotic-assisted radical prostatectomy. *Curr Opin Urol.* 2013 Jan; 23 (1): 78-87. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835b0ae5. PMID: 23169151.
- (31) Tilki D, Preisser F, Karakiewicz P, Shariat SF, Graefen M, Huland H, Chun FK, Pompe RS. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2018 Aug; 36 (8): 1247-1253. doi: 10.1007/s00345-018-2274-y. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29582100.
- (32) Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. 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. *Eur Urol.* 2009 Feb; 55 (2): 261-70. doi: 10.1016/j.eururo.2008.09.043. Epub 2008 Oct 1. PMID: 18838212.
- (33) Godoy G, von Bodman C, Chade DC, Dillioglulugil O, Eastham JA, Fine SW, Scardino PT, Laudone VP. Pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency and distribution of nodal metastases in a contemporary radical prostatectomy series. *J Urol.* 2012 Jun; 187 (6): 2082-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.079. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22498221.
- (34) Abdollah F, Sun M, Thuret R, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Lymph node count threshold for optimal pelvic lymph node staging in prostate cancer. *Int J Urol.* 2012 Jul; 19 (7): 645-51. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02993.x. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22416788.
- (35) Schiavina R, Bertaccini A, Franceschelli A, Manfredi F, Vagnoni V, Borghesi M, Morselli-Labate AM, Martorana G. The impact of the extent of lymph-node dissection on biochemical relapse after radical prostatectomy in node-negative patients. *Anticancer Res.* 2010 Jun; 30 (6): 2297-302. PMID: 20651383.
- (36) Borland RN, Walsh PC. The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1992 Mar; 147(3 Pt 2): 905-7. doi: 10.1016/s0022-5347 (17)37418-9. PMID: 1538494.
- (37) Keegan KA, Cookson MS. Complications of pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2011 Jun; 12 (3): 203-8. doi: 10.1007/s11934-011-0179-z. PMID: 21394597.
- (38) Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber JE, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G; LAPPRO steering committee. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatecto-

- my: *A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol.* 2015 Aug; 68 (2): 216-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25770484.
- (39) Rechtman M, Forbes A, Millar JL, Evans M, Dodds L, Murphy DG, Evans SM. Comparison of urinary and sexual patient-reported outcomes between open radical prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: a propensity score matched, population-based study in Victoria. *BMC Urol.* 2022 Feb 7; 22 (1): 18. doi: 10.1186/s12894-022-00966-0. PMID: 35130897; PMCID: PMC8822814.
- (40) Shillito S, Bourdounis A. Endourological management of misplaced urethral catheter after radical prostatectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018 Apr; 100 (4): 340-341. doi: 10.1308/rcsann.2017.0146. Epub 2017 Sep 13. PMID: 29022817; PMCID: PMC5958838.
- (41) Hedican SP, Walsh PC. Postoperative bleeding following radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994 Oct; 152(4): 1181-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32534-x. PMID: 8072090.
- (42) Park SC, Lee JW, Park SA, Lee YH, So BJ, Rim JS. The deep vein thrombosis caused by lymphocele after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5 (3): E40-E43. doi: 10.5489/cuaj.10093.
- (43) Spector BL, Brooks NA, Strigenz ME, Brown JA. Bladder Neck Contracture Following Radical Retropubic versus Robotic-Assisted Laparoscopic Prostatectomy. *Curr Urol.* 2017 Aug; 10 (3): 145-149. doi: 10.1159/000447169. Epub 2017 Jul 30. PMID: 28878598; PMCID: PMC5582497.



# LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Şefik İğdem

*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

## **Özet:**

*Küratif radyoterapi lokalize prostat kanseri tedavisinde kullanılan bir tedavi modalitesidir. Bilgisayar ve görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler radyoterapi cihazlarına hızla adapte edilmiş ve günümüz modern radyoterapi tekniklerinin gelişmesine yardımcı olmuştur. Görüntü kılavuzluğunda yapılan modern teknikler sayesinde yüksek ve etkili dozlar güvenli bir şekilde uygulanmaktadır. İlimli hipofraksiyonasyon, ultrahipofraksiyonasyon sayesinde hastanın klinikte geçirdiği süre azalmaktadır. Özellikle yüksek risk grubunda tedavi yoğunlaştırılarak daha yüksek kontrol oranları yan etki profilini değiştirmeden elde edilmektedir. Uygun tedavi modalitesini seçerken hastayı da karar verme mekanizmasına dahil eden multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır. Bu da farklı disiplinlerin birbirlerini iyi tanımalarını gerektirmektedir. Bu derleme modern radyoterapi teknik ve yaklaşımlarını aktarmayı amaçlamaktadır.*

## **Abstract:**

*Curative radiotherapy is one of the well established treatment modalities in the treatment of localized prostate cancer. The immense advances in computer and imaging technologies were adapted by radiotherapy centers giving way to modern radiotherapy techniques which help us to deliver higher doses of radiation precisely. Moderate hypofractionation and ultrahypofractionation help patients to avoid otherwise long radiation treatment course. Especially in high risk group treatment intensification improve outcomes without any major difference in morbidity. Multidisciplinary care including the patient in the treatment decision is the key to better personalized patient management. The goal of this review article is to provide an understanding of the definitive radiotherapy options.*

Küratif radyoterapi prostat kanseri tanısı almış seçili olgularda cerrahi ve aktif izleme alternatif olarak güvenle kullanılan bir tedavi modalitesidir<sup>(1)</sup>. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda üç boyutlu konformal radyoterapi gibi ileri teknoloji gerektiren teknikler kullanarak yan etkiyi arttırmadan anlamlı biyokimyasal progresyonsuz sağkalım farkları elde edilmiştir<sup>(2,3)</sup>. Bilgisayar ve görüntüleme teknolojilerindeki hızlı gelişme radyoterapiye de yansımış, görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı radyoterapi, volümetrik ark tedavisi, robotik radyoterapi, yüksek doz hızlı brakiterapi gibi ileri teknoloji ürünleri teknikler radyoterapinin güvenliğini ve

etkisini arttırmıştır. İlimli hipofraksiyonasyon, ultrahipofraksiyonasyon, eşzamanlı boost ve brakiterapi ile dozun artırılması günümüz radyoterapi merkezlerinde kullanılan modern tekniklerdir. Bu derlemede lokalize prostat kanserli olguların tedavi yönetiminde uygun radyoterapi modalitesinin seçimi, özellikle yüksek riskli olgularda tedavinin yoğunlaştırılması için varolan teknikler tartışılmıştır.

## **Risk Stratifikasyonu:**

Klinikopatolojik kriterler prostat kanserinin progresyon riskinin ve onkolojik sonuçlarının belirlenmesinde



de önem taşımaktadır. Dolayısıyla risk stratifikasyonu tedavi yönetiminde hastalığın ciddiyetine göre agresif tedavi seçimine olanak sağlamaktadır. T evresi, serum PSA düzeyi, Gleason skoru (Grade grubu), ve biopside belirlenen tümör volümünü kullanan risk grupları, risk skorları ve nomogramlar tanımlanmıştır<sup>(4,5)</sup>. NCCN risk grup sınıflaması günümüzde tedavi yönetiminde en çok başvurulan sınıflamadır. (**Tablo-1**)

**Tablo 1: Klinik Lokalize Prostat Kanseri Risk Grup Sınıflaması**

<b>Düşük Risk</b>	PSA<10 ng/ml VE Grade grup 1 VE klinik evre T1-T2a
<b>Orta Risk</b>	PSA 10-20 ng/ml VEYA Grade grup 2-3 VEYA T2b-c İyi: Grade grup 1 ve PSA<10ng/ml ve klinik evre T2b-c ve <%50 kor pozitif VEYA Grade grup 2 ve PSA<10ng/ml ve klinik evre T1-2a ve <%50 kor pozitif Kötü: Grade grup 1 ve PSA 10-20ng/ml ve klinik evre T2b-c VEYA Grade grup 2 ve PSA 10-20ng/ml ve/veya klinik evre T2b-c ve/veya ≥%50 kor pozitif VEYA Grade grup 3 ve PSA<20ng/ml
<b>Yüksek Risk</b>	PSA≥20 ng/ml VEYA Grade grup 4-5 VEYA klinik evre T3

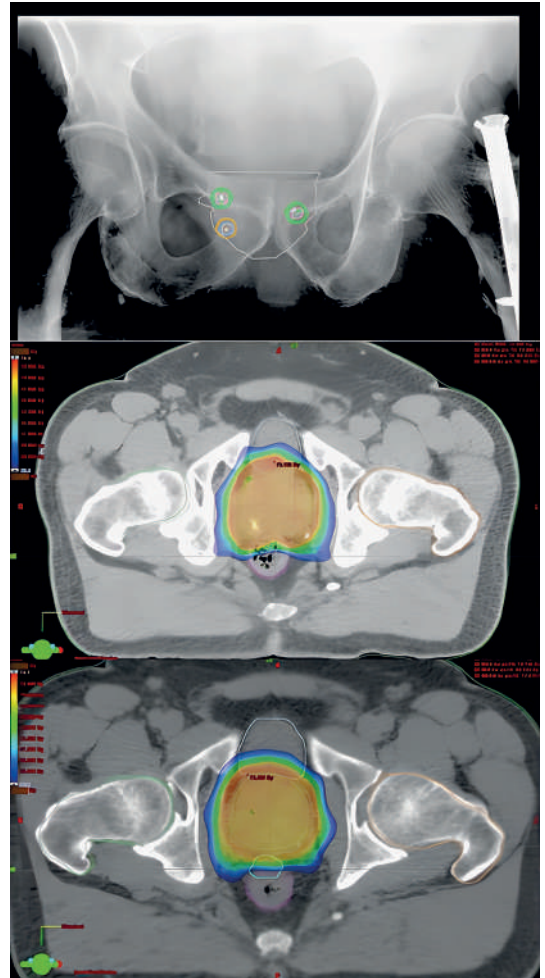
Günümüzde doku bazlı genomik biomarkerlerin risk stratifikasyonunda rutin kullanılması konusunda kesin bir fikir birliği oluşmamıştır<sup>(6)</sup>. Fakat yapılan sistematik bir derlemede genomik sınıflamanın klinik olarak kullanılabilirliği ve karar verme aşamasında en büyük yararın orta risk grubunda (örneğin radyoterapiye hormon eklenip eklenmemesi) ve postoperatif dönemde adjuvan tedavi kullanımında görüldüğü bildirilmiştir<sup>(7)</sup>.

### Modern Radyoterapi'nin Genel Prensipleri:

Modern prostat radyoterapisi görüntüleme ve hedefin belirlenmesinden başlayan, risk altındaki organların belirlenmesi, normal dokunun korunması, ileri tedavi planlaması ve verilmesi ve görüntü kılavuzluğunu içeren bir süreçtir. Tedavi öncesi görüntüleme CT ile yapılır. Her kliniğin mesane ve rektum doluluğu ile ilgili izlediği politikalar vardır. MR ile imaj füzyon teknikleri kullanılarak prostat daha iyi lokalize edilir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi, volümetrik modüle ark tedavisi, stereotaktik vücut radyoterapisi gibi konformal teknikler planlamada ve tedavide kullanılır. Planlama sırasında hedef hacimlerin ve risk altındaki organların aldığı dozlar önerilen kısıtlamalar dahilinde değerlendirilir. Tedavi öncesinde ve sırasında kullanılan oda içi görüntüleme cihazlarıyla hedef organ ve risk altındaki organlar lokalize edilerek optimal tedavi uygulanır.

Tedavi aletlerine monte edilen cone beam CT ve kilovoltaj görüntüleme sistemleri ile tedavi öncesinde ve sırasında kV/MV ortogonal görüntüleme ve hatta üç boyutlu görüntüleme yapılarak hedef organ lokalizasyonu ve risk altındaki organlarla ilişkisi değerlendirilip tedaviye devam kararı alınabilmektedir. MR Linac ci-

hazı tedavi ünitesi ile MR cihazını yanyana getirerek tedavi sırasında hedef organ ve risk altındaki organları görüntüleyerek o günkü şartlara göre hızlı plan yapabilmekte ve tedavinin doğruluğunu artırmaktadır<sup>(8)</sup>. Prostatın yerini belirlemek için kullanılan sık yöntemlerden biri de tedavi öncesi prostat içersine marker yerleştirilmesidir. Kliniğimizde de gözlemediğimiz gibi uygulamaya bağlı tolere edilebilir yan etki bildirilen markerlar sayesinde tedavi öncesi ve sırasında prostat lokalizasyonundaki barsak gazı ve mesane doluluğuna bağlı değişiklikler saptanmakta ve gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra tedaviye devam edilmektedir<sup>(9)</sup>. (**Resim 1**)



**Resim 1:** Prostatın içersine yerleştirilen altın markerlar sayesinde tedavi öncesi ve sırasında prostat hareketleri izlenebilmektedir. Prostat ve rektum arasına implante edilen hidrojel sayesinde rektum yüksek doz alanından uzaklaştırılmakta, bu da rektal yan etki profilinde iyileşme sağlamaktadır.

Tedaviye bağlı yan etkileri azaltmak amacıyla kullanılan yöntemlerden biri de prostat ve rektum arasına

transperineal yolla yerleştirilen rektal “spacer”dır (**Re-sim 1**). Mariados ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 çalışmada 222 olgu 2:1 oranında rektal spacer ve kontrol grubuna ayrılmış, prostat ve/veya seminal veziküllere uygulanan yüksek doz radyoterapi sonrası 3 yıllık medyan takipte düşük dereceli (grad 1-2) rektal toksisitede anlamlı azalma bildirilmiştir<sup>(10)</sup>.

#### **Dozun Yükseltilmesi:**

Prostat kanseri ve doz ilişkisi birçok randomize çalışmada kanıtlanmıştır<sup>(2, 11-12)</sup>. Fakat prostat kanserinin uzun doğal seyri nedeniyle çalışmalarda genel sağkalım ve metastazsız sağkalım gibi anlamlı sonlanım noktalarına ulaşmak çok uzun sürebilmektedir. Bu yüzden lokal tedavilerle ilgili çalışmalar biyokimyasal başarısızlığı sağkalımın yerini tutan bir sonlanım noktası olarak kabul etmektedir. 1499 orta risk prostat kanserli olgunun dahil edildiği NRG-RT0G 0126 çalışmasında standart ve yüksek dozlu radyoterapi karşılaştırılmış, biyokimyasal nüks ve uzak metastazsız sağkalımda yüksek doz kolunda avantaj gösterilirken, genel sağkalımda bir iyileşme gösterilememiştir<sup>(3)</sup>. Bununla beraber yüksek dozun daha fazla geç toksisteye neden olmasına rağmen radyoterapi sonrası kurtarma tedavilerini de anlamlı derecede azalttığı gözlenmiştir.

#### **İlmlı Hipofraksiyonasyon:**

Daha az sayıda, fakat daha yüksek dozda (hipofraksiyonasyon) tedavi görmek radyoterapiyi seçen hastalar için anlamlı olabilir. 10 randomize çalışmayı içeren Cochrane sistematik derlemede lokalize prostat kanserinde hipofraksiyone (fraksiyon başına >2 Gy, aralık 2.35-3.4 Gy) radyoterapi ile konvansiyonel (fraksiyon başına 1.8-2 Gy) radyoterapi karşılaştırılmıştır. 8278 olgunun dahil edildiği analizde biyokimyasal rekürrensiz sağkalım, metastazsız sağkalım, prostat kanserine spesifik sağkalım ve genel sağkalımda hipofraksiyoneye karşın konvansiyonel fraksiyonda bir fark gösterilememiştir. Akut ve geç dönem genitoüriner ve gastrointestinal yan etkilerde de bir fark bulunmamıştır<sup>(13)</sup>. Dolayısıyla düşük ve orta riskli prostat kanserli ve radyoterapiyi seçen olgularda ilmlı hipofraksiyone radyoterapi uygulanması standart tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir<sup>(14-15)</sup>.

Pollack ve ark. İlmlı hipofraksiyonasyon ile tedavi edilen, başlangıçta orta veya kötü obstrüktif semptomları olan olgularda daha fazla genitoüriner geç yan etki gördüklerini belirtmiştir<sup>(16)</sup>. Daha sonra aynı çalışmanın uzun dönem sonuçları yayınlanmış ve hastaların bildirdiği hayat kalitesi sonuçlarında gruplar arasında fark gözlenmemiştir<sup>(17)</sup>. Buna rağmen bu olgularda konvansiyonel fraksiyonasyon seçilmesi gerektiğini öneren gruplar da vardır<sup>(18)</sup>.

#### **Ultrahipofraksiyonasyon:**

Düşük ve orta risk lokalize prostat kanserinde daha kısa radyoterapi rejimleri de denenmiştir. Ultrahipofraksiyone veya stereotaktik vücut radyoterapi-si (SBRT) diye adlandırılan bu rejimlerde günlük >3 Gy’lik dozlar 5-12 tedavide uygulanmaktadır. Birçok retrospektif çalışmada konvansiyonel ve ilmlı hipofraksiyone radyoterapiye benzer akut ve geç toksisite sonuçları bildirilmiştir<sup>(19,21)</sup>. Bu çalışmalarda en sık kullanılan rejim fraksiyon başına 7.25 Gy ile 36.25 Gy’lik toplam dozun gününası 5 tedavide toplam 2.5 haftada verilmesidir.

Orta ve yüksek risk lokalize prostat kanserinde ultrahipofraksiyonasyon (7 fraksiyonda 42.7 Gy, fraksiyon başına düşen doz 6.1 Gy) ile konvansiyonel fraksiyonasyonu (39 fraksiyonda 78 Gy, fraksiyon başına düşen doz 2 Gy) karşılaştıran HYPO-RT çalışmasına 1200 olgu dahil edilmiştir. Modern radyoterapi tekniklerinin kullanıldığı bu çalışmada başarısızlıksız sağkalım, prostat kanserine bağlı ölüm ve genel sağkalım sonlanım noktalarında ultrahipofraksiyonasyonun konvansiyonel fraksiyonasyondan daha kötü olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca ultrahipofraksiyonla tedavi edilen grupta akut üriner ve barsak yan etkileri daha fazla görülürken, geç semptomlarda herhangi bir fark gözlenmemiştir<sup>(22-23)</sup>. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda İsvç kılavuzları ultrahipofraksiyonasyonu düşük ve orta risk grubunda ilk tedavi seçeneği, iyi seçilmiş bazı yüksek riskli olgularda da iyi bir tedavi alternatifi olarak önerirken<sup>(24)</sup>, AUA/ASTRO kılavuzlarında uzun dönem sonuçları henüz olgunlaşmadığı için düşük ve orta riskli olgularda bir tedavi seçeneği olarak sunulabileceği söylenmektedir<sup>(14)</sup>.

#### **Brakiterapi:**

Kalıcı düşük doz hızlı (LDR) “seed” lerin implantasyonu ile yapılan veya geçici yüksek doz hızlı (HDR) prostat implantları ile yapılan brakiterapi düşük ve iyi orta riskli lokalize prostat kanserinin monoterapisinde etkin bir tedavi yöntemidir. Eksternal ışınlama ile brakiterapiyi karşılaştıran randomize bir çalışma olmamasına rağmen 2020 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada orta risk grubundaki olgularda (n=684) eksternal radyoterapi (75.3 Gy) ile brakiterapi (radyoaktif ve iod seedleri ile minimum 145 Gy’lik periferik doz) arasında 10 yıllık metastazsız sağkalım, prostat kanserine spesifik sağkalım ve genel sağkalım sonlanım noktalarında anlamlı bir fark bulunamamış, eksternal radyoterapinin biyokimyasal sağkalım sonuçlarının daha kötü olduğu gözlenmiştir (%57’ye karşılık %80)<sup>(25)</sup>.

Olgunun medikal olarak anesteziye uygun olması, geçirilmiş TURP'a bağlı büyük defektin olması, atexia telenjektetia, rektal fistül varlığı, orta-şiddetli üriner semptomların varlığı (IPSS>20), büyük prostat, büyük medyan lob, pelvik kırık, penil protez, yeni geçirilmiş TURP brakiterapiye kontraendike durumları oluşturmaktadır<sup>(18, 24)</sup>.

### Tedavinin Yoğunlaştırılması:

1. Brakiterapi ile ek doz verilmesi: ASCENDE-RT çalışmasında kötü orta risk ve yüksek risk grubundaki olgularda eksternal radyoterapiye LDR brakiterapi ile ek doz verilmesi araştırılmıştır. Tüm olgulara 46 Gy pelvik radyoterapi uygulanmış, daha sonra bir grupta eksternal radyoterapi ile doz 78 Gy'e yükseltirken diğer gruba LDR brakiterapi ile ek doz verilmiştir. Ayrıca tüm olgulara 12 ay androjen deprivasyonu uygulanmıştır. 78 aylık medyan takip sonrası brakiterapi ile yapılan doz artırımında biyokimyasal relapsız sağkalımda anlamlı fark gözlenirken, genel sağkalımda bir iyileşme bildirilmemiştir. Kümülatif 5 yıllık grad 3 genitoüriner yan etki ve geçici kateter uygulama riski brakiterapi ile ek doz verilen grupta daha yüksek bulunmuştur<sup>(26)</sup>.
2. Ek dozun eksternal radyoterapi ile eşzamanlı verilmesi: FLAME çalışmasında orta ve yüksek risk grubunda 571 olgu dahil edilmiştir. Standart tedavi grubundaki olgulara tüm prostata 2.2Gy fraksiyonda toplam 77 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise tüm prostata 2.2 Gy fraksiyonda 77 Gy uygulanırken, multiparametrik MR ile belirlenen intraprostatik lezyona simultane entegre boost tekniği ile 2.7 Gy fraksiyonda toplam 95 Gy'e varan ek doz uygulanmıştır. 72 aylık medyan takip sonrası biyokimyasal hastalıksız sağkalımın fokal ek doz uygulanan grupta standart kola göre anlamlı derecede daha iyi olduğu gözlenmiştir. Prostat kanserine özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Geç yan etki ve yaşam kalitesinde her iki grup arasında farkların küçük ve anlamlı olmadığı rapor edilmiştir<sup>(27)</sup>.
3. Hormonal tedavi: Androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) libido kaybı, erektil disfonksiyon, sıcak basması, depresyon, yorgunluk, kemik yoğunluğu ve kas kaybı, insülin rezistansında artış gibi hayat kalitesini etkileyen önemli yan etkileri olduğu bilinmektedir<sup>(28)</sup>. Dolayısıyla radyoterapiye ADT'nin eklenmesine olgu bazında kişiselleştirilmiş olarak, yarar zarar dengesi

koruyarak karar verilmelidir. 2028 tüm risk gruplarında lokalize prostat kanserli olguyu içeren bir analizde düşük risk grubundaki olgulara hormonal tedavinin eklenmesinin anlamlı bir sağkalım farkı yaratmadığı belirtilmiştir<sup>(29)</sup>. RTOG 9408 çalışmasının ikincil analizinde Zumsteg ve ark. 890 orta risk grubundaki olguyu Gleason skoru, persent pozitif biopsi kor oranı ve orta risk faktör sayısına göre iyi ve kötü orta risk olarak iki gruba ayırmıştır. Kötü orta risk grubundaki olguların 17,8 yıllık medyan takip sonrası iyi orta risk grubundaki olgulara göre uzak metastaz, prostat kanserine özgü ölüm ve tüm sebeplere bağlı ölüm sonlanım noktalarında daha yüksek risk taşıdıkları gözlenmiştir. İyi orta risk grubundaki olgularda radyoterapiye kısa dönem hormonoterapi eklenmesinin uzak metastazsız sağkalımı, prostat kanserine ve tüm sebeplere bağlı ölümü etkilemediği, fakat kötü orta risk grubunda tedaviye hormon eklenmesinin uzak metastazsız sağkalımı ve prostat kanserine bağlı ölüm riskini anlamlı derecede azaltırken, tüm sebeplere bağlı ölüm riskini etkilemediği gözlenmiştir<sup>(30)</sup>. Yüksek risk grubunda radyoterapiye ADT eklenmesinin araştırıldığı EORTC 22863 çalışmasında 415 lokal ileri olgu sadece 70 Gy radyoterapi ve radyoterapiye 3 yıl ADT'nin eklendiği iki kola randomize edilmiştir. Prostat kanserine özgü sağkalım ve genel sağkalımda ADT eklenen kolda anlamlı artış gözlenmiştir<sup>(31)</sup>. 36 aya karşı 18 ay ADT kullanımının test edildiği Kanada çalışmasında ise hastalıksız sağkalım, hastalığa özgü sağkalım, ve genel sağkalımda bir fark gösterilememiştir<sup>(32)</sup>.

4. Pelvik radyoterapi: 2021 yılında yayınlanan POP-RT çalışması 224 yüksek ve çok yüksek risk grubundaki prostat kanserli olguyu tüm pelvise IMRT ve sadece prostat radyoterapisi kollarına randomize etmiştir. L4-5 seviyesinden başlayarak tüm pelvise 50 Gy/2 Gy fraksiyonda verirken simultane entegre boost tekniği ile prostata ve proksimal seminal veziküllere (eğer tutulum varsa tüm seminal veziküllere) 68 Gy/2.72 Gy fraksiyonda radyoterapi uygulanmıştır. Tüm olgulara 24 ay ADT (cerrahi veya medikal) eklenmiş, ADT ye radyoterapiden 8 hafta önce başlanmıştır. 68 aylık medyan takip sonrası tedaviye pelvik radyoterapinin eklenmesinin biyokimyasal kontrol, hastalıksız sağkalım ve uzak metastazsız sağkalımda anlamlı fark yarattığı, genel sağkalımda bir fark sağlamadığı gözlenmiştir<sup>(34)</sup>.

Bu çalışmaların ışığı altında kötü orta ve yüksek risk grubundaki lokalize prostat kanserli olgulara yüksek dozlu hipofraksiyone eksternal radyoterapi<sup>(14, 24)</sup>, veya eksternal radyoterapi ile kombine LDR/HDR brakiterapi<sup>(14, 24)</sup> veya eşzamanlı fokal ek doz<sup>(24)</sup> uygulanması önerilmektedir. Düşük ve iyi orta risk grubuna radyoterapiye ek olarak ADT verilmesine gerek yoktur. Kötü orta risk grubuna dahil olan olgulara kısa dönem (4-6 ay), yüksek risk grubundaki olgulara da uzun dönem (18-36 ay) ADT eklenmesi önerilmektedir<sup>(14)</sup>. Hormon

tedavisinin neoadjuvan ve konkomitan uygulanımı uzun süredir gündemdeyken 2021 yılında yayınlanan bir meta-analizde hormonal tedavinin radyoterapi ile aynı anda başlamasının daha iyi etki ettiği gösterilmiştir. Düşük ve orta risk grubunda pelvik lenf nodlarının tedaviye alınması önerilmezken, yüksek risk grubundaki olgularda pelvik lenf nodlarına L4-5 seviyesinden başlayarak 45-52 Gy profilaktik radyoterapi uygulanması tavsiye edilmektedir<sup>(14)</sup>.

## KAYNAKLAR

- (1) Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Ten year mortality, disease progression, and treatment related side effects in men with localised prostate cancer from the ProtecT randomised trial according to treatment received. *Eur Uro* 2020; 77, 320-330.
- (2) Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, 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, 15: 464-473.
- (3) Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al: Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* , 2018, 4: e180039.
- (4) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969.
- (5) National Comprehensive Cancer Network: Prostate Cancer Version 2.2022. 2021.
- (6) Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas D, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline, Part I: Introduction, risk assessment, staging, and risk based management. *J Urol* 2022; 208: 10-18.
- (7) Jairath NK, Pra AD, Vince R, et al. A systematic review of the evidence for the Decipher Genomic Classifier in prostate cancer. *Eur Uro* 2021; 79: 374-383.
- (8) Kerkmeijer LGW, Kishan AU, Tree AC. Magnetic resonance imaging guided adaptive radiotherapy for urological cancers: What urologists should know. *Eur Urol* 2022; 82: 149-151.
- (9) Igdem S, Akpınar H, Alço G, et al. Implantation of fiducial markers for image guidance in prostate radiotherapy: patient-reported toxicity. *Br J Radiol*. 2009; 82 (983): 941-455.
- (10) Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 971-977.
- (11) Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5 year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1056-1063.
- (12) Pasalic D, Kuban DA, Allen PK et al. Dose escalation for prostate adenocarcinoma: a long term update on the outcomes of a phase 3 single institution randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 104: 790-797.
- (13) Hickey BE, James ML, Daly T, et al. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD011462.
- (14) Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas D et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO Guideline. Part III: Principles of Radiation and Future Directions. *J Urol* 2022; 208: 26-33.
- (15) Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: an ASTRO, ASCO and AUA evidence based guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: JCO1801097.
- (16) Pollack A, Walker G, Horwitz EM et al. Randomized trial of hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3860-3868.

- (17) Shaikh T, Li T, Handorf EA et al. Long term patient reported outcomes from a phase 3 randomized prospective trial of conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 722-731.
- (18) Zaorsky NG, Shaikh T, Murphy CT et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 48: 50-60.
- (19) King CR, Freeman D, Kaplan I, et al: Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiation Oncol* 2013; 109: 217-221.
- (20) Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al: Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1099-1105.
- (21) Ritter MA, Forman JD, Kupelian PA, et al: A phase I/II trial of increasingly hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: S80-S81.
- (22) Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394: 385–395.
- (23) Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient reported quality of life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 235-245.
- (24) Bratt O, Carlsson S, Fransson P, et al. The Swedish national guidelines on prostate cancer, part I: early detection, diagnostics, staging, patient support and primary management of non metastatic disease. *Scandinavian Journal of Urology* 2022, DOI: 10.1080/21681805.2022.2094462.
- (25) Goy BW, Burchette R, Soper MS et al. Ten year treatment outcomes of radical prostatectomy vs external beam radiotherapy vs brachytherapy for 1503 patients with intermediate risk prostate cancer. *Urology* 2020; 136: 180-189.
- (26) Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, et al: ASCENDE-RT: An analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a lowdose-rate brachytherapy boost with a dose escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 286-295.
- (27) Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: Results from the FLAME randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 787-796.
- (28) Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S et al: Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015; 67: 825-836.
- (29) Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al: Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 107-118.
- (30) Zumsteg Z, Spratt DE, Daskivich TJ, et al. Effect of androgen deprivation on long term outcomes of intermediate risk prostate cancer stratified as favourable or unfavourable: A secondary analysis of the RTOG 9408 randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2020; 3: e2015083.
- (31) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P 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. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066-1073.
- (32) Nabid A, Carrier N, Martin AG et al: Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018; 74: 432-441.
- (33) Spratt DE, Malone S, Roy S, et al. Prostate radiotherapy with adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) improves metastasis-free survival compared to neoadjuvant ADT: an individual patient meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2021; 39 (2): 136–144.
- (34) Murthy V, Maitre P, Kannan S et al: Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1234-1242.



# LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE FOKAL TEDAVİLER

Dr. Barış Bakır

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

## Özet:

*Düşük riskli ve orta riskli lokalize prostat kanserinin tedavisinde fokal tedavi seçeneklerinin etkinliğine ilişkin güncel veriler oldukça cesaret vericidir. Bildirilen yayınların birçoğunda pozitif onkolojik sonuçlar gözlenmiştir. Fokal tedavilerin temel avantajı, özellikle indeks lezyonu temel alacak şekilde prostat kanserini tedavi ederken, radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi diğer radikal tedavilere göre çok daha az komplikasyona sahip olmasıdır. Hastalar işlemden çok kısa süre sonra normal hayatlarına dönebilirler. Fokal tedavinin bir başka avantajı da gelecekteki potansiyel tedavilerin hiçbirine kapıyı kapatmamasıdır.*

*Tıp her geçen gün minimal invaziv tekniklere doğru ilerledikçe, fokal tedavi de klinik olarak lokalize prostat kanserinin yönetiminde genişleyen bir role sahip olacak gibi gözükmektedir. Bununla beraber, fokal tedavilerin standart radikal tedavilerle doğrudan karşılaştırılan uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bir süre önce başlatılan bu prospektif randomize çalışmaların sonuçları, fokal tedavilerin uzun vadeli etkilerini netleştirmeye yardımcı olacaktır.*

## Abstract:

*Current data on the efficacy of focal treatment options in the treatment of low-risk and intermediate-risk localized prostate cancer are very encouraging. Positive oncological results were observed in most of the reported publications. The main advantage of focal therapies, especially when treating prostate cancer based on the index lesion, is that it has far fewer complications than other radical treatments such as radical prostatectomy or radiotherapy. Patients can return to their normal lives very soon after the procedure. Another advantage of focal therapy is that it does not close the door to any of the potential future treatments.*

*As medicine moves towards minimally invasive techniques, focal therapy appears to have an expanding role in the management of clinically localized prostate cancer. However, long-term studies are needed to directly compare focal treatments with standard radical treatments. The results of these recently initiated prospective randomized trials will help clarify the long-term effects of focal treatments.*

## Giriş

Günümüzde prostat kanseri teşhisi konan olgularda rutin klinik pratikte uygulanan radikal prostatektomi ve eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) gibi tedaviler iyi onkolojik kontrol sağlamakla beraber, erektil disfonksiyon ve üriner inkontinans dahil olmak üzere azımsan-

mayacak oranlarda önemli yan etkilere sahiptirler<sup>(1)</sup>. Fokal tedavi ise lokalize prostat kanseri olgularında bu radikal tedavilere bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bu yöntem, tedavi toksisitesini en aza indirmeyi amaçlayarak, malign olmayan prostat dokusunun işlevini korurken agresif prostat kanser odaklarını hedefler<sup>(2)</sup>.

Fokal tedavi, bezin indeks lezyonu barındıran kısmını yani klinik olarak anlamlı hastalığı tedavi etmeyi amaçlar. Bu sayede komşu kritik yapılar korunmakta ve böylece morbidite minimuma indirilmektedir. Bu yönetimin mantığı, “indeks lezyon” olarak adlandırılan en büyük kanser odağına sahip lezyonun metastaz riskini ve dolayısıyla hastanın prognozunu belirlediği teorisine dayanmaktadır<sup>(3,4)</sup>. Prostat dokusunun korunması konseptinde, daha doğru bir şekilde kanser lokalizasyonunu sağlayan multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ve hedefli biyopsilerdeki gelişmelerin ışığında son yıllarda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu teknolojiler, klinik olarak önemli prostat kanserini yaklaşık %90 doğrulukla belirleme yetenekleri göz önüne alındığında, fokal tedavi sonrası hastaların hem seçiminde hem de takibinde kilit bir rol oynamaktadır<sup>(5,6)</sup>.

Fokal tedavi; lokal tedavilerin onkolojik faydasını korurken yan etkileri en aza indirmek amacıyla minimal invaziv bir seçenek olarak önerilmiştir. Bu derlemede, fokal tedavinin klinik olarak lokalize prostat kanserindeki mevcut ve gelecekteki rolü değerlendirilmiştir.

## Tartışma

### Fokal Tedavinin Altında Yatan Mantık

Fokal tedavi ve kısmi bez ablasyonunun yol gösterici ilkesi, yeterli tümör tedavisini gerçekleştirirken işlevi korumak ve daha az yan etki için organ koruyucu bir yaklaşım sağlamaktır. Prostat kanseri için ablatif teknikler arasında tüm bez ablasyonu, prostatın tek bir lobunun hemiablasyonu ve mpMRG gibi hedeflenen görüntü kılavuzluğu kullanılarak tek bir indeks lezyonun yok edildiği fokal ablasyon yer alır. Çalışmalar, prostat kanseri olgularının %86'sında ikiden fazla kanser odağına sahip olduğunu ve hastaların %80'inden fazlasının iki taraflı hastalığa sahip olduğunu göstermiştir<sup>(7)</sup>. Bununla birlikte, fokal ablasyonun arkasındaki temel mantık, indeks lezyonun hastalığın ilerlemesi ve metastazının temel sorumlusu olduğu ve dolayısıyla bu lezyonun yok edilmesinin yayılma riskini etkili bir şekilde azaltabileceği kavramıdır<sup>(8)</sup>.

Prostate Testing for Cancer Treatment ( ProtecT) çalışması da dahil olmak üzere yayınlanmış büyük çalışmalardan elde edilen veriler, düşük ve orta riskli prostat kanseri için radikal tedavilerin, aktif izleme göre tartışmalı bir sağkalım avantajı sağlarken, fonksiyonel sonuçlar açısından önemli morbiditeye sahip olduğunu göstermektedir<sup>(9)</sup>.

Son yirmi yılda, uygun şekilde seçilmiş hastalarda aktif izlem protokollerinin güvenliğini destekleyen ka-

nıtların artması, bu yola yönlendirilen hasta sayısında önemli bir artışa yol açmıştır. Bununla beraber, aktif izlem protokolüne başlanan hastalarda 10 yıl içinde %50'lik bir radikal tedaviye dönüş oranı vardır<sup>(10)</sup>. İşte tam bu noktada fokal tedaviler, radikal tedaviler ile aktif izlem arasında orta yol sağlayarak bu aşırı tedavi modelini azaltma potansiyeline sahiptir<sup>(11)</sup>. İdeal olarak, orta riskli hastalara uygun şekilde uygulandığında, fokal tedavi, sürveyansın güvenliğini sağlarken radikal tedavinin ve aşırı tedavinin morbiditelerini önleyebilir<sup>(11)</sup>.

Bir diğer nokta da orta riskli prostat kanserli bazı erkeklerin, düşük riskli hastalığa benzer olumlu bir onkolojik sonuca sahip olduğunu gösteren kanıtlar vardır<sup>(12)</sup>. Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) çalışması, orta riskli hastalık teşhisi konan hastalar arasında yaklaşık 20 yıllık takipten sonra (aktif izlem ve radikal prostatektomi grupları karşılaştırıldığında), tüm nedenlere bağlı ölümler ve prostat kanserine bağlı ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görünmediğini göstermiştir<sup>(13)</sup>. Bu nedenle, aktif izleme benzer şekilde tedavi sonrası izlem ile birlikte yapılacak bir fokal tedavi protokolü, özellikle orta riskli hastalığı olan hastalar için çekici bir alternatif olabilir<sup>(12)</sup>.

### Fokal Tedavide Kullanılan Enerji Kaynakları

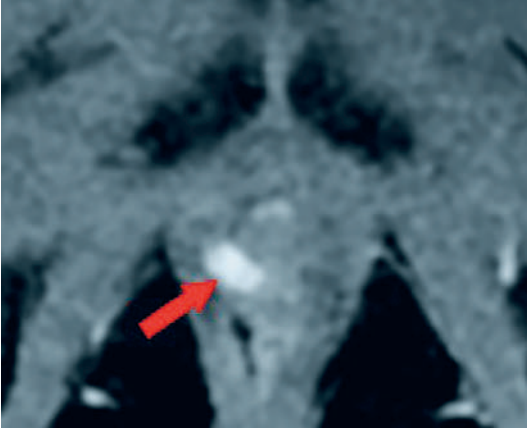
#### High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

HIFU, prostat içindeki tümürlü hedef dokuyu yok etmek için termal enerji oluşturan odaklanmış yüksek frekanslı sonografik ses dalgalarını kullanır. HIFU üzerinde en çok çalışılan ve literatürde en fazla datası olan fokal tedavi yöntemidir. 2015 yılında da HIFU yöntemi, prostat ablasyonu için FDA tarafından onaylanmıştır.

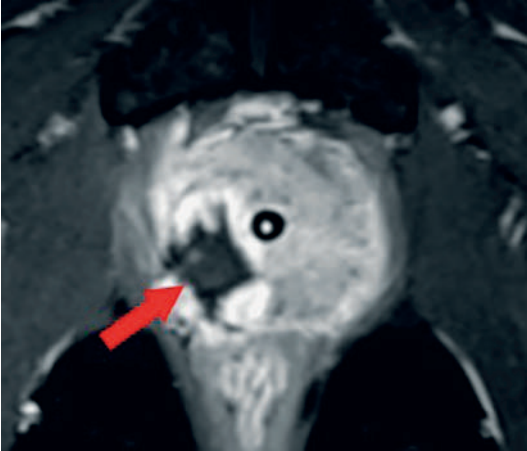
Bu yöntemde, prob tarafından üretilen ultrasonik dalgalar iki mekanizma yoluyla hücre ölümüne sebep olmaktadır:

- 1- Doku tarafından emilen enerji ısıya dönüştürülerek hedef dokuda pıhtılaşma nekrozu oluşması.
- 2- Kavitasyonuna yol açan sıkıştırma ve seyrekleşme döngülerinden dolayı hücrelerin mekanik yıkımı<sup>(14)</sup>.

HIFU için literatürde bildirilen çalışmaların sonuçları genel olarak olumludur<sup>(11)</sup>. Bugüne kadar yayınlanmış ve prospektif olarak planlanmış en geniş (625 olgu içeren) çalışmalardan birinde, Guillaumier ve ark., 56 aylık medyan takipte, %98 metastazsız sağkalım ve %100 kansere özgü bildirmişlerdir<sup>(15)</sup>. (**Resim 1A, Resim 1B**)



**Resim 1A:** T1 ağırlıklı kontrast madde sonrası aksial kesitli mpMRG tetkikinde sağda apeks düzeyinde periferik zon postero-medialinde belirgin kontrast tutulumu gösteren tümöral lezyon izleniyor (ok). (MR/TRUS füzyon biyopsi= Gleason 3+4).



**Resim 1B:** Prostat HIFU tedavisi sonrası T1 ağırlıklı kontrast madde sonrası aksial kesitli mpMRG tetkikinde lezyon lokalizasyonunda ve etrafındaki yaklaşık 8-9 mm alanında çevresel kontrast tutulumu gösteren, santrali tamamen nekrotik alan izleniyor (ok).

### Kriyoablasyon

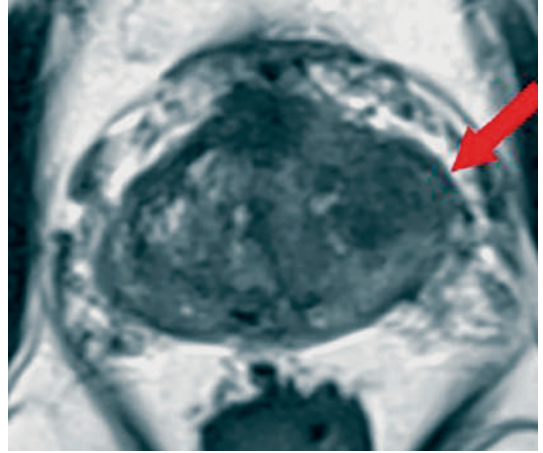
Kriyoterapi, hücre zarlarının buz kristalleri tarafından doğrudan parçalanması ve vasküler staz ile hücre ölümünü indükleyen dondurma tekniğini kullanır<sup>(11)</sup>. Transperineal bir yaklaşım kullanılarak prostata iğneler yerleştirilir ve ilgili alan argon probuları kullanılarak soğutulur. Prostatın kriyoterapisi başlangıçta klinik olarak lokalize prostat kanseri için tüm beze yönelik olarak başladı, ancak yan etkileri azaltmak amacıyla fokal bir uygulamaya dönüştü<sup>(16)</sup>.

Valerio ve arkadaşlarının 11 çalışmayı (10 retrospektif) inceledikleri bir meta-analizde, hastaların %100'ünde kontinansın %81,5'inde potensin korunmuş olduğunu ve tedavi sonrası biyopside sadece %5,4'ünde nüks kanser saptandığı bildirmiştir<sup>(17)</sup>.

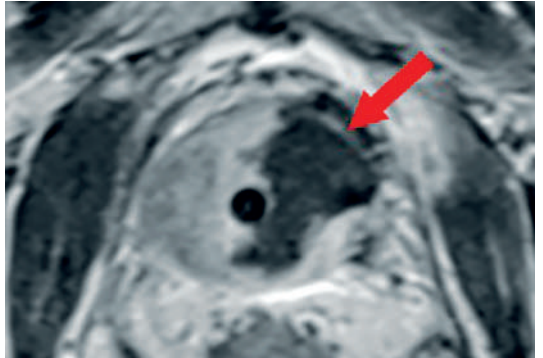
### Geri Dönüşümsüz Elektroporasyon (IRE)

IRE, hücre zarında kalıcı gözenekler oluşturmak için elektrotlar arasında termal olmayan yüksek voltajlı düşük enerjili elektrik darbeleri kullanan bir tümör ablasyon tekniğidir. Bu yöntem, hücre ölümünü tetikleyen hücresel homeostazda bir bozulmaya yol açar<sup>(18,19)</sup>.

Scheltema ve arkadaşları yüksek hacimli ISUP Grup 1 ve 2 prostat kanserli hastalarda IRE tedavisi (50 olgu) ile radikal prostatektomi (50 olgu) arasında erken onkolojik sonuçları karşılaştırdıkları çalışmalarında, IRE ile tedavi edilen hastaların %29,5'inde kanser nüksü tespit ettiklerini, buna karşılık radikal prostatektomi olgularının hiçbirinde izlemin ilk 12 ayında biyokimyasal nüks görülmediğini bildirmişlerdir<sup>(20)</sup>. (**Resim 2A, Resim 2B**)



**Resim 2A:** T2 ağırlıklı aksial kesitli mpMRG tetkikinde solda midglanld düzeyinde transizyonel zon anteriorunda T2 skorlamada PIRADS-5 özelliğinde tümöral lezyon izleniyor (ok). (MR/TRUS füzyon biyopsi= Gleason 3+4).



**Resim 2B:** Prostat IRE tedavisi sonrası T1 ağırlıklı kontrast madde sonrası aksial kesitli mpMRG tetkikinde lezyon lokalizasyonunda ve etrafındaki yaklaşık 7-8 mm alanında çevresel kontrast tutulumu gösteren, santrali tamamen nekrotik alan izleniyor (ok).



### Fokal Lazer Ablasyonu (FLA)

Lazer termoterapi olarak da bilinen FLA yönteminde, perkütan perineal veya transrektal yaklaşım yoluyla prostat bezine yerleştirilen lazer lifleri kullanılır. Fokal lazer tedavisi, ilgilenilen bölgeye termal enerji veya yüksek enerjili fotonların verilmesi ile gerçekleştirilir. Bu hızlı ısıtma yönteminin bir sonucu olarak tümör nekrozu ortaya çıkar.

Literatürdeki en geniş sayıda hasta içeren (120 olgu) çalışmalardan bir olan Walser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, FLA uygulanan düşük ila orta riskli prostat kanserli olguların %83'ünün bir yılda yeniden tedaviye ihtiyacı olmadığı ve bir yıl sonra cinsel veya üriner fonksiyon skorlarında herhangi bir değişiklik bulunmadığı bildirilmiştir<sup>(21)</sup>.

### Fotodinami Tedavisi (PDT)

PDT tekniğinde, uygun bir dalga boyunda bir lazer ışık kaynağına maruz bırakılarak aktive edilen ve ışığa duyarlı hale getirilen bir madde tarafından tetiklenen bir fotokimyasal reaksiyon kullanılır. Klinik uygulamada, lazer fiberleri ultrason rehberliğinde transperineal bir şablon aracılığıyla yerleştirilir. İlaç uygulamasından hemen sonra, padeliporfin'i aktive etmek için lifler 10 dakika aktive edilir. Padeliporfin aktivasyonu, endotel hasarından ve tümör vaskülarizasyonunun tıkanmasından sorumlu olan yüksek dozlarda serbest oksijen radikallerinin (süperoksit ve hidroksil radikalleri) salınmasıyla sonuçlanan vasküler kompartmanla sınırlı bir dizi kimyasal reaksiyona yol açar<sup>(22-24)</sup>.

2017 yılında Azzuzi ve ark. düşük riskli prostat kanserli hastalarda PDT ile aktif izlemi karşılaştıran prospektif randomize faz III çalışmasında (413 olgu içeren) 2 yıllık medyan takipten sonra, fokal tedavi uygulanan hastalarda hastalık progresyonunun daha düşük olduğunu (%28'e karşı %58, P<0,0001), daha yüksek negatif biyopsi oranı bulunduğunu (%49'a karşı %14, P<0,0001) ve radyoterapi veya cerrahi gibi radikal tedaviye daha az ihtiyaç (%6'ya karşı %29, P<0,0001) olduğunu bildirmişlerdir<sup>(25)</sup>.

Yukarıda tanımlanan fokal tedavi yöntemlerinin yanı sıra, araştırmacılar aşağıda isimleri bulunan yeni yöntemler üzerinde de çalışmalar yapmaktadırlar. Ancak bu tedavi yöntemleri ile ilgili literatürde geniş seriler içeren çalışma sayıları çok az olup, daha çok yayına ihtiyaç bulunmaktadır.

- 1- Gold-silica nanoshells (GSNs)
- 2- Transurethral ultrasound ablation (TULSA)
- 3- Bipolar radiofrequency ablation (RFA)
- 4- Targeted cell-perforating agents

5- Microwave therapy

6- Focal radiation therapy

### Fokal Tedviye Uygun Olgular ve Hasta Seçimi

Lokalise düşük ve orta riskli prostat kanserli hastalar için fokal tedavi makul bir seçenek olsa da tüm hastalar bu tedavi stratejisi için uygun adaylar değildir. Deneyimli uzmanlar, (yüksek hacimli) düşük riskli prostat kanseri olan hastalara fokal tedavinin önerilebileceği konusunda hemfikirdir. Ayrıca, orta riskli hastalığı olan hastalara fokal tedavi yapılmasına yönelik önerilerde fokal tedavi açısından olumlu gelişmeler olmuştur. Son yıllardaki yayımlanan araştırmalar bu gruptaki hastalarda onkolojik fayda elde etme olasılığının yüksek olduğunu bildirmektedirler<sup>(26-28)</sup>.

mpMRG, indeks lezyonların ilk tespitindeki doğruluğu ve tedavi süresince izleme olanak sağlaması nedeniyle prostat fokal tedaviler için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Fokal tedaviye uygun hasta seçimi için, indeks lezyon veya baskın tümör odağının-odaklarının tespiti hayati önem taşımaktadır. Kanser odaklarının tam olarak not edildiği prostat biyopsisi yanı sıra, optimal çekim ve rapor kalitesinde mpMRG tetkikinin olması fokal tedavi hasta seçimi için çok önemlidir.

### Fokal Tedavi Avantaj ve Dezavantajları

Fokal tedavilerin temel avantajı, özellikle indeks lezyonu temel alacak şekilde prostat kanserini tedavi ederken, radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi diğer radikal tedavilere göre çok daha az komplikasyona sahip olmasıdır. Hastalar işlemden hemen sonra normal hayatlarına dönebilirler. Fokal tedavinin bir başka avantajı da gelecekteki potansiyel tedavilerin hiçbirine kapıyı kapatmamasıdır<sup>(29)</sup>.

Fokal tedavinin ana dezavantajlarından biri prostat kanserinin çok odaklı yapıya sahip olmasıdır. Prostat kanseri, olguların %80'inde(30) çok odaklıdır ve fokal tedavi yalnızca tipik olarak indeks lezyona yönelik yapılır. Bununla beraber, literatürde her geçen gün indeks lezyonun hastanın prognozunu belirlediğine dair artan kanıtlar vardır<sup>(31)</sup>.

### Sonuç

Literatürde fokal tedavi ile ilgili uzun dönem verileri olgunlaşmaya devam ederken, düşük riskli ve orta riskli lokalize prostat kanserinin tedavisinde fokal tedavi seçeneklerinin etkinliğine ilişkin güncel veriler oldukça cesaret vericidir. Bildirilen yayınların birçoğunda pozitif onkolojik sonuçlar gözlenmiştir. Ayrıca olumsuz yan etkileri diğer standart tedavilere göre belirgin olarak azdır. Tıp her geçen gün minimal invaziv tekniklere doğru ilerledikçe, fokal tedavi de klinik olarak lokalize prostat

kanserinin yönetiminde genişleyen bir role sahip olacak gibi gözükmektedir. Bununla beraber, fokal tedavilerin standart radikal tedavilerle doğrudan karşılaştıran uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bir süre

önce başlatılan bu prospektif randomize çalışmaların sonuçları, fokal tedavilerin uzun vadeli etkilerini netleştirmeye yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- (1) Tyson MD, Koyama T, Lee D et al Effect of prostate cancer severity on functional outcomes after localized treatment: comparative effectiveness analysis of surgery and radiation study results. *Eur Urol* (2018) 74 (1): 26-33.
- (2) Polascik TJ, Mouraviev V Focal therapy for prostate cancer is a reasonable treatment option in properly selected patients. *Urology* (2009) 74: 726-730.
- (3) Eggener S, Salomon G, Scardino PT, De la Rosette J, Polascik TJ, Brewster S. Focal therapy for prostate cancer: possibilities and limitations. *Eur Urol* 2010; 58: 57-64.
- (4) Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1704-6.
- (5) Baco E, Ukimura O, Rud E et al (2015) Magnetic resonance imaging—transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol* 67 (4): 787-794.
- (6) Tay KJ, Amin MB, Ghai S et al (2018) Surveillance after prostate focal therapy. *World J Urol* 37 (3): 397-407.
- (7) Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, et al. Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. *BJU Int* 2011; 108: 1074-85.
- (8) Perera M, Krishnananthan N, Lindner U, et al. An update on focal therapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 641-53.
- (9) Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415-24.
- (10) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 272-7.
- (11) Tracey AT, Nogueira LM, Alvim RG, Coleman JA, Murray KS. Focal therapy for primary and salvage prostate cancer treatment: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021 Jul; 10 (7): 3144-3154.
- (12) Wang AZ, Lebastchi AH, O'Connor LP, Ahdoot M, Mehralivand S, Yerram N, Taneja SS, George AK, Sanchez-Salas R, Ward JF, Laguna P, de la Rosette J, Pinto PA. Making a case "for" focal therapy of the prostate in intermediate risk prostate cancer: current perspective and ongoing trials. *World J Urol.* 2021 Mar; 39 (3): 729-739.
- (13) Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T et al (2017) Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 377 (2): 132-142.
- (14) Ganzer R, Arthanareeswaran VKA, Ahmed HU, et al. Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer?-European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21: 175-86.
- (15) Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018; 74: 422-9.
- (16) Tay KJ, Polascik TJ, Elshafei A, et al. Propensity Score- Matched Comparison of Partial to Whole-Gland Cryotherapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer: An Analysis of the Cryo Online Data Registry Data. *J Endourol* 2017; 31: 564-71.
- (17) Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *Eur Urol* 2017; 71: 267-73.
- (18) Hübner N, Shariat SF, Remzi M. Focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2018; 28: 550-4.

- (19) Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver* 2010; 4 Suppl 1: S99-S104.
- (20) Scheltema MJ, Chang JI, Böhm M, et al. Pair-matched patient-reported quality of life and early oncological control following focal irreversible electroporation versus robot-assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 2018; 36: 1383-9.
- (21) Walser E, Nance A, Ynalvez L, et al. Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Results in 120 Patients with Low-to Intermediate-Risk Disease. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 401-409.
- (22) Gheewala T, Skwor T, Munirathinam G. Photosensitizers in prostate cancer therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 30524-38. 34.
- (23) Neuschmelting V, Kim K, Malekzadeh-Najafabadi J, et al. WST11 Vascular Targeted Photodynamic Therapy Effect Monitoring by Multispectral Optoacoustic Tomography MSOT) in Mice. *Theranostics* 2018; 8: 723-34.
- (24) Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int* 2015; 116: 888-96.
- (25) Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, 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: 181-91.
- (26) Blazevski A, Scheltema MJ, Yuen B, Masand N, Nguyen TV, Del-prado W et al (2019) Oncological and quality-of-life outcomes following focal irreversible electroporation as primary treatment for localised prostate cancer: a biopsy-monitored prospective cohort. *Eur Urol Oncol* 3 (3): 283-290.
- (27) Shah TT, Peters M, Eldred-Evans D, Miah S, Yap T, Faure-Walker NA et al (2019) Early-medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat nonmetastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry. *Eur Urol* 76 (1): 98-105.
- (28) Walser EN, Ynalvez L, Yong S, Aoughsten JS, Eyzaguirre EJ, Williams SB (2019) Focal laser ablation of prostate cancer: results in 120 patients with low- to intermediate-risk disease. *J Vasc Interv Radiol* 30 (3): 401-409.
- (29) Mathew MS, Oto A. MR Imaging-Guided Focal Therapies of Prostate Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019 Feb; 27 (1): 131-138.
- (30) Le JD, Tan N, Shkolyar E, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015; 67 (3): 569-76.
- (31) Tan N, Margolis DJ, Lu DY, et al. Characteristics of detected and missed prostate cancer foci on 3-T multiparametric MRI using an endorectal coil correlated with whole-mount thin-section histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205 (1): W87-92.



# METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ - MEDİKAL ONKOLOJİK YAKLAŞIM

Dr. Esat Namal

*İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı*

## **Özet:**

*Androjenlerin prostat kanserinin ilerlemesini uyarmadaki rolünün keşfi, ilerlemiş prostat kanserli hastaların tedavisinde androjen yoksunluğu tedavisinin geliştirilmesine yol açmıştır. Hormona duyarlı metastatik prostat kanserinde, hasta androjen yoksunluğu tedavisi almamaktadır ve serum testosteron seviyesi >50 ng/dL'dir. Androjen yoksunluğu tedavisi ilk zamanlarda ileri evre hormona duyarlı prostat kanseri tedavisinde monoterapi olarak kullanılmıştır. Daha yakın zamanlarda, abirateron, dosetaksel gibi ek etkili tedaviler ve enzalutamid, apalutamid gibi ikinci nesil antiandrojenler geliştirilmiştir. Hormona duyarlı metastatik prostat kanseri başlangıç tedavisinde, bu ajanların androjen yoksunluğu tedavisi ile kombine kullanımının ek faydası gösterilmiştir.*

## **Abstract:**

*The discovery of the role of androgens in stimulating the progression of prostate cancer has led to the development of androgen deprivation therapy for the treatment of patients with advanced prostate cancer. In hormone-sensitive metastatic prostate cancer, the patient is not on androgen deprivation therapy and has a serum testosterone level >50 ng/dL. Androgen deprivation therapy was initially used as monotherapy in the treatment of advanced hormone-sensitive prostate cancer. Recently, additional effective treatments such as abiraterone, docetaxel, and second-generation antiandrogens such as enzalutamide and apalutamide have been developed. The additional benefit of using these agents in combination with androgen deprivation therapy has been demonstrated in the initial treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer.*

## **Giriş**

Hormona duyarlı metastatik prostat kanserinde (HDMPK) bazı hastalarda tanı anında metastatik hastalık vardır, bazı hastalarda ise lokalize hastalığın definitif tedavisi sonrası metastaz gelişebilir; bazı durumlarda bu, yalnızca izole biyokimyasal nüks olarak adlandırılan prostat spesifik antijenin (PSA) serum seviyesindeki bir yükselme ile kendini gösterebilir. Her üç gruptaki erkeklerin çoğu uzun süreli androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) almamıştır ve serum testosteron seviyeleri tipik olarak >50 ng/dL'dir. Bu hastaların, kastre olmayan (hormona duyarlı olarak da adlandırılır)

prostat kanseri olduğu kabul edilir. ADT, HDMPK için sistemik tedavinin temel taşıdır. Androjenlerin prostat kanseri büyümesini uyarmadaki kritik rolü, 1941'de Charles Huggins<sup>(1,2)</sup> tarafından belirlenmiş ve ilerlemiş prostat kanserli hastalarda androjen yoksunluğu tedavisinin geliştirilmesine yol açmıştır. ADT palyatif olmasına rağmen, hastaların %90'ından fazlasında PSA seviyelerini normalleştirebilir ve %80-90'ında objektif tümör yanıtı elde edilebilir. ADT başlangıçta ileri evre hormona duyarlı prostat kanseri tedavisi için monoterapi olarak kullanılmıştır. Yeni çalışmalarla, ADT ile kombine tedavi yaklaşımlarının sağkalımı uzatma,

komplikasyonları en aza indirme ve yaşam kalitesini korumada tek başına ADT'ye göre katkısı gösterilmiştir. Bu kombine yaklaşımlar HDMPK'li olan erkekler için artık tercih edilen bir yaklaşım haline gelmiştir.

### Androjen Yoksunluğu Tedavisi (ADT)

ADT ile serum testosteron seviyelerini kastre seviyeye indirmek HDMPK tedavisinde sistemik tedavinin ayrılmaz bileşenidir. ADT, cerrahi orşiektomi veya tıbbi kastrasyon (bir gonadotropin salgılatıcı hormon [GnRH] agonisti veya bir GnRH antagonisti kullanılarak) ile gerçekleştirilebilir. Hem tıbbi kastrasyon hem de cerrahi orşiektomi, HDMPK'li erkeklerde serum testosteron düzeylerini düşürmek için etkili yöntemlerdir. Tıbbi ve cerrahi tedavi arasındaki karar; hasta tercihi, maliyet ve tedaviye ulaşılabilirlik dahil olmak üzere çeşitli faktörlere dayanmaktadır. Medikal kastrasyon bir GnRH agonisti (örneğin löprolid veya goserelelin) veya bir GnRH antagonisti (örneğin degarelix veya relugolix) kullanılarak gerçekleştirilebilir.

### Flare Fenomeni (Alevlenme Fenomeni)

GnRH analogu tedavisi başlandığında LH'daki geçici artış, serum testosteronunda bir artışa sebep olabilir. Bu flare fenomeni prostat kanserine bağlı semptomlarda artışa sebep olabilir<sup>(3)</sup>. Bu nedenle semptomatik hastalarda tek başına GnRH analogu ile başlangıç tedavisi kontrendikedir. Artan serum testosteronunun etkisini bloke eden kısa süreli (iki hafta) antiandrojen tedavisi kullanılarak etkili bir şekilde önenebilir<sup>(4)</sup>. Pratikte semptomların alevlenmesi açısından yüksek riskli hastalarda antiandrojen tedavi, GnRH agonistinden genellikle bir hafta önce başlanır ve 2-4 hafta devam edilir.

### Serum Testosteron Seviyesi

ADT'nin amacı, serum testosteron düzeyini en azından cerrahi orşiektomi ile elde edilenle aynı ölçüde düşürmektir<sup>(5)</sup>. Tarihsel olarak bu 1,7 nmol/L (<50 ng/dL) düzeyidir, ancak yeni laboratuvar testleri çoğu durumda orşiektomiden sonra testosteron düzeylerinin 0,7 nmol/L'ye (<20 ng/dL) düştüğünü göstermektedir<sup>(6)</sup>.

### Aralıklı veya Sürekli ADT

Metastatik hastalığı olan çoğu erkekte sürekli ADT tedavisi standart yaklaşımdır. Aralıklı ADT tedavisi, ADT'ye yanıt veren hastalarda tedaviyi keserek, daha sonra başlayan ilerleyici hastalık kanıtı olduğunda ADT'yi yeniden başlatarak, medikal kastrasyonun olumsuz etkilerini en aza indirmeye çalışır. Tipik olarak ya sabit bir zaman aralığı için ya da serum PSA seviyelerine dayalı olarak maksimum bir yanıt elde edilene kadar olan tedaviyi içerir. ADT'nin yan etkileri azalır, ancak hastalığın ilerleme riski de artar. Hasta PSA öl-

çümleriyle takip edilir ve önceden tanımlanmış bir serum PSA eşik düzeyine veya yeni metastatik hastalık kanıtına dayalı olarak ADT yeniden başlatılır. Metastatik hastalıkta sürekli ADT'nin aralıklı ADT'den üstünlüğünü gösteren en önemli çalışma INT 01162 İntergrup Çalışmasında; HDMPK olan hastalarda sürekli ve aralıklı ADT karşılaştırılmıştır<sup>(7)</sup>. Genel sağkalım sürekli ADT alan hastalarda daha uzundur (medyan 5,8 vs 5,1 yıl, HR 1.10, 95% CI 0.99-1.23). Bu bir noninferiority, yani iki yöntemden herhangi birinin diğerinden daha aşağı olmadığını gösteren, çalışma olduğundan dolayı çalışmanın yanıt aradığı soru olan "Aralıklı ADT sürekli, ADT'den daha az etkili midir?" sorusunun cevabı yaygın metastatik hastalığı olan alt grup hariç aralıklı ADT daha az etkili değildi olmuştur. Erektile disfonksiyon, libido, mental sağlık 3, 9, 15. aylarda değerlendirilmiş, aralıklı ADT ile 3. ayda erektile disfonksiyon ve zihinsel sağlığa istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır, 9 ve 15. aylarda ise fark gözlenmemiştir.

### ADT ile Birlikte Sistemik Tedavi

Metastatik olan hormona duyarlı prostat kanserinde, ADT ile kombine abirateron, dosetaksel, enzalutamid veya apalutamid, tek başına ADT ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı önemli ölçüde uzatır. Dosetaksel+ADT'nin yararı, yüksek riskli/yüksek hacimli metastatik hastalığı olan kişilerde en inandırıcı şekilde gösterilmiştir. Daha yakın zamanlarda, ADT+dosetaksel'in darolutamid ya da abirateron ile kombinasyonunun, yüksek riskli/yüksek hacimli hastalığı olan erkeklerde tek başına ADT + dosetaksel ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.

Dosetaksel adayı olmayan veya düşük riskli/düşük hacimli metastatik hastalığı olan erkekler için ADT+abirateron/enzalutamid/apalutamid makul birer alternatiftir.

### ADT+Abirateron

Abirateron, testislerde, adrenal bezlerde ve prostat tümör dokusunda androjen öncülerinin hücre içi dönüşümünü bloke ederek etki eder. Randomize çalışmalar, ADT ile abirateron+prednizon kombinasyonunun, metastatik hormona duyarlı hastalığı olan hastalarda, tek başına ADT ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı uzattığını göstermiştir.

- LATITUDE çalışması: LATITUDE çalışmasında, 1199 yeni tanı HDMPK'li olan hastalar ADT+abirateron+prednizon veya ADT+plasebo ya randomize edilmiştir<sup>(8, 9, 10)</sup>. Tüm hastalar yüksek riskli hastalığa sahiptir. 52 aylık ortanca takip süresinde abirateron+prednizon kombinasyonunun ADT'ye eklenmesi ile genel sağ kalımın anlamlı

olarak artırdığı görülmüştür (53,3 aya karşılık 36,5 ay). Abirateron eklenmesi 3. derece hipertansiyon ve hipokalemiye artışa sebep olmuştur.

- STAMPEDE çalışması: STAMPEDE çalışmasında, 1917 daha önce ADT almamış prostat kanseri tanılı hasta ADT+abirateron+prednizon veya ADT+plaseboya randomize edilmiştir<sup>(11)</sup>. Hasta popülasyonu heterojendir ve yüksek riskli metastatik olmayan hastaları da kapsamaktaydı. Genel sağkalım abirateron eklenmesi ile anlamlı olarak uzamıştır (3 yıllık sağkalım %83'e karşı %76). Sonuçlar metastatik olan ve olmayan hastalarda benzerdir. M1 hastalığı olan alt grupta yapılan analizde abirateron eklenmesinin faydası risk grubundan bağımsız, yüksek veya düşük riskli hastalığa sahip olanlarda benzerdir.

#### ADT+Enzalutamid/Apatulamid

Hem enzalutamid hem de apalutamid, androjen reseptöründeki androjen bağlama bölgesine bağlanır ve androjen reseptörü inhibitörleri olarak işlev görür. Her iki ilaç da hormon dirençli prostat kanseri olan erkeklerde önemli aktiviteye sahiptir. Daha yakın zamanlarda, üç randomize çalışmada (ENZAMET, TITAN ve ARCHES) HDMPK'de hem apalutamid hem de enzalutamid'in ADT ile kombinasyonu tek başına ADT'ye göre fayda göstermiş ve bu endikasyonda onaylanmıştır.

- TITAN çalışması: 1052 HDMPK hastası ADT+apalutamid (240 mg/gün) veya ADT+plaseboya randomize edilmiştir<sup>(12, 13)</sup>. Yaklaşık %11 hasta daha önce dosetaksel tedavisi almıştır. 44 aylık ortalama takip süresi sonrası, genel sağkalım apalutamid eklenen kolda daha yüksektir (4 yıllık sağkalım %65'ye karşılık %52). Alt grup analizlerinde hem yüksek (visseral metastaz+bir kemik metastazı veya bir tanesi aksial iskelet dışında olmak şartıyla dört kemik metastazı olması olarak tanımlanmıştır) hem de düşük volümlü hastalığa sahip olanlarda fayda gözlenmiştir. Yan etki profili ve yaşam kalitesi gruplar arasında benzerdir. Bu çalışma ile Eylül 2019'da apalutamid HDMPK'nde FDA onayı almıştır.
- ENZAMET (ANZUP 1304) çalışması- 1125 HDMPK tanılı erkek ADT+enzalutamid (160 mg/gün) veya ADT+standart nonsteroidal antiandrojen (bikalutamid, nilutamid, flutamid) tedavisine randomize edilmiştir, 16 haftalık erken dosetaksel kullanımına klinisyenin tercihinin göre izin verilmiştir<sup>(14)</sup>. Her iki grupta da erken dosetaksel kullanımı oranı benzerdir (%45'e karşı %44). 34

aylık ortalama takip süresi sonrası, enzalutamid eklenen grupta anlamlı olarak daha uzun genel sağkalım faydası gösterilmiştir (3 yıllık sağkalım %80'e karşı %72). Sadece erken dosetaksel alan hastaların alındığı analizde, enzalutamid eklenmesinin genel sağkalım yararı ortadan kalkmıştır (3 yıllık sağkalım %73'e karşı %74). Enzalutamid alan grupta nöbet sıklığı (%7'ye karşılık %1) ve diğer toksik etkiler özellikle erken dosetaksel tedavisi alan hastalarda daha yüksektir. Daha fazla tedavi ilişkili yan etki gözlenmesine rağmen, 3 yıllık sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (health-related quality of life, HRQOL) hastalık progresyonunun gecikmesi nedeni ile enzalutamid kolunda daha iyidir.

- ARCHES çalışması: HDMPK'li 1150 hasta da ADT+enzalutamid kombine tedavisinin, ADT+plaseboya göre faydası gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. 14,4 aylık medyan takipte, kombine tedavi, radyografik hastalısız progresyonda (birincil sonlanım noktası, HR 0.39, %95 GA 0.30-0.50) ve PSA progresyonuna kadar geçen sürede (HR 0.19, %95) önemli bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Hem yüksek hacimli hem de düşük hacimli hastalıkta ve daha önce dosetaksel tedavisi almış ve almamış erkeklerde fayda gözlenmiştir. Gruplar arasında 3. veya 4. derece advers olayların sıklığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Büyük ölçüde bu verilere dayanarak, Aralık 2019'da HDMPK'li hastalar için enzalutamid onaylanmıştır<sup>(16)</sup>. Medyan takip 45 ay iken, kombine tedavinin tek başına ADT'ye göre genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>(17)</sup>.

#### ADT+Dosetaksel Kombinasyonu

ADT+dosetaksel kombinasyonunun, 3 randomize çalışmanın ikisinde tek başına ADT'ye göre genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir<sup>(18, 19, 20)</sup>. Bu üç çalışmanın Cochrane analizinde (2261 hasta) ADT'ye ek olarak dosetaksel tedavisinin, tek başına ADT ile karşılaştırıldığında herhangi bir nedenden ölümü önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır<sup>(21)</sup>. Kombine tedavinin faydası en çok yüksek volümlü metastatik hastalıkta net olarak gösterilmiştir.

#### ADT+Dosetaksel ve İkinci Sistemik Ajan (Triplet Tedavi)

HDMPK'nde 2 çalışmada darolutamid veya abirateron'un ADT+dosetaksel kombinasyonuna eklenmesinin ölüm riskini anlamlı olarak azalttığı ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir<sup>(22)</sup>. Bununla birlikte üçüncü bir çalışmada ADT+dosetaksel kombinasyonuna enza-

lutamid eklenmesinin genel sağkalıma bir faydası gösterilememiştir<sup>(14)</sup>.

### Tedavi Seçimi

Amerikan Onkoloji Cemiyeti (ASCO) kılavuzunda; HDMPK'de yüksek volümlü veya yüksek riskli hastalık varlığında hasta dosetaksel tedavisine uygunsuzsa üçlü ADT+dosetaksel+ darolutamid/abirateron tedavi seçeneği ilk planda önerilmektedir<sup>(23)</sup>.

Yüksek volümlü hastalık, visseral metastaz varlığı veya en az biri vertebralar ve pelvis dışında olmak kaydıyla 4 veya daha fazla kemikte metastaz varlığı olarak tanımlanmıştır. Radikal prostatektomi sonrası yüksek riskli biyokimyasal rekürrens, PSA ikilenme zamanı <1 yıl veya patolojik Gleason skorunun 8-10 arası olması, radyoterapi sonrası yüksek riskli biyokimyasal rekürrens ise biyokimyasal rekürrense kadar geçen sürenin <18 ay olması veya klinik Gleason skorunun 8-10 arası olması olarak tanımlanmıştır.

Eğer ikili tedavi tercih edilecekse ADT+abirateron ile ADT+dosetaksel karşılaştırması yapan sınırlı klinik çalışma verisi vardır. Ayrıca bu ikili seçenekleri ADT+apatulamide veya ADT+enzalutamid ile karşılaştıran çalışma ise yoktur. Bundan dolayı hangi ikili seçeneğin seçileceği hastalık yaygınlığı ve potansiyel toksisiteye göre belirlenir.

### KAYNAKLAR

- (1) Huggins C, Hodges CV. *Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.* *Cancer Res* 1941; 1: 293.
- (2) Huggins C, Stevens J, Hodges CV. *Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland.* *Arch Surg* 1941; 43: 209.
- (3) Waxman J, Man A, Hendry WF, et al. *Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer.* *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1387.
- (4) Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. *American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer.* *J Clin Oncol* 2004; 22: 2927.
- (5) Djavan B, Eastham J, Gomella L, et al. *Testosterone in prostate cancer: the Bethesda consensus.* *BJU Int* 2012; 110: 344.
- (6) Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. *Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making.* *Urology* 2000; 56: 1021.
- (7) Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. *Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer.* *N Engl J Med* 2013; 368: 1314.
- (8) Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer.* *N Engl J Med* 2017; 377: 352.
- (9) Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. *Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial.* *Lancet Oncol* 2018; 19: 194.

Bu kombine tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran meta-analizler farklı sonuçlara varmıştır: Yedi ADT+abirateron/docetaxel/apalutamide/enzalutamid çalışmasının meta-analizinde, düşük hacimli metastatik hastalığı olan erkeklerde enzalutamidin dosetaksle kıyasla daha iyi bir genel sağkalıma sahip olduğu sonucuna varmıştır, diğer karşılaştırmalarda fark bulunamamıştır<sup>(86)</sup> On üç çalışmanın alındığı bir diğer meta-analizde, ADT+dosetaksel ile ADT+enzalutamid/apalutamid/abirateron kombinasyonları karşılaştırılmış, önemli bir sağkalım farkı saptanmamıştır<sup>(24)</sup>. Apatulamid ve enzalutamid'in ADT ile kombinasyonları dosetaksel'li kombinasyona göre daha az yan etki ile ilişkilendirilmiştir.

Dosetaksel tedavisine uygun yüksek riskli veya yüksek volümlü hastalığı olan hastalarda ADT+dosetaksel+darolutamid kombinasyonu, faydası gösterilmiş en güncel tedavi yaklaşımıdır. Dosetaksel adayı olmayan hastalar için ADT+abirateron/enzalutamid/apalutamid ikili kombinasyonları, tek başına ADT'ye sağkalım faydası kanıtlanmış alternatiflerdir.

Hormon duyarlı düşük riskli/düşük volümlü metastatik prostat kanserinde ADT ile kombine abirateron, apalutamid, veya enzalutamid tek başına ADT veya triplet tedaviye tercih edilir.

- (10) Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 686.
- (11) James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338.
- (12) Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13.
- (13) Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2294.
- (14) Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121.
- (15) Armstrong AJ, Szmulowitz RZ, Petrylak DP, 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: 2974.
- (16) FDA approves enzalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer> (Accessed on December 17, 2019).
- (17) Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 1616.
- (18) James ND, Sydes MR, Clarke NW, 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: 1163.
- (19) Gravis G, Fizazi K, Joly F, 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: 149.
- (20) Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD012816.
- (21) Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1132.
- (22) Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1274.
- (23) Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77: 365.
- (24) Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol* 2020; 203: 751.





# KASTRASYONA DİRENÇLİ METASTATİK PROSTAT KANSERİ'NDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ - MEDİKAL ONKOLOJİK YAKLAŞIM

Dr. Gülin Alkan Şen, Dr. Mustafa Özgüroğlu

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı*

## Özet:

*Androjen baskılayıcı tedavi (ABT) metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanserinin tedavisinde en temel tedaviyi oluşturmaktadır. Ancak birçok hastada ABT'ye rağmen hastalık ilerleme görülmekte ve hastalık metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) olarak adlandırılmaktadır.*

*Dirençli faza girildiğinde yeni tedavilerin yanında kastrasyona (medikal veya cerrahi) da devam edilmektedir. Bu hastalarda güncel tedavi seçeneği olarak ikincil hormonal ajanlar, kemoterapi, immunoterapi, radyofarmasötikler veya diğer hedefli tedaviler gibi birçok tedavi seçeneği kullanılmaktadır.*

## Abstract:

*Androgen deprivation therapy (ADT) is the first line option of the treatment of advanced prostate cancer. But vast majority of patients progress while taking ADT and then disease called castration resistant metastatic prostate cancer (mCRPC). Although underlying mechanisms of the castration resistant disease is not clear, continued androgen receptor signaling is thought to be responsible. Despite castration resistance disease, castrate testosterone levels should be maintained during all subsequent therapies. There are many active treatment options like secondary hormonal therapies, chemotherapies, immunotherapies, radiopharmaceuticals and targeted therapies. An overview of the treatment options of mCRPC will be presented.*

## Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tanımı

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), ABT altında ölçülen testosteron seviyesinin kastre düzeyde (<50 ng/dl) olmasına rağmen biyokimyasal ya da radyolojik progresyon gelişmesi durumudur<sup>(1)</sup>. Kastre düzeyde testosteron seviyesine rağmen tedaviye direnç gelişiminden; androjen reseptörü (AR) overekspresyonunun, tümör içi de novo androjen sentezinin veya AR'deki değişimlerin neden olduğu düşünülmektedir. Hastalık progresyonu lokal progresyon, uzak organ metastazı veya sadece biyokimyasal progresyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Radyolojik olarak progresyon saptanmadan sadece PSA artışının görüldüğü progresyona metastatik olmayan KDPK denilmektedir.

Hastalığın yayılımını saptamak için görüntülemele-  
rin yapılması gerekmektedir. Semptomatik ve PSA>10  
ng/ml olan hastalarda kemik sintigrafisi, kontrastlı  
abdominopelvik bilgisayarlı tomografi veya manyetik  
rezonans görüntüleme gibi konvansiyonel yöntemlerle  
hastalık yayılımı saptanabilirken, asemptomatik ve dü-  
şük PSA düzeyi olan hastalarda seçilecek görüntüleme  
yöntemleri için ortak bir fikir birliği yoktur. Ülkemizde  
PSMA PET/BT, PSMA PET/MR ön plana çıkmaktadır.  
Ancak, PSMA PET gibi yeni nesil görüntüleme yön-  
temleri daha hassas olmakla birlikte, bu yöntemlerle  
saptanmış ancak konvansiyonel yöntemlerle saptanma-  
yan metastazların klinik önemi ile ilgili net bir bulgu  
mevcut değildir.

### Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavisi

Tedavi seçiminde hasta tercihi, hastanın daha önce aldığı tedaviler, iç organ metastaz varlığı, semptomlar ve potansiyel yan etkiler etkili olmaktadır. ABT'ye yeni tedaviye ek olarak devam edilmektedir<sup>(2)</sup>. Androjenik steroidler prostat kanseri için büyüme faktörü olduğundan, kastrasyona devam edilmemesi serum testosteron düzeyini arttırabilir ve tümörde progresyona neden olabilir.

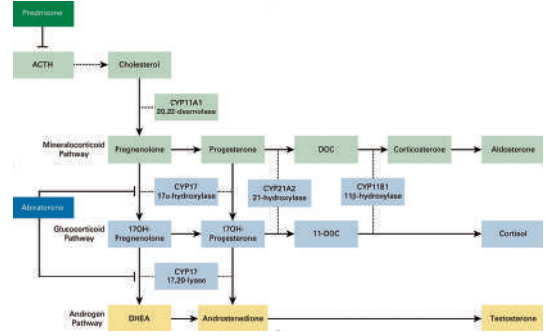
Prostat kanserinin moleküler karakteristik özellikleri gün geçtikçe daha da anlaşılmaktadır ve tedavi seçenekleri hızla artmaktadır. Ancak hızla artan çeşitli tedavi seçenekleri arasında hangisinin öncelikli kullanımının daha avantajlı olduğu ile ilgili randomize klinik çalışmalar olmadığı için bu alanda birçok farklı kılavuz oluşmuştur. Ayrıca, %10-15 hastada hastalık nöroendokrin diferansiasyona uğrayarak agresif bir şekilde seyredebilmektedir. Özellikle yaygın hastalık veya iç organ metastazı olup beklenenden düşük PSA düzeyine sahip olan hastalarda nöroendokrin diferansiasyon ayırıcı tanıda düşünülmeli ve yeni metastatik odaktan biyopsi alınarak tanıya gidilmelidir.

Günümüzde mKDPK tedavisinde; ikincil hormonal ajanlardan enzalutamid veya abirateron, konvansiyonel kemoterapötiklerden dosetaksel ve kabazitaksel, immunoterapiler, radyum 223 ve BRCA1 ve BRCA2 gibi genlerde mutasyonu olanlarda ise PARP inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

#### Abirateron ve Enzalutamid

Androjenlerin prostat kanserinin büyümesini uyarımadaki rolü anlaşıldıkça abirateron ve enzalutamid gibi yeni nesil hormonal ajanlar geliştirilmiştir.

Abirateron asetat, oral 17 alfa hidroksilaz ve 17, 20 liyaz inhibitörüdür. Androjen ve glukokortikoid sentezlenmesinde rol oynayan bu enzimleri inhibe ederek androjen ve kortizol yapımını azaltır ve bunu ek olarak ACTH'a bağlı artmış mineralokortikoid sentezine sebep olarak hipertansiyon, ödem ve hipokalemiye yol açabilir. Bu durumu önlemek için düşük doz prednizon tedaviye eklenmektedir. Bu nedenle abirateron kullanımı sırasında hipertansiyona ve alta yatan kardiyovasküler hastalığı olanlarda kardiyak semptomlara dikkat edilmelidir. Kastrasyona dirençli hastalıkta prednizon 5 mg, günde iki kez olarak birlikte kullanımı gerekmektedir. İki randomize faz 3 çalışmada abirateron ve prednizonun daha önce dosetaksel kullanmış<sup>(3)</sup> ve daha önce kemoterapi almamış<sup>(4)</sup> hastalarda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. (Şekil 1)



Şekil 1: Abirateron kullanımındaki biyokimyasal yolak; abirateronla beraber prednizon verilmesi kompensatuar ACTH artışı ve buna bağlı oluşacak mineralokortikoid üretimini baskılamaktadır.

(Şekil 1 ASCO Sep 2022 Digital edisyonundan alınmıştır.)

Enzalutamid ise oral kullanılan ve AR sinyalizasyonunun çeşitli basamaklarına etki eden bir ajandır. İki randomize faz 3 çalışmada hem dosetaksel almış<sup>(5)</sup> hem de daha önce kemoterapi almamış<sup>(6)</sup> mKDPK'de yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Enzalutamid ile %1-2 oranında epileptik nöbet görülmekle birlikte, bilinen epilepsi hastalığı olması kullanım için kontrendikasyon oluşturmamaktadır<sup>(7)</sup>. Yine enzalutamid ile düşmelerin ve kırık riskinde artışın olduğu gösterilmiştir<sup>(8)</sup>. Enzalutamid güçlü bir sitokrom CYP3A4 enzim indukleiyicisi olduğundan bu yolla metabolize edilen ilaçlarla etkileşim göstermektedir<sup>(9)</sup>.

Tablo: 1 mKDPK'de Abirateron ve Enzalutamid ile Yürütülen Faz 3 Randomize Çalışmalar

Çalışma	Katılme Sayısı	Katılımcılar	Dizayn	Sonuç
COU-AA-301 (3)	1195	mKDPK dosetaksel sonrası	Abirateron ve plasebo	Abirateronla sağ kalımda artış (15,8 ay ve 11,2 ay)
AFFIRM (5)	1199	mKDPK dosetaksel sonrası	Enzalutamid ve plasebo	Enzalutamid ile sağ kalımda artış (18,4 ay ve 13,6 ay)
COU-AA-302 (4)	1088	mKDPK dosetaksel öncesi	Abirateron ve plasebo	Abirateronla sağ kalımda artış (34,7 ay ve 30,3 ay)
PREVAİL (6)	1717	mKDPK dosetaksel öncesi	Enzalutamid ve plasebo	Enzalutamid ile sağ kalım artışı (35,3 ay ve 31,3 ay)

#### Kemoterapi

2004 yılında TAX 327 faz 3 çalışması ile dosetaksel (75 mg/m<sup>2</sup>) 21 günde bir ile kombine prednizon tedavisinin (5 mg günde iki kez) mitoksantron ile prednizon göre yaşam süresini (ortalama sağkalım OS >18

ay) anlamlı olarak uzattığı saptanmıştır<sup>(10)</sup>. Bu çalışma sonucu ile mKDPK tedavisinde kemoterapi ajanı olarak ilk defa dosetaksel standart uygulamaya girmiştir. Kabazitaksel tedavide onaylı diğer bir kemoterapötik ajan olup, TROPIC çalışmasında dosetaksel altında progrese olmuş hastalarda mitoksantron ile karşılaştırılmış ve kabazitaksel (25 mg/m<sup>2</sup>) ile yaşam süresinde uzama sağlanmıştır<sup>(11)</sup>. Grade 3 ve 4'e varan nötropenik ateş kabazitaksel ile görülen en ciddi yan etki olup, G-CSF ile rutin primer profilaksi önerilmektedir. Kabazitaksel ile 20 mg/m<sup>2</sup> dozunda yapılan çalışmada ise etkiye azalma görülmemekle birlikte, daha az toksik olduğu bildirilmiştir<sup>(12)</sup>.

mKDPK'de birinci basamakta ise dosetaksel ve kabazitaksel FIRSTANA çalışmasında karşılaştırılmıştır. Çalışma 3 kollu olup bir kolda dosetaksel (75 mg/m<sup>2</sup>), bir kolda kabazitaksel (25 mg/m<sup>2</sup>) diğer kolda ise kabazitaksel (20 mg/m<sup>2</sup>) 21 günde bir uygulanmak üzere dizayn edilmiştir. Her üç kolda da oral prednizon tedaviye eklenmiştir. Genel yaşam süreleri ve progresyonsuz sağ kalım da tüm gruplarda benzer bulunmuştur<sup>(13)</sup>.

CARD çalışmasında ise daha önce dosetaksel ve ikincil hormonal ajanlardan biri altında (abirateron veya enzalutamid), ilk 12 ayda progrese olmuş hastalarda 3.basamak tedavide diğer ikincil hormonal ajanla kabazitaksel kıyaslanmış ve kabazitaksel ile ortalama yaşam süresi daha uzun saptanmıştır<sup>(14)</sup>.

Hangi tedavinin öncelikli seçileceği hastanın performansına, hastalığın yaygınlığına ve hastanın daha önce hangi tedavileri aldığına göre değişmektedir. Daha önce kemoterapi almamış hasta grubunda dosetaksel, kabazitaksele göre ön plana çıkmaktadır. Ancak daha önce kastrasyona duyarlı dönemde dosetaksel almış hastalarda ise kemoterapi ihtiyacı olduğunda kabazitakseli kullanan klinisyenler olduğu gibi, dosetakseli tekrar kullanımı da söz konusu olabilmektedir.

Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren, küçük hücreli karsinom komponenti de olan mKDPK tedavisinde ise platin içeren kombine rejimler sisplatin veya karboplatin ile etoposid kullanılmaktadır. Bu tümörlerin tedavisinde de tümör içi heterojenite olabileceğinden ABT'ye devam edilmelidir.

### İmmunoterapi

Sipuleucel-T, mKDPK tedavisinde FDA onaylı ilk immunoterapidir. Sipuleucel-T, lökoferez ile elde edilen otolog mononükleer hücrelerin PSA hedeflenmesiyle yapılan terapötik kanser aşısıdır. Faz 3 IMPACT çalışmasında Sipuleucel-T ile plaseboya göre ölümde %22 azalma görülmüştür, ancak progresyona kadar geçen süre için herhangi bir katkı saptanmamıştır<sup>(15)</sup>.

Çalışmadaki hastalar yavaş seyirde hastalar olup semptomatik hastalarda etkisine dair bir veri yoktur ve dolayısıyla kullanımı yavaş seyirli hastalıkla sınırlı kalmıştır.

Diğer genitoüriner tümörlerle kıyaslandığında prostat kanserinde immun kontrol noktası inhibitörlerinin (İKİ) daha az etkili olduğu görülmektedir<sup>(16)</sup>. Prostat kanserinde çok az oranda bir hasta grubunda MSI (microsatellite instabilite) yüksek/MMR (mismatch repair) eksikliği görülmektedir. Bu tür hasta grubunda tümör tipinden bağımsız olarak FDA, PD-1 inhibitörü olan pembrolizumabın kullanımına onay vermiştir<sup>(17)</sup>. 2020 yılında FDA metastatik ve alternatif tedavi şansı olmayan, tümör mutasyon yükü (TMY) yüksek (TMY ≥ 10 mutasyon/megabase) olan tümörlerde de pembrolizumaba kullanım onayı vermiştir<sup>(18)</sup>. Bu kullanım onayları doğrultusunda mKDPK'de MSI yüksek hasta grubunda ve TMY yüksek, alternatif tedavi şansı olmayan hastalarda pembrolizumab kullanılabilir<sup>(19)</sup>.

### Poli-ADP-Riboz Polimeraz (PARP) İnhibitörleri

Homolog rekombinasyon onarım eksikliği (HRR) olan kanserlerde, PARP inhibitörleri, DNA çift sarmal kırıklarının onarımında kusur olan tümör hücrelerini selektif olarak hedefler. PARP inhibitörleri, özellikle BRCA mutasyonu pozitif veya diğer homolog rekombinasyon tamir yolağında (örnek BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2) eksiklik olan kanserlerde etkilidir<sup>(20)</sup>. Somatik veya germline BRCA1, BRCA2 veya diğer HRR mutasyonu olan hastalarda PARP inhibitörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. PARP inhibitörleri oral olarak kullanılan tedavilerdir. mKDPK'de hem olaparib hem de rucaparib 2020 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Olaparib'in onaylandığı Faz 3 PROFOUND çalışmasında 15 HRR mutasyonundan birine sahip, abirateron ve/veya enzalutamid altında progrese olan hastalarda olaparib ve diğer seçenek ikincil hormonal ajan kıyaslanmış ve olaparibin bu popülasyonda hem radyolojik progresyonsuz sağ kalımı ve sağ kalımı arttırdığı saptanmıştır<sup>(21)</sup>. Yine TRITON2 çalışması ile daha önce taksan bazlı kemoterapi ve ikincil hormonal ajan almış BRCA mutasyonu olan mKDPK'de rucaparib ile %44 oranında yanıt verdiği görülmüş ve rucaparib bu endikasyonla kullanım onayı almıştır<sup>(22)</sup>. 2022 yılında verileri açıklanan faz 3 PROpel çalışmasında ise daha önce tedavi almamış mKDPK hastalarda HRR statüsünden bağımsız olarak abirateron +olaparib ile abirateron+plasebo karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası radyolojik progresyonsuz sağ kalım olan bu çalışmada medyan PFS abirateron+olaparib kolunda 24,8 ay iken, abira-

teron+plasebo kolunda 16,6 ay ( $p<0.001$ ) olarak saptanmıştır<sup>(23)</sup>.

DNA onarım bozukluğunun görüldüğü mKDPK'de platin ajanlarının da etkin olduğu bilinmektedir<sup>(24, 25)</sup>. Çünkü bu tümörler platin ajanların oluşturduğu DNA kırıklarını onaramamakta ve bu da yanıtı arttırabilmektedir. Hem PARP inhibitörlerine yanıtı hem de platin ajanlarına yanıtı öngörmede kullanılabilecek ek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

### PSMA- Hedefli Tedavi

PSMA prostat kanserinde hem görüntüleme hem de tedavide kullanılmaktadır. Lutesyum-177 PSMA (LuPSMA) PSMA eksprese eden hem tümör hücresine hem de çevre tümör dokusuna, radyasyon yayarak etki eden bir radyoligandır. Randomize bir faz 2 çalışmada PSMA PET'te tutulumu olan daha önce androjen reseptörünü hedefleyen tedavi almış olan 200 hastada, lutesyum (6 haftada bir 6 siklusa kadar) ile kabazitaksel (20 mg/m<sup>2</sup> 3 haftada bir 10 siklusa kadar) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan PSA'nın %50'den fazla düşüşü lutesyum kolunda %66, kabazitaksel kolunda %37 oranında ulaşılmış ve de grade 3-4 yan etki oranında bir artış saptanmamıştır. Çalışmanın yaşam süresi datası henüz açıklanmamıştır<sup>(26)</sup>.

Faz 3 bir çalışma olan VISION çalışmasında ise daha öncesinde en az bir tane taksan bazlı tedavi almış, bir tane de ikincil hormonal ajan almış ve progrese olmuş hastalarda lutesyum ve araştırmacı seçimi standart tedavi kıyaslanmıştır. Lutesyum tedavisi intravenöz olarak 6 haftada bir 4-6 siklus verilmiş ve LuPSMA'nın standart kola göre hem radyolojik progresyonsuz sağ kalımı hem de genel sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir<sup>(27)</sup>. Ortalama takip süresi 20,9 ay olup lutesyum ve standart tedavi için radyolojik PFS sırasıyla 8,4 ay ve 3,4 ay; medyan OS lutesyum için 15,3 ay iken, diğer kolda 11,3 (HR 0,62) olarak saptanmıştır. Grade 3 veya 4 yan etki lutesyum grubunda daha sık görülmekle beraber tedavi genel olarak iyi tolere edilmiştir. Lutesyum

tedavisinde en sık görülen yan etki kemik iliği baskılanması ve ağız kuruluğu olmuştur. Bu çalışmanın sonucu ile lutesyum tedavisi FDA tarafından onaylanmıştır.

### mKDPK'de Kemik Metastazına Yönelik Tedaviler

Prostat kanserli hastaların çoğunda kemik metastazi hastalığın bir döneminde karşımıza çıkmaktadır. Kemik metastazları asemptomatik olabildiği gibi, acil radyoterapi veya operasyon gerektiren patolojik kırık veya spinal kord basısı olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Tüm bu olaylar iskelet sistemi ile ilişkili olaylar (İSİO) olarak tanımlanmaktadır.

Radyum 223 kemik metastazi olan, iç organ metastazi olmayan hastaların tedavisinde onaylı radyonüklid bir ajandır. ALSYMPCA çalışmasında semptomatik kemik metastazi olan hastalarda Ra-223 tedavisi iyi tolere edilmiş olup hem yaşam süresini arttırdığı hem de İSİ-O'yu azalttığı gösterilmiştir<sup>(28)</sup>. Etkisi sadece kemik üzerinde olduğu için sadece kemik metastazi olan hastalarda kullanım onayı almıştır. ERA223 çalışmasında ise Ra-223 ile abirateronun birlikte kullanımının etkisi araştırılmış ancak abirateron ile kombinasyonunda kırık riskinde artış saptandığı için FDA abirateron, prednizon ve Ra-223 birlikte kullanımından kaçınılmasını önermiştir<sup>(29)</sup>.

Bisfosfonatlar ve anti-RANKL monoklonal antikor olan denosumab, mKDPK'de kemik metastazi varlığında kullanılan ajanlardır. Hipokalsemi, çene nekrozu ve böbrek yetmezliği bisfosfonatların potansiyel yan etkilerindedir. Faz 3 bir çalışmada denosumabın İSİ-O'ları azaltmada zolendronik asitten daha iyi olduğu gösterilmiştir<sup>(30)</sup>. Hipokalsemi, denosumab ile daha sık görülürken, çene osteonekrozu her iki grupta da nadiren görülmüştür. Denosumab renal yetmezliği olanlarda bisfosfonatlar göre daha güvenli kullanabilmektedir. Denosumab bu endikasyonla aylık 120 mg subkutan olarak kullanılmaktadır. Her iki ajanın da kalsiyum ile beraber kullanılması önerilmektedir.

### KAYNAKLAR

- (1) Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:1148-1159.
- (2) Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, Nordquist L, Taplin ME, Winquist E, Singer EA. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 10; 35 (17): 1952-1964.
- (3) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995.
- (4) Ryan CJ, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of

- abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2012; 30S: ASCO #LBA4518.*
- (5) Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187.
- (6) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424.
- (7) Slovin S, Clark W, Carles J, et al. Seizure Rates in Enzalutamide-Treated Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Risk of Seizure: The UPWARD Study. *JAMA Oncol* 2018; 4: 702.
- (8) Myint ZW, Momo HD, Otto DE, Yan D, Wang P, Kolesar JM. Evaluation of Fall and Fracture Risk Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen Receptor Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2; 3 (11): e2025826.
- (9) Gibbons JA, de Vries M, Krauwinkel W, Ohtsu Y, Noukens J, van der Walt JS, Mol R, Mordenti J, Ouatas T. Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Oct; 54 (10): 1057-69.
- (10) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7; 351 (15): 1502-12.
- (11) de Bono JS, Oudard S, Özgüroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147-54.
- (12) Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3198.
- (13) Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, 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: 3189.
- (14) de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2506.
- (15) Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29; 363 (5): 411-22.
- (16) Madan RA, Gulley JL. Finding an Immunologic Beachhead in the Prostate Cancer Microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 219.
- (17) Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Lubber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28; 357 (6349): 409-413.
- (18) Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.; 2021. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125514s117, s118lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s117, s118lbl.pdf). Accessed October 7, 2021.
- (19) Zhao SG, Lehrer J, Chang SL, Das R, Erho N, Liu Y, Sjöström M, Den RB, Freedland SJ, Klein EA, Karnes RJ, Schaeffer EM, Xu M, Speers C, Nguyen PL, Ross AE, Chan JM, Cooperberg MR, Carroll PR, Davicioni E, Fong L, Spratt DE, Feng FY. The Immune Landscape of Prostate Cancer and Nomination of PD-L2 as a Potential Therapeutic Target. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Mar 1; 111 (3): 301-310.
- (20) Ersoy U, Korkmaz T. PARP inhibitörleri (Olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib) yan etkileri ve ilaç etkileşimleri. Aliustaoğlu M, editör.

*Hedefe Yönelik Ajanların İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.61-5.*

- (21) Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Roubaud G, Özgüroğlu M, Kang J, Burgents J, Gresty C, Corcoran C, Adelman CA, de Bono J; PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10; 383 (24): 2345-2357.
- (22) Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, Sautois B, Vogelzang NJ, Bambury RM, Voog E, Zhang J, Piulats JM, Ryan CJ, Merseburger AS, Daugaard G, Heidenreich A, Fizazi K, Higano CS, Krieger LE, Sternberg CN, Watkins SP, Despaigne D, Simmons AD, Loehr A, Dowson M, Golsorkhi T, Chowdhury S; TRITON2 investigators. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 10; 38 (32): 3763-3772.
- (23) Noel W, Clarke, Andrew J, Armstrong, Antoine Thiery-Vuillemin, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *Journal of Clinical Oncology* 40, no.6\_ suppl (February 20, 2022) 11-11.
- (24) Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 992-995.
- (25) Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, Cronin AM, Csabai I, Ledet E, Sartor AO, Rainville I, O'Connor EP, Herbert ZT, Szállási Z, Oh WK, Kantoff PW, Garber JE, Schrag D, Kibel AS, Freedman ML. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer.* 2017 Sep 15; 123 (18): 3532-3539.
- (26) Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Irvani A, Joshua AM, Goh JC, Pattison DA, Tan TH, Kirkwood ID, Ng S, Francis RJ, Gedye C, Rutherford NK, Weickhardt A, Scott AM, Lee ST, Kwan EM, Azad AA, Ramdave S, Redfern AD, Macdonald W, Guminski A, Hsiao E, Chua W, Lin P, Zhang AY, McJannett MM, Stockler MR, Violet JA, Williams SG, Martin AJ, Davis ID; TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021 Feb 27; 397 (10276): 797-804.
- (27) Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16; 385 (12): 1091-1103.
- (28) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18; 369 (3): 213-23.
- (29) Jiménez-Romero ME, Canelón-Castillo EY, Díez-Farto S, Santotoribio JD. Radium 223 combined with new hormone therapies for the treatment of castrate-resistant metastatic prostate cancer: scientific evidence and sharing of our experience. *Transl Androl Urol.* 2019 Oct; 8 (5): 567-573.
- (30) Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5; 377 (9768): 813-22.



# KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ NÜKLEER TIP AÇISINDAN YAKLAŞIM

Dr. Ali Kibar, Dr. Levent Kabasakal

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

## **Özet:**

*Prostat kanseri erkekler arasında yaygın bir kanser türü olup milyonlarca kişiyi etkilemektedir. Tarama programları ile erken tanı şansı olsa da birçok metastatik hasta ile karşılaşmaktadır. Aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi gibi tedavi seçenekleri hastalığın evresine ve kliniğine göre tercih edilmektedir. Nükleer tıp ise radyonüklit ajanlar ve son yıllarda bunlarla yapılan klinik çalışmalar neticesinde prostat kanserinde çığır açıcı bir rol üstlenmiştir. Bu yazıda güncel nükleer tıp tedavileri ele alınacaktır.*

## **Abstract:**

*Prostate cancer is a common type of cancer among men and affects millions of people. Although there is a chance for early diagnosis with screening programs, many metastatic patients are encountered. Treatment options such as active surveillance, radical prostatectomy, radiotherapy, hormone therapy, and chemotherapy are preferred according to the stage and clinic of the disease. Nuclear medicine, on the other hand, has taken on a breakthrough role in prostate cancer as a result of radionuclide agents and clinical studies with them in recent years. In this article, current nuclear medicine treatments will be discussed.*

## **Giriş**

Prostat kanseri Dünya’da en sık görülen 4. kanser türü olup Amerika Birleşik Devletleri’nde erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık 2. kansere bağlı ölüm sebebidir<sup>(1, 2)</sup>. Her 8 erkekte 1’inin hayatı boyunca prostat kanserine yakalanacağı, her 41 erkekte 1’inin ise prostat kanseri sebebiyle hayatını kaybedeceği öngörülmektedir<sup>(2)</sup>. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü’ne göre prostata lokalize ve bölgesel lenf nodlarına yayılmış hastalık durumunda 5 yıllık sağ kalım %100’e yakın beklenirken uzak metastazı olan hastalarda bu oran %32’dir<sup>(3)</sup>. Tarama programlarının mortaliteyi azaltıp azaltmadığı ile ilgili farklı sonuçlar bildiren yayınlar olmakla birlikte<sup>(4, 5)</sup> ülkemizde prostat kanseri taraması amacıyla erkeklerin 50 yaşından itibaren (birinci derece akrabasında prostat kanseri olanlarda 40 yaşından itibaren)

üroloji muayenesi olması ve kanda prostat spesifik antijen (PSA) baktırması önerilmektedir<sup>(6)</sup>.

Prostat kanseri tanısı alan hastalarda hastalığın evresine göre tedavi seçenekleri değişmektedir. Aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi, hormon tedavisi, kemoterapi gibi seçenekler hastanın klinik durumuna göre değerlendirilip kişiye özel şekilde tedavi planı yapılmaktadır. Nükleer tıpta ise son 10 yılda ortaya çıkan gelişmeler prostat kanserinde gerek hastalığın tanısında gerekse tedavisinde devrimsel sonuçlar yaratmıştır. Özellikle kemik metastazı olan hastalarda bir alfa tedavi ajanı olan Radyum-223 (Ra-223) hem ağrı palyasyonunu sağlamış hem de hastanın yaşam süresini uzatmıştır. Prostat spesifik membran antijen (PSMA) ile geliştirilen radyofarmasötiklerle yapılan tedaviler özellikle metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (mKDPK) her geçen gün önem kazanmaktadır.

Bu yazıda güncel radyonüklit tedavi ajanlarının prostat kanserindeki rolüne değinilecektir.

### Radyum 223 (Ra-223)

Ra-223 (Alpharadin), metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mKDPK) ve semptomatik kemik metastazı olan hastalarda kullanılan, kemiğe spesifik bir radyonüklittir. Radyum'un aktif bir izotopudur. Artmış kemik yapımı olan metastatik alanlara bağlanarak yüksek enerjili alfa ışınması yapmak suretiyle DNA çift sarmal kırığı oluşturur<sup>(7,8)</sup>. Kalsiyuma benzerlik göstererek osteoblastik veya sklerotik metastazlarda yeni oluşan kemik stromaya bağlanır<sup>(9,10)</sup>. Alfa yayıcı olması sebebiyle yüksek bir lineer enerji transferi (LET) olan Ra-223 bu sayede DNA'da çift sarmal kırıklarına yol açar ve hücre içi apoptozu başlatır. Alfa partiküllerinin doku içinde çok kısa bir mesafe katedebilmeleri (<100µm) sebebiyle başta kemik iliği olmak üzere diğer organlara zarar verme potansiyeli zayıftır<sup>(8)</sup>. Diğer bir avantajı da alfa partikülünün yüksek enerjisi sayesinde çok az oksijen gereksinimi duymasındır. Dezavantajı ise çapraz ateş etkisinin beta partikülüne göre daha az olmasıdır. Tedavi sonrasında Ra-223 yaklaşık %25 oranında kemikler tarafından tutulur ve büyük oranda gastrointestinal sistem tarafından atılır<sup>(11)</sup>. Ra-223, 2013 yılında mKDPK ve kemik metastazlı hastalarda kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. Bu onayı almasına dayanak oluşturan ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) çalışması prospektif, randomize, uluslararası, çift kör, plasebo grubu ile karşılaştırmalı bir faz III çalışmasıdır. Bu çalışmaya daha önce dosetaksel alan, almaya uygun olmayan veya dosetakseli reddeden; en az 2 kemik metastazı olan; visceral organ metastazı olmayan; semptomatik mKDPK olan 921 hasta dahil edilmiş olup 614 hastaya Ra-223 diklorid, 307 hastaya ise plasebo olarak NaCl verilmiştir. Tüm hastalara ayrıca diğer en iyi bakım tedavi protokollerine de devam etmiştir. Ra-223 alan hastalara 4 hafta arayla 50 kBq/kg olacak şekilde 6 enjeksiyon uygulanmıştır. Çalışmanın ana sonlanım noktası genel sağkalım olarak belirlenmiş olup ikincil sonlanım noktaları ise ilk semptomatik iskelet olayı gelişimi ve çeşitli biyokimyasal değişiklikler (ALP, PSA değişimleri) olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre Ra-223 ile tedavi edilen hastaların genel sağkalımının plasebo grubu ile karşılaştırıldığında uzadığı gösterilmiştir (14,9 aya karşı 11,3 ay, HR: 0,7, %95 GA). Ra-223 grubunun ölüm riskinde plasebo grubuna göre %30'luk bir azalma olduğu gösterilmiştir (0,58'e karşı 0,83, HR: 0,7, %95 GA). İlk semptomatik iskelet olayının yaşanma süresinin de Ra-223 grubunda daha uzun olduğu ortaya konulmuştur (15,6 aya karşı 9,8 ay, HR:

0,66, %95 GA). Ra-223 grubunda en sık görülen yan etkiler anemi, trombositopeni, bulantı, ishal olmuştur. İki grup arasında 3. ve 4. derece komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ra-223'ün plasebo grubuna göre yaşam kalitesinde anlamlı bir artış sağladığı gözlenmiştir. Ancak aynı çalışmada 6'dan az kemik metastazı olan hastalarda bu bulgular çok belirgin değildir. ALSYMPCA çalışmasının limitasyonları olarak visceral metastazı olan hastaların dahil edilmemesi ve enzalutamid gibi yeni anti-hormonal tedavilerin kullanılmamış olması sayılabilir. Yapılan başka bir alt grup analizinde ise dosetaksel kullanımından bağımsız şekilde Ra-223'ün sağkalımı uzattığı gösterilmiştir<sup>(12)</sup>. Saad ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer faz IIIb çalışmada hastalar Ra-223 tedavisi ile abirateron, enzalutamid gibi tedavi ajanları da almıştır ve Ra-223 ile anti-androjen tedavisi alan grupta sağkalım süresi almayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (16 aya karşı 13 ay)<sup>(13)</sup>. Ancak, NCCN 04.2022 kılavuzunda visceral organ metastazı olmayan mKDPK hastalarında semptomatik kemik metastazları gelişmesi durumunda denosumab veya zoledronik asit ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Ra-223'ün androjen deprivasyon tedavisi (LHRH) dışında dosetaksel veya başka bir sistemik tedavi ile kullanılmaması gerektiği, abirateronla birlikte kullanılması durumunda kırık riskinin arttığı, kemoterapötikler ile birlikte kullanılması durumunda miyelosüpresyon riskini artırdığı da yine aynı kılavuzda belirtilmiştir<sup>(14)</sup>. Avrupa Medikal Onkoloji Derneği kılavuzunda da mKDPK hastalarında kemik metastazı olması durumunda Ra-223'ün kullanılabilceği belirtilmiştir<sup>(15)</sup>. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ise Ra-223'ün kemik metastazı olan ancak visceral metastazı olmayan mKDPK hastalarında, en az iki farklı sistemik terapi altında (LHRH analogları dışında) progresyon saptanması durumunda monoterapi veya LHRH analogları ile birlikte kombine olarak kullanılabilceğini öngörmektedir<sup>(16)</sup>. Avrupa Üroloji Derneğinin Avrupa Nükleer Tıp Derneğinin de dahil olduğu 5 dernekle birlikte hazırladığı kılavuzunda ise Ra-223'ün mKDPK hastalarında yine benzer şekilde kullanımı uygun görülmüştür<sup>(17)</sup>.

### Uygulama Şekli

Ra-223 10 ml'lik vial içerisinde 6 ml'lik solüsyon olarak gelmektedir. Uygulamada 4 haftalık aralıklarla toplam 6 enjeksiyon olacak şekilde hastalara enjeksiyon yapılması önerilmektedir. ALSYMPCA çalışmasında farklı olarak 55 kBq/kg dozda aktivite verilmektedir. İlk uygulama öncesinde mutlak nötrofil sayısı >1,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombosit sayısı >100 x 10<sup>9</sup>/l, hemoglobin >10,0 g/dl olmalıdır; tekrarlayan uygulamalar öncesinde ise mutlak nötrofil sayısı >1,0 x 10<sup>9</sup>/l, trombosit sayısı >50



x 109/l olmalıdır<sup>(16)</sup>. Bir teranostik uygulama yöntemi olarak hastalara tedavi öncesinde mutlaka kemik sintigrafisi çekilmelidir. Temel olarak alfa yayıcı bir ajan olduğu için dışarıya önemli bir radyoaktif ışıması olmaması sebebiyle hastalar ayaktan tedavi görüp evlerine gönderilebilirler. Rutin takiplerde laboratuvar tetkikleri ve bilgisayarlı tomografi ve/veya kemik sintigrafisi kullanılabilir. Ancak Ga-68 PSMA PET/BT'nin kullanıma girmesinden sonra Ra-223 uygulamasında çeşitli soru işaretleri ortaya çıkmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT ile daha fazla sayıdaki hastada lenf nodu ve viseral metastaz tespit edilebilmiştir. Ayrıca kemik sintigrafisinde saptanamayan inaktif metastatik lezyonlar sıklıkla görülebilir hale gelmiştir. İleride yapılacak çalışmalar ile bu konuların Ra-223 kullanılması için açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

### **Lutesyum-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni (Lu-177 PSMA)**

PSMA, bir tip 2 integral membran proteini olup özellikle prostat kanserli hücrelerde yüksek düzeyde ifade edilmektedir<sup>(18,19)</sup>. Fizyolojik olarak prostat sekretuar asiner epitel hücresinde, böbrekte, sinir sisteminde astrositlerde ve schwann hücrelerinde, ince bağırsakta bulunduğu gösterilmiştir<sup>(20)</sup>. Prostat adenokarsinomunda, benign prostata göre 100-1000 kat daha fazla PSMA ifadesi gözlenmektedir<sup>(21)</sup>. Bu özelliği sayesinde prostat kanseri görüntülemesinde ve tedavisinde önemli bir rol üstlenmektedir. Prostat kanseri dışında böbrek, mesane, meme, tiroid kanserlerinde, glioblastomada, hepatosellüler kanserde neovasküler endotelial hücrelerde de PSMA ifadesi izlenmiştir<sup>(22, 23)</sup>. Prostat kanserlerinde tümör grade'i arttıkça PSMA ifadesi de artmaktadır<sup>(24)</sup>. PSMA ifadesi yüksek olan mKDPK hastalarında prognoz daha kötü olmaktadır<sup>(28, 29)</sup>. PSMA'nın değişik formları olup, PSMA-11 görüntüleme amaçlı kullanılırken, PSMA-617 daha çok tedavi amaçlı, PSMA I&T ise hem tedavi, hem görüntüleme amaçlı kullanılmaktadır<sup>(25, 26)</sup>.

Lu-177 beta ( $\beta$ ) ve gama ( $\gamma$ ) ışını yayan, yarı ömrü 6,65 gün olan bir radyonüklittir. Dokuda penetrasyon derinliği ortalama 0,23 mm (maksimum 1,7 mm) olup gama enerjileri (113 keV (%6) ve 208 keV (%11)) sayesinde tedavi sonrası görüntüleme yapılabilirlerdir<sup>(26, 27)</sup>. Lu-177 PSMA tedavisi FDA tarafından Mart 2022'de mKDPK hastalarında kullanılmak üzere onaylanmıştır. FDA'nın bu kararı almasında rol oynayan ise uluslararası, faz 3 bir çalışma olan VISION çalışmasının sonuçlarının açıklanmasıdır. VISION çalışmasında mKDPK tanısı olan, daha önce en az bir androjen reseptör yolağı inhibitörü ile ve bir ya da daha fazla taksan bazlı tedavi görmüş olan hastalara Ga-68 PSMA PET

görüntülemesi yapılmış ve PSMA pozitif (karaciğerden daha yüksek düzeyde tutulum saptanan) lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 2:1 oranında randomize edilerek altı haftada bir 7,4 GBq Lu-177 PSMA ile birlikte standart bakım tedavisi veya sadece standart bakım tedavisi almıştır. Standart bakım tedavisi içerisinde sitotoksik kemoterapi ajanları, Ra-223, immünoterapi ve araştırma amaçlı kullanılan diğer ilaçlar dahil edilmemiştir. Araştırmanın primer sonlanım noktaları olarak genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım belirlenmiştir. Progresyonsuz sağ kalımın (8,7 aya karşın 3,4 ay, HR: 0,40, %99,2 GA) ve genel sağ kalımın (15,3 aya karşın 11,3 ay, HR: 0,62, %95 GA) Lu-177 PSMA alan hastalarda anlamlı olarak uzadığı gösterilmiştir. Yan etki olarak 3. derece ve üstü yan etki görülme oranı Lu-177 PSMA alan hastalarda, almayanlara göre daha yüksek (%52,7'ye karşın %38) bulunsa da hastaların hayat kalitesi kötü etkilenmemiştir. Çalışmanın sekonder sonlanım noktaları ise objektif yanıt ve hastalık kontrolü (RECIST 1.1'e göre), ilk semptomatik kemik olayına kadar geçen süre, Lu-177 PSMA güvenlik profili, hayat kalitesi, ağrı, biyokimyasal parametreler (PSA yanıtı dahil olmak üzere) olarak belirlenmiştir. İlk semptomatik iskelet olayına kadar geçen süre Lu-177 PSMA grubunda 11,5 ay olarak saptanmış olup diğer grupta 6,8 ay olarak saptanmıştır. Yorgunluk, ağız kuruması ve bulantı Lu-177 PSMA grubunda en sık görülen yan etkiler olmuştur. Bu sonuçlar ışığında Lu-177 PSMA tedavisi FDA tarafından mKDPK hastalarında onaylanmıştır. Bir faz 2 çalışması olan TheraP çalışmasında ise daha önce ADT tedavisi alan mKDPK 200 hasta iki gruba ayrılmış olup Lu-177 PSMA kabazitaksel ile karşılaştırılmıştır. Lu-177 PSMA alan grubun kabazitaksel grubuna göre daha yüksek oranda PSA cevabı verdiği görülmüştür<sup>(30)</sup>. Lu-177 PSMA tedavisi alan hastalardan, kemik metastazlarının sayısının fazla olanların ve karaciğer metastazı olanların genel sağ kalımının daha az olduğu da gösterilmiştir<sup>(31)</sup>. Lu-177 PSMA'nın prostat kanseri tedavisinin daha erken safhalarında kullanılmasını araştıran klinik araştırmalar da devam etmektedir (ClinicalTrials.gov numaraları; NCT04689828, NCT04720157, NCT04430192, NCT05204927).

NCCN 4.2022 kılavuzunda PSMA pozitif lezyonu olan, daha önce androjen reseptör yolağı inhibitörü ve taksan bazlı kemoterapi alan mKDPK hastalarında Lu-177 PSMA tedavisi önerilmiştir<sup>(14)</sup>. Avrupa Üroloji Derneğinin, Avrupa Nükleer Tıp Derneğinin de dahil olduğu 5 dernekle birlikte hazırladığı kılavuzunda ise karaciğer aktivite tutulumundan daha yüksek bir PSMA aktivite tutulumu olan en az bir lezyonu olan ve daha

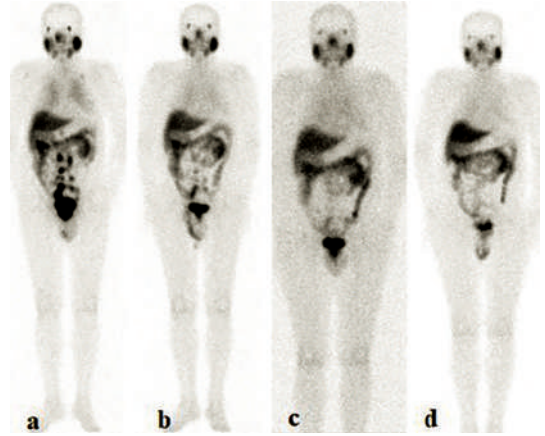
önce başka tedavi almış mKDPK hastalarında Lu-177 PSMA'nın kullanılabileceği belirtilmiştir<sup>(17)</sup>.

### Uygulama Şekli

Lu-177 PSMA 10-100 ml serum fizyolojik ile seyreltilerek iv enjeksiyon yoluyla hastaya verilir. Tedavi öncesi hastalara iv veya oral hidrasyon başlanmalıdır. Diüretik ve laksatifler bağlanmamış Lu-177 PSMA'nın vücuttan atılımını hızlandırmak için verilebilir. Tükürük bezlerine soğuk kompres yapılması tükürük bezlerine ait tutulumun azalmasını sağlayabilir. Profilaktik antiemetik verilebilir. Serebral, spinal veya ağırlı/obstrüktif ödem yapabilecek metastazı olan hastalarda tedavi öncesi bir gün ve sonrasındaki birkaç gün kortikosteroid verilebilir. Lu-177 PSMA için önerilen doz, 6-8 hafta aralıklarla 5,6-7,4 GBq (150-200 mCi) olup hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite olana kadar devam edilebilir. Yapılan dozimetri çalışmalarında kemik iliği toksisitesi için 1995 mCi'ye kadar verilebileceği hesaplanmıştır<sup>(32)</sup>. Böbrek yetmezliği durumunda aktivite miktarı 4-5 GBq'e azaltılabilir. 6 aydan az yaşam beklentisi olanlarda, GFR<30mL/dk ya da kreatinin >2 kat normal üst sınır olanlarda, karaciğer enzimleri >5 kat normal üst sınır olanlarda, total beyaz küre sayısı <2,5 x 10<sup>9</sup>/l veya trombosit <75 x 10<sup>9</sup>/l olanlarda tedavi kontraendikedir<sup>(26,33,34)</sup>. (Figür 1)'de tedavi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri, (figür 2)'de ise her tedavi siklus sonrası yapılan SPECT/BT çalışması sonucu alınan görüntüler bulunmaktadır.



**Figür 1:** 64 yaşında erkek hasta, gleason skoru 4+4, ilk Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde (A) prostat glandında (ok) ve abdominopelvik lenf nodlarında (ok) metastatik tutulumları mevcut. 4 kür Lu-177 PSMA (toplam 800 mCi) sonrası yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde (B) ise tama yakın regresyon saptanmıştır.



**Figür 2:** Aynı hastanın 1. (a), 2. (b), 3. (c), 4. (d) kür Lu-177 PSMA tedavileri sonrasında alınan SPECT/BT görüntülerinde Lu-177 PSMA tutulum alanları izlenmekte.

### Aktinyum-225 PSMA (Ac-225 PSMA)

Ac-225 pür bir alfa yayıcısıdır (Yarı ömrü: 9,9 gün, enerji: 5,8 meV). PSMA ile işaretlenerek prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ga68-PSMA PET görüntülemesinde PSMA ifadesi olan hastalarda tıpkı Lu-177 PSMA'ya benzer şekilde tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Feueracker ve arkadaşları daha önce abirateron ya da enzalutamid, taksan bazlı kemoterapi alan ve Lu-177 PSMA tedavisi sonrası progresyon gösteren hastalara Ac-225 PSMA tedavisi uygulanmış olup 17/26 hastada >%50 PSA düşüşü saptanmıştır. Anemi (%35), lökopeni (%27), trombositopeni (%19) görülmüştür, tüm hastalarda grade 1-2 kserostomi saptanmıştır<sup>(35)</sup>. 73 mKDPK hastasının dahil edildiği, diğer tedavi opsiyonlarının tükendiği bir çalışmada toplamda 210 siklus Ac-225 PSMA alan hastaların %70'inde >%50 PSA düşüşü saptanmıştır. %85 hastada kserostomi saptanmış olup, 27 hastada anemi saptanmıştır. Ac-225 PSMA tedavisi sonrası >%50 PSA düşüşü saptanan hastalarda çok değişkenli analiz sonucunda daha uzun genel sağ kalım saptanmıştır<sup>(36)</sup>. 14 mKDPK hastasının dahil edildiği, daha önce antiandrojen, kemoterapi, Lu-177 PSMA tedavisi almış hastalardan oluşan bir çalışmada ise toplam 31 siklus Ac-225 PSMA tedavisi uygulanmış olup 7/14 hastada >%50 PSA düşüşü saptanmıştır<sup>(37)</sup>. Kemoterapi-naive metastatik prostat kanseri tanı hastalara yönelik yapılan, 17 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise, 2 aylık aralarla 8, 7, 6 veya 4 MBq Ac-225 PSMA tedavisi uygulanan hastalarda 14/17 hastada >%90 PSA düşüşü izlenmiş olup, 7 hastada PSA düşüşü sonrası kanda PSA tespit edilemeyecek seviyelere kadar gerilemiştir. 15/17 hastada Ga-68 PSMA görüntülemesinde >%50 oranında lezyon tutulumunda azalma saptanmıştır. Grade 1-2 kserostomi

tüm hastalarda görülmekle birlikte tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeylerde olmamıştır<sup>(38)</sup>. Ac-225 PSMA tedavisinin Lu-177 PSMA tedavisi ile birlikte kombine olarak kullanıldığı çalışmalar da yapılmaktadır. Lu-177 PSMA tedavisine yetersiz cevap görülen 20 mKDPK hastasının dahil edildiği, 1 siklus Ac-225 PSMA (1,5-7,9 MBq)/Lu-177 PSMA (5-11,6 GBq) tandem tedavisinin uygulandığı bir çalışmada %65 hastada >%50 PSA yanıtı izlenmiş olup %65 hastada grade 1-2 kserostomi saptanmıştır<sup>(39)</sup>. Yayımlanan bir meta analizde ise 201 hastanın olduğu toplam 6 çalışma değerlendirilmiştir. Ac-225 PSMA tedavisi alan 201 hastanın %87'sinde PSA yanıtı saptanmış olup, %66,1'inde ise yanıt %50'nin üzerinde olmuştur. Genel sağ kalım 12,5 ay, progresyonsuz sağ kalım ise 9,1 ay olarak belirtilmiştir. En yaygın görülen yan etki %77,1 kserostomi olmuştur. %30,3 hastada anemi (%7,5 grade 3 ve üstü), %4,5 hastada grade 3 lökopeni, %5,5 hastada trombositopeni saptanmıştır. %3 hastada ise seviye 3 nefrotoksisite saptanmıştır<sup>(40)</sup>. Bu bilgiler ışığında değerlendiril-

diğinde özellikle Lu-177 PSMA tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda veya Lu-177 PSMA tedavisi almamış mKDPK hastalarında Lu-177 PSMA ile birlikte Ac-225 PSMA kullanımı da düşünülebilir. Lu-177 PSMA'ya göre enerjisinin çok daha yüksek olması sebebiyle Ac-225 tedavide üstünlük sağlayabilmekle birlikte güncel kılavuzlarda henüz kendine yer bulamamıştır. Umut verici bir tedavi yöntemi olmakla birlikte klinik çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

### Sonuç:

Nükleer tıp uygulaması olan teranostik uygulamalar özellikle prostat kanserinde devrimsel nitelikte sonuçlar elde etmiştir. Halen bununla ilgili çok yoğun çalışmalar devam etmektedir. Artık Ra-223 PSMA ve Lu-177 PSMA prostat kanserinde kabul görmüş, kılavuzlarda yer almış tedavi yöntemleridir. Ancak alfa tedaviler yüksek enerjileri ve daha yüksek oranda DNA çift sarmal kırığına yol açmaları sebebiyle büyük umut vadetmektedir. Alfa yayıcılarla yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

### KAYNAKLAR

- (1) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>).
- (2) <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>.
- (3) <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
- (4) Pinsky PF, Black A, Daugherty SE, et al. *Metastatic prostate cancer at diagnosis and through progression in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*. *Cancer*. 2019; 125 (17): 2965-2974. doi: 10.1002/cncr.32176.
- (5) Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. *A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*. *Eur Urol*. 2019;76(1):43-51. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
- (6) <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/prostat-kanseri.html>.
- (7) Henriksen G, Breistøl K, Bruland ØS, Fodstad Ø, Larsen RH. *Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223) Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model*. *Cancer Res*. 2002; 62 (11): 3120-3125.
- (8) Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. *High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities?* *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6250s-6257s.
- (9) Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. *Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease*. *Cancer Manag Res*. 2013; 5: 1-14. doi: 10.2147/CMAR.S25537.
- (10) Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland OS, Larsen RH. *Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice*. *J Nucl Med* 2003; 44: 252-259.
- (11) Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, et al. *First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases*. *Clin Cancer Res*. 2005; 11 (12): 4451-4459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.
- (12) Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. *Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and*

- symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol. 2014; 15 (12): 1397-1406. doi: 10.1016/S1470-2045 (14) 70474-7.*
- (13) Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol. 2016; 17 (9): 1306-1316. doi: 10.1016/S1470-2045 (16) 30173-5.*
- (14) NCCN Guidelines Version 4.2022 Prostate Cancer.
- (15) Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol. 2020; 31 (9): 1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.*
- (16) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_en.pdf).
- (17) Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol. 2021; 79 (2): 263-282. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.046.*
- (18) Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol. 2004; 6: 13-18.*
- (19) Wester HJ, Schottelius M. PSMA-Targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Semin Nucl Med. 2019; 49: 302-312. https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008.*
- (20) Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun. 2016; 37 (11): 1169-1179. doi: 10.1097/MNM.0000000000000566.*
- (21) 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. doi: 10.1200/EDBK\_239187.*
- (22) Uijen MJM, Derks YHW, Merks RIJ, et al. PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports. *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021; 48 (13): 4350-4368. doi: 10.1007/s00259-021-05433-w.*
- (23) Demirci E, Ocak M, Kabasakal L, et al. (68) Ga-PSMA PET/CT imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41 (7): 1461-1462. doi: 10.1007/s00259-014-2766-y.*
- (24) Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, Ravaioli S, Celli M, Scarpi E, et al. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis. *Scientific Reports. 2018; 8: page. https://doi.org/10.1038/s41598-018-22594-1.*
- (25) Jones W, Griffiths K, Barata PC, Paller CJ. PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. *Cancers (Basel). 2020; 12 (6): 1367. Published 2020 May 26. doi:10.3390/cancers12061367.*
- (26) Lu-177 PSMA Radyoligand Tedavisi Uygulama Kılavuzu, *Nucl Med Semin 2020; 6: 385-396 DOI: 10.4274/nts.galenos.2020.0031.*
- (27) Hosono, M., Ikebuchi, H., Nakamura, Y. et al. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). *Ann Nucl Med 32, 217-235 (2018). https://doi.org/10.1007/s12149-018-1230-7.*
- (28) Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *Eur Urol. 2019; 76 (4): 469-478. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.030.*
- (29) Vlachostergios PJ, Niaz MJ, Sun M, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake and Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol. 2021; 11: 630589. Published 2021 Feb 18. doi:10.3389/fonc.2021.630589.*
- (30) Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, 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 (10276): 797-804. doi:10.1016/S0140-6736 (21) 00237-3.*
- (31) Ahmadzadehfar H, Matern R, Baum RP, et al. The impact of the extent of the bone involvement on overall survival and toxicity in mCRPC patients receiving [177Lu]Lu-PSMA-617: a WARMTH

- multicentre study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(12):4067-4076. doi:10.1007/s00259-021-05383-3.*
- (32) Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al. Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Hastalarında Lu-177-PSMA-617 ile Prostat Spesifik Membran Antijen İnhibitor Tedavisi: Kararlılık, Biyodağılım ve Dozimetri. Mol Imaging Radionucl Ther. 2017; 26 (2): 62-68. doi:10.4274/mirt.08760.*
- (33) Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46 (12): 2536-2544. doi:10.1007/s00259-019-04485-3.*
- (34) <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/pluvicto.pdf>.
- (35) Feurecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol. 2021; 79 (3): 343-350. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.013.*
- (36) Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. Predictors of Overall and Disease-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 Radioligand Therapy. *J Nucl Med. 2020; 61 (1):62-69. doi:10.2967/jnumed.119.229229.*
- (37) Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Mittlmeier L, et al. First Clinical Results for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Therapy Using <sup>225</sup>Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. *J Nucl Med. 2021; 62 (5): 669-674. doi:10.2967/jnumed.120.251017.*
- (38) Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jun 26;:*]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 46 (1): 129-138. doi:10.1007/s00259-018-4167-0.*
- (39) Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617/<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020; 47 (3): 721-728. doi:10.1007/s00259-019-04612-0.*
- (40) Ma J, Li L, Liao T, Gong W, Zhang C. Efficacy and Safety of <sup>225</sup>Ac-PSMA-617-Targeted Alpha Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol. 2022; 12: 796657. Published 2022 Feb 3. doi:10.3389/fonc.2022.796657.*



# PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ

Dr. İclal Gürses

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı*

## Özet:

*Prostat kanserleri erkeklerde en sık görülen kanserdir. Aynı zamanda dünya genelinde 4. en sık görülen tümör olup, kansere bağlı ölümlerde 8. sıradadır. Bu makalede, üropatoloji pratiğinde önemli bir yeri olan bu tümörlerin gelişimi ve ilerlemesinin etiyojisi, patogenezi ve moleküler temelleri hakkındaki son gelişmelere genel bir bakış sunmayı amaçladık. Dünya genelinde en yaygın kullanımı olan Dünya Sağlık Örgütü'nün Üriner ve Erkek Genital Tümörleri güncel sınıflandırmasındaki (5.baskı, 2022) değişikliklerden ve en sık görülen tümörü olan adenokarsinomların histolojisi, derecelendirmesi ve evrelenmesinden bahsedilmiştir. Son olarak, makroskopik değerlendirme ve raporlama önerilerine yer verilmiştir.*

## Abstract:

*Prostate cancer is the most common cancer in men. It is also the 4th most common tumor worldwide and the 8th in cancer-related deaths. In this article, we aimed to provide an overview of the latest developments in the etiology, pathogenesis and molecular basis of the development and progression of these tumors, which have an important place in the practice of uropathology. The changes in the current classification of Urinary and Male Genital Tumors (5th edition, 2022) of the World Health Organization, which is the most widely used around the world, are included and the histology, grading and staging of adenocarcinomas, which is the most common tumor of the prostate, is mentioned. Finally, macroscopic evaluation and reporting recommendations are given.*

## Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre prostat kanserleri dünya genelinde 4. en sık görülen tümördür ve kansere bağlı ölümlerde 8. sıradadır. Veri tabanına göre görülme sıklığı coğrafik farklılıklar göstermektedir. En fazla Afrika'da görülmektedir. Avrupa, Avusturalya, Asya ve Kuzey Amerika ülkeleri gibi gelişmiş toplumlarda insidansı yüksektir. Elli yaşından genç erkeklerde, ileri yaş gruplarına göre daha az görülür. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar<sup>(1,2)</sup>.

Risk faktörleri ileri yaş, aile hikayesi, genetik ve ırktır. Aile hikayesi olan bireylerde kanser riski 1,5-2,5 kat artar<sup>(3)</sup>. Genetik risk bölgeleri (lokus), yüksek oranda [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

penetran ve nadir hastalık varyantları ile düşük penetrasyonlu ve yüksek prevalanslı varyantlar olarak ayrılabilir. Yüksek oranda penetran nadir varyantlar arasında HOXB13, BRCA2 ve ATM bulunur<sup>(4)</sup>. BRCA2 ve ATM'yi içeren varyantların ölümcül hastalık riskini artırdığı görülmüştür. Ancak bu genlerde tanımlanabilir germline mutasyonu olan erkeklerin yarısından fazlasında aile öykülerinde prostat kanseri olmadığından aile hikayesinin en önemli risk faktörlerinden olmayabileceği düşünülmüştür<sup>(5)</sup>. Genom ve haritalama çalışmalarında 160'den fazla prostat kanseri duyarlılık bölgesi ve erken başlangıçlı ( $\leq 55$  yaş) prostat kanseri için de bir bölge belirlenmiştir. Bunların kümülatif bir etkiye sahip olduğu (poligenik risk puanı) ve yüksek

risk altındaki erkeklerin klinik olarak belirlenmesine yardımcı olabileceği görülmüştür<sup>(6)</sup>. Ayrıca bu genetik değişiklikler ve bunların belirlenmesi hedefe yönelik tedaviler için de önemlidir.

İrk farklılıklarının temelinde, ülkelerde eşit olmayan sağlık hizmetleri nedeniyle prostat kanseri tarama, tanı ve tedavisine erişim sorunları bulunuyor olabilir. Bunun yanı sıra, çeşitli ırk ve etnik gruptan insanlardan alınan tümör doku örneklerinde biyolojik farklılıklar tespit edilmiştir. Siyahi bireylerde daha az TMRSS2: ERG füzyonu, PTEN delesyonu ve daha fazla SPOP mutasyonları olduğu belirlenmiştir<sup>(7,8)</sup>.

Yaşam tarzı ve çevresel faktörlere bağlı gelişen kronik inflamasyon kalıcı prostat epitel hücre hasarına yol açar, bireylerdeki kalıtsal genetik yatkınlık onkogeneze katkıda bulunur ve tümör gelişiminde belirleyici bir rol oynar. İnflamasyon çevresindeki epitelin daha proliferatif olduğundan karsinogenez için risk faktörü bir lezyon kabul edilir<sup>(9)</sup>. Literatürdeki bazı çalışmalar obezitenin ölümcül hastalık ve prostatektomi sonrası artmış biyokimyasal nüks riski ile bağlantılı, doymuş ve hayvansal yağlar bakımından zengin beslenmenin prostat kanserinin ilerlemesinde etkili olduğunu öne sürmektedir<sup>(10,11)</sup>. Kırmızı etlerin yüksek sıcaklıkta pişirilmesi heterosiklik aminlerin üretilmesine neden olur. Deneysel çalışmalarda bunların genomik değişikliklere, intraduktal yüksek dereceli lezyonların oluşumuna ve inflamasyona yol açtığı bulunmuştur<sup>(12)</sup>.

### Patogenez

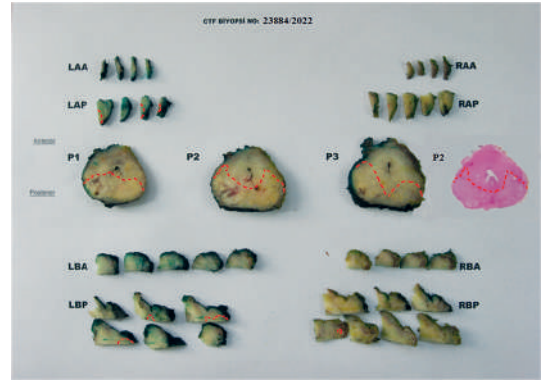
Prostat kanserindeki somatik DNA değişiklikleri genomik çalışmalar ile aydınlatılmaya başlanmıştır<sup>(13)</sup>. Myc aşırı ekspresyonunun aktivasyonu, telomerlerin kısalması, GSTP1 ve diğer genlerin CpG adası hipermetilasyonu ile inaktivasyonu ve ETS transkripsiyon faktörlerini içeren gen füzyonları (örn. TMRSS2: ERG) prostat kanserinin başlangıcı ile ilişkili en yaygın moleküler değişikliklerdir<sup>(14)</sup>. Androjen güdümlü ETS faktörleri, vakalarının %25-50'sinde anahtar onkogenik etkenlerdir<sup>(15)</sup>. Diğerleri ETS yeniden düzenlemeleri ve birbirleriyle karşılıklı olarak dışlanan FLI1, SPOP, FOXA1 veya IDH1'i içeren somatik mutasyonlar tarafından yönlendirilir. Hastalığın ilerlemesi ile bağlantılı olanlar 8q24 kazanımı (myc dahil), PTEN kaybı, TP53'ün inaktivasyonu, ek mutasyonlar ve hipermetilasyon olaylarıdır<sup>(16)</sup>. Somatik kopya sayısı değişiklikleri hem primer hem de metastatik prostat kanserinde yaygındır. Bu değişikliklerin birikmesi genetik instabiliteye ve hastalığın ilerlemesine yol açar<sup>(17)</sup>.

Metastatik prostat kanseri androjen yoksunluğuna veya androjen reseptör blokajına duyarlıdır. Ancak bir-

çok vaka sonunda kastrasyona dirençli prostat kanseri-nerler. Bu direnç androjen reseptöründe gen amplifikasyonu, mutasyonu veya varyant (AR-V7) gelişimiyle alakalıdır<sup>(18,19)</sup>. Az sayıda olguda reseptör negatifleşir ve bu vakalar nöroendokrin farklılaşma spektrumu gösterir<sup>(20)</sup>. Metastatik prostat kansinomlarının yaklaşık %20'sinde DNA onarım genlerinde (yanlış eşleşme-onarım ve HRR yolak) germline veya somatik değişiklikler bulunur (BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, FANCI, PALB2, MSH2)<sup>(21)</sup>. Homolog rekombinasyon onarım kusurlarını içeren ilerlemiş prostat kanserlerinin PARP inhibitörlerine yanıt vermesi muhtemeldir. DNA yanlış eşleşme-onarım (mismatch repair) proteinlerinde kayıp barındıran tümörlerde immün kontrol noktası inhibitörleri kullanılabilir<sup>(22,23,24)</sup>.

### Makroskopik Özellikler

Prostat kanseri genellikle periferik zon (%79.2-90.9), daha az olarak transizyonel (%8.5-19.4) ve santal zondan (%0.3-2.5) gelişir. Posterior veya posterolateral yerleşim sıkır ve genellikle multifokaldır. Diğer organ tümörlerinin aksine, sınırları düzensiz, solid, sert kıvamlı nodüller oluşturmadıkça tümör makroskopik olarak fark edilemez. Nodül oluşturan tümörler kirli beyaz-sarı renkte olur<sup>(25)</sup>. Makroskopik incelemede her zaman tümör belirlenemeyeceğinden radikal prostatektomi materyallerinin tamamının incelenmesi önemlidir. (Şekil 1)



**Şekil 1:** Radikal prostatektomi spesmeninde kırmızı çizgilerle işaretlenen solid, kirli beyaz, sarı renkteki adenokarsinomun makroskopik görünümü. Sağ başta ikinci dilimin (P2) histolojik kesiti yer alıyor. Mikroskopik incelemede tümörün sınırları belirlenir, makroskopik fotoğrafa uyarlanır ve patoloji raporlarına eklenebilir (Kısaltmalar; RAA: Sağ apeks anterior, RAP: Sağ apeks posterior, LAA: Sol apeks anterior, LAP: Sol apeks posterior, RBA: Sağ mesane boynu anterior, RBP: Sağ mesane boynu posterior, LBA: Sol mesane boynu anterior, LBP: Sol mesane boynu posterior, P1-P3: Apekten bazise doğru sırasıyla prostat dilimleri).

### Tümör Sınıflandırması

Dünya genelinde en yaygın kullanılan sınıflandırma esas olarak histopatolojik kriterlerin kullanıldığı Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tümör sınıflandırmalarıdır. Üriner ve Erkek Genital Tümörleri güncel sınıflandırmasına (5.baskı, 2022) göre prostata özgü tümörler (Tablo 1)'de belirtilmiştir. Bu son baskıda genitoüriner organlara özgü olmayan ve prostatta görülebilen diğer mezenkimal, nöroendokrin, hematolenfoid ve metastatik tümörler ile genetik sendromlarla ilişkili tümörlere ayrı bölümlerde yer verilmiştir (Tablo 2)<sup>(25)</sup>. Önceki sınıflamalarda asiner adenokarsinomun histolojik varyantları olarak kabul edilen tümörler (atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik, köpüksü bez, müsinoz) nadir histolojik paternler olarak tanımlanmıştır. Varyant yerine subtip terimi kullanılmış, subtiplerin belirlenmesinde tümördeki genomik değişiklikler esas alınmıştır. Buna göre, taşlı yüzük hücre benzeri, sarkomatoid, pleomorfik dev hücreli ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)-benzeri karsinom asiner adenokarsinomun subtipleri olarak sınıflandırılmıştır. Histolojik paternlerin uygun Gleason derecelerinin belirlenmesi dışında prognoz açısından klasik asiner adenokarsinomdan farklı olmadıkları, subtiplerin ise prognozlarının farklı olduğu belirtilmiştir. Derece gruplarının önemi vurgulanmış, uyum açısından "WHO derecesi" teriminin kullanılması önerilmiştir.

**Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü Üriner ve Erkek Genital Tümörleri güncel sınıflandırmasına göre prostata özgü tümörler (5.baskı, 2022)**

<b>Prostatın Epitelyal Tümörleri</b>
<i>Prostatın Glandüler Neoplazmaları</i>
Kistadenom
Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
İntraduktal karsinom
Asiner adenokarsinom
Atrofik
Psödohiperplastik
Mikrokistik
Köpüksü bez
Müsinoz (kolloid)
Taşlı yüzük hücre benzeri asiner adenokarsinom
Pleomorfik dev hücreli
Sarkomatoid
Prostatik intraepitelyal neoplazi benzeri karsinom
Duktal adenokarsinom
Tedaviye bağlı nöroendokrin neoplazi benzeri karsinom
<i>Prostatın Skuamöz Neoplazmaları</i>
Adenoskuamöz karsinom
Skuamöz hücreli karsinom
Adenoid kistik (bazal hücre) karsinom
<b>Prostata Özgü Mezenkimal Tümörler</b>
<i>Prostatın Stromal Tümörleri</i>
Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör
Stromal sarkom

**Tablo 2: Genitoüriner sistemde görülen, prostata özgü olmayan tümörler (DSÖ, 2022)**

<b>Nöroendokrin tümörler</b>
İyi diferansiyeli nöroendokrin tümör
Nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Mikst nöroendokrin neoplaziler
Paragangliom
<b>Mezenkimal tümörler</b>
<i>Fibroblastik ve myofibroblastik</i>
Anjiyofibrom
Soliter fibröz tümör
İnflamatuvar myofibroblastik tümör
<i>Vasküler</i>
Hemanjiom
Anjiyosarkom
<i>Perisitik (perivasküler)</i>
Glomus
Myointimom
Myoperisitom
Ekstrarenal PECom
<i>Düz kas</i>
Leiomyom
Leiomyosarkom
<i>Çizgili kas</i>
Rabdomiyosarkom
<i>Diferansiyasyonu belirsiz tümörler</i>
Sinoviyal sarkom
Ekstrarenal rabdooid tümör
Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör
<b>Hematolenfoid tümörler</b>
<i>Matür B hücreli lenfoma</i>
Ekstranodal marjinal zon
Diffüz büyük B hücreli
Plazmositom
<i>Histiyositik</i>
Juvenil ksantogranülom
<b>Melanositik lezyonlar</b>
Mukozal melanom
<b>Metastatik tümörler</b>

Nöroendokrin tümörler başlığı altında yer alan nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom sınıflamadan çıkarılmıştır. Androjen yoksunluk tedavisi sonrası adenokarsinomda gelişen nöroendokrin diferansiyasyon "tedaviye bağlı nöroendokrin prostat karsinomu" olarak isimlendirilmiş ve epitelyal tümörler başlığı altına alınmıştır.

Prostatik üretra ve majör prostatik duktuslardan gelişen ürotelyal karsinomlar prostat tümörleri sınıflamasından çıkarılmış, üriner sistem tümörleri bölümüne dahil edilmiştir. Prostat stromasını invaze eden tümörün patolojik evreleme yaklaşımı ise korunmuştur. Mesane tümörünün prostat invazyonu pT4, prostatik üretra/

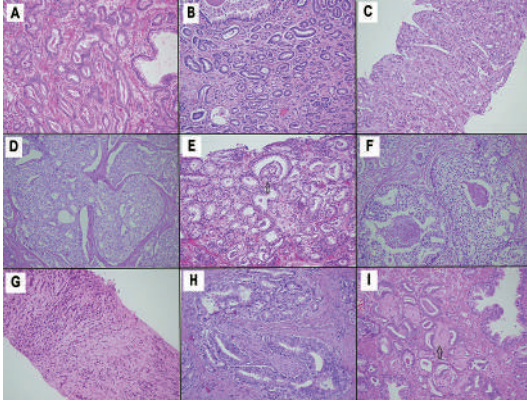


major duktus kökenli tümörün invazyonu pT2 olarak evrelenmiştir<sup>(25, 26)</sup>.

Bu makalede prostattın en sık görülen epitelyal tümörü adenokarsinomlardan bahsedilecektir.

### Asiner Adenokarsinom

Prostat kanserlerinin yaklaşık %95'ni oluşturur. Sekretuar diferansiyasyon gösteren malign epitelyal tümörlerdir. Tanı yapısal, nükleer, sitoplazmik ve intraluminal özellikler ile konulur. Temel tanı kriterleri infiltratif büyüme, bazal hücrelerin yokluğu ve nükleer atipidir. Malignite için patognomik bulgular perinöral invazyon, glomerülasyon ve kollajenöz mikronodüldür (Şekil 2).



**Şekil 2:** Gleason derecelendirme sistemi ve tümör tanısının patognomik bulguları. A: Gleason patern 2; gevşek düzende, birbirine yakın boyutta bezler B: Gleason patern 3; boyut ve şekil farklılıkları gösteren bezle, arada lümenleri oluşmamış çok sayıda küçük bezler C: Gleason patern 4; aralarındaki stromanın azaldığı, sınırları belirsiz, lümenleri iyi oluşmamış, çok sayıda mikroasiner bezler D: Gleason patern 4; büyük kribriform bez yapısı E: Gleason patern 4; lümen içinde küçük kribriform yapı ile karakterize glomerülasyon (ok) F: Gleason patern 5; ortasında komedonekroz bulunan kribriform bez G: Gleason patern 5; tümör hücrelerinin kordonlar ve tek hücre infiltrasyonları, bez oluşumu yok H: Perinöral invazyon I: Kollajenöz sferulosis (ok) (H&E; x200, x400).

### Histolojik Paternler

Atrofik patern: Dar sitoplazmalı, izole infiltratif bezlerden (Gleason patern 3) oluşur. Nadirdir, genelde klasik tip ile kombine halde bulunur. Radyoterapi ve hormon tedavisi sonrası tümöral bezlerde atrofik değişiklikler oluşabilir. Benign atrofi ile morfolojik olarak oldukça benzerdir ve bazı olgularda AMACR negatifliği olabileceğinden tanı için bazal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi önemlidir. Bazı atrofik karsinomlar immünohistokimyasal olarak p63 ile anormal nükleer pozitiflik gösterir. Moleküler olarak farklı olabilirler.

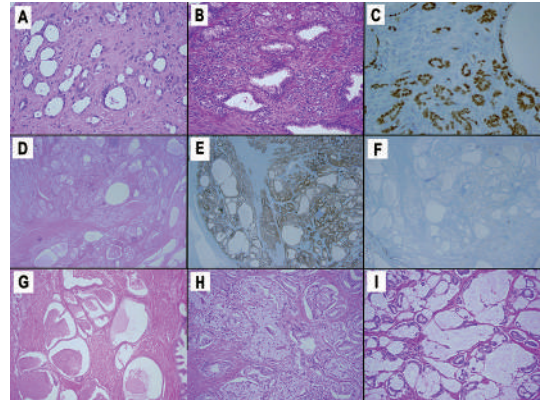
Atrofik ve p63 pozitif prostat adenokarsinomları arasındaki ilişki net değildir ve kanıtlanmış prognostik önemi gösterilememiştir. Bu nedenle daha önce asiner adenokarsinomun nadir bir varyantı olarak kabul edilen “aberan p63 pozitivitesi gösteren asiner adenokarsinom” bu paterne dahil edilmiştir (Şekil 3).

**Pseudohiperplastik Patern:** Epitelyal hiperplaziye taklit eden iyi diferansiyasyon (Gleason patern 3) bir paternidir. Tanıda bazal hücre yokluğu ve AMACR pozitifliği önemlidir. Genellikle klasik tipe eşlik eder. HOXB13 G84E-ilişkili ailesel prostat kanserleri sıklıkla pseudohiperplastik özellikler gösterir (Şekil 3).

**Mikrokistik Patern:** Tipik asiner adenokarsinomun küçük bezlerinin yaklaşık 10 katı büyüklüğünde dilate bezlerden oluşan, çoğunlukla klasik tipe eşlik eden, iyi diferansiyasyon (Gleason patern 3) tümörlerdir. Benign kistik atrofi ile karışabilir (Şekil 3).

**Köpüksü Bez:** Tümör geniş köpüksü (ksantomatoz) sitoplazmalı, küçük nükleuslu hücrelerden oluşur. Sitoplazmanın köpüksü görünümü intrasitoplazmik veziküllerden kaynaklanır. Çoğunlukla klasik tipe eşlik eder, tümörün tamamını oluşturması çok nadirdir. Genellikle Gleason skoru düşüktür (Gleason patern 3), literatürde yüksek skorlarda (Gleason patern 4, 5) bildirilmiştir (Şekil 3).

**Müsinöz (Kolloid):** Tümörün  $\geq 25\%$  da ekstrasellüler müsin gölcükleri içinde neoplastik bezler bulunmalıdır; müsinöz komponent tümörün  $< 25\%$  oluşturuyorsa müsinöz özellikler gösteren asiner adenokarsinom olarak tanımlanır. Her iki durumda da bu morfolojiye sahip tümörlerde PTEN ekspresyon kaybı yoktur. Müsin gölcükleri içindeki tümörün yapısal özelliklerine göre Gleason skor (genelde 3 veya 4) belirlenir (Şekil 3).



**Şekil 3:** Prostat adenokarsinomunun histolojik paternleri. A: Klasik atrofik patern B: Aberan p63 ekspresyonu gösteren asiner adenokarsinomun atrofik bezleri C: Tümör hücrelerinde

ve çevredeki benign bezlerin bazal hücrelerinde p63 nükleer pozitifitesi D: Psödohiperplastik patern E: Psödohiperplastik paternde neoplastik bezlerde AMACR pozitifliği F: Psödohiperplastik paternde neoplastik bezlerde yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile bazal hücrelerin kaybı E: Mikrokistik patern G: Köpüksü bezler H: Müsinöz asiner adenokarsinomda müsin gölcükleri içinde neoplastik bezler (H&E, p63, AMACR, YMASK; x40, x200, x400).

### Subtipler

**Taşlı yüzük hücre benzeri:** Tümör hücrelerinde nükleusu sitoplazma periferine iten intrasitoplazmik vakuoller vardır ve müsin negatiftir. Saf formu çok nadirdir; tanı için  $\geq$  %25 tümör hücresinde bu özellik bulunmalıdır. Herhangi bir paternde görülebilmekle birlikte genelde yüksek Gleason paternlerde görülür ve bu nedenle prognozu kötüdür. Ayrıca tanıya giren gastrointestinal sistemin gerçek taşlı yüzük hücreli karsinomlarının prostata metastazları çok nadirdir.

**Sarkomatoid:** Epitelyal ve mezenimal faklılaşma gösteren bifazik tümörlerdir. Özellikle radyoterapi sonrası yüksek dereceli adenokarsinomlarda gelişir. Sarkomatöz alanlar heterolog komponentler (kondroid, osseöz...) içerebilir. Çok çok nadirdir; sarkomatöz komponent baskın olduğunda prostatta görülen mezenimal tümörler morfolojik ayırıcı tanıya girer. FISH yöntemiyle TMPRSS2: ERG translokasyonunun gösterilmesi tümörün prostat kökenli olduğunu doğrulamak için yararlı olabilir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptör kaybı ve PSA negatifliği görülebilir.

**Pleomorfik Dev Hücreli:** Nadir, agresif bir subtipdir. Şiddetli nükleer atipi gösteren, bazen multitükleer olabilen, geniş sitoplazmalı tümör dev hücreleri vardır. Tümör dokusunda fokal veya yaygın olarak bulunabilir. Diğer tümör tipleri (duktal adenokarsinom, nöroendokrin karsinom...) veya asiner adenokarsinomun morfolojik subtipleri ya da paternleri ile kombine halde olabilir. Olguların bir kısmı radyoterapi veya androjen yoksunluk tedavisi sonrası gelişir.

**PIN-Benzeri:** Morfolojik olarak yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziye (HGPN) ve duktal adenokarsinoma benzer. Düşük derecelidir (Gleason patern 3) ve prognozu iyidir. Ayırt edici bir özellik olarak son yapılan moleküler çalışmalarda asiner ve duktal adenokarsinomdaki moleküler değişikliklerden farklı olarak, PIN-benzeri karsinomda RAF/RAS yolunda aktive edici mutasyonlar bulunmuştur.

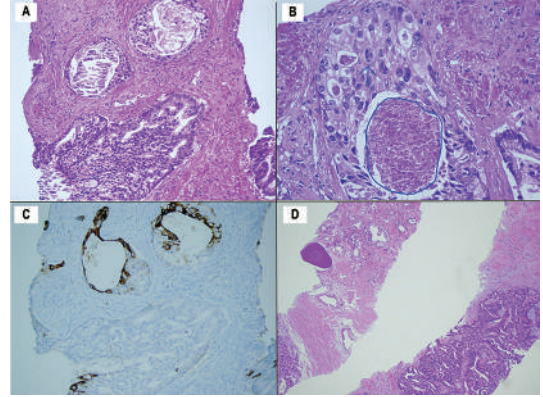
### Tanıya Yardımcı Ek Testler

Rutin çalışma pratiğinde immünohistokimyasal belirteçler sıkça kullanılır. Prostatın bez ve duktuslarını döşeyen epitelin bazal hücrelerini işaretleyen [HMW-

CK (clone 34βE12), CK5/6, CK14, p63] ve tümörde veya öncül lezyonlarında (PIN: prostatik intarepitelyal neoplazi) aşırı eksprese edilen protein [AMACR, ERG] belirteçleri tanıya yardımcıdır. Prostata özgü olanlar [PSA, PSAP, NKX3.1 gibi] ise metastatik hastalıkta yararlı olabilir<sup>(25, 27, 28)</sup>.

### Derecelendirme

Adenokarsinomların derecelendirmesi modifiye Gleason skorlama sistemi ile yapılır. Dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bu sistem 1960'lı yıllardan beri kullanılmaktadır. 2005, 2014 ve son olarak 2019 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) konsensus konferansları ve Genitouriner Patoloji Derneği'nce (GUPS) yapılan değerlendirmeler sonrasında olmak üzere birkaç kez değiştirilmiştir<sup>(29, 30, 31, 32)</sup>. Çalışmalar Gleason skorunun biyokimyasal nüks, metastaz ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmaya devam ettiğini göstermiştir. Tümörün yapısal özelliklerine göre belirlenen 1 ile 5 arası paternlerden en sık patern (primer) ile ikinci sıklıktaki paternin (sekonder) ya da en yüksek dereceli paternin (materyalin şekline göre değişir) toplamı ile belirlenir (**Şekil 4**).



**Şekil 4:** Duktal adenokarsinom. A: Kribriform yapıda büyük tümör adaları B: Tümör hücrelerinde belirgin sitolojik atipi ve mitoz (ok), santralde komedonekroz (Gleason patern 5) C: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile bazal hücrelerin kaybı ve tümör hücrelerinde yamasal sitoplazmik pozitifite D: Mikst adenokarsinom (duktal+asiner); bir kor iğne biyopsisinin sağ tarafında duktal (Gleason patern 4), sol tarafında asiner adenokarsinom (Gleason skor 3+4=7) komponenti (H&E, YMASK; x40, x200, x400).

İğne biyopsilerinde ikiden fazla patern varsa, en sık birinci patern, yüzde olarak az olsa bile en yüksek patern ile toplanır. Patern 1 ve 2 rapor edilmez. Sadece bir patern var ise kendisi ile toplanarak skor belirlenir. Hormon veya radyoterapi sonrası alınan iğne biyopsilerinde tümör dokusunda tedavi etkileri mevcut ise skor

verilmez. Ayrıca her biyopsi (kor) için patern 4 ve 5'in yüzde oranları, patern 4'de kribriform morfoloji olup olmadığı belirtilmelidir. Tümör birkaç bezden oluşan küçük bir odaksa veya sadece perinöral invazyon olarak saptanmışsa derecelendirme yapılması önerilmez.

Radikal prostatektomi materyalinde ikiden fazla patern bulunuyorsa primer ve sekonder paternler toplanıp skor verilir. Minör yüksek dereceli patern raporda belirtilmelidir. Gleason skoru 8-10 olgularda, düşük dereceli paternler tümörün %5'den azını oluşturuyorsa değerlendirmeye alınmamalıdır. İki patern içeren ve sekonder paterni %5'den az olan olgularda ise sekonder paternin derecesine göre skorlama yapılır. Sekonder patern düşük dereceli ise skorlamaya dahil edilmez, yüksek dereceli ise skorlamaya dahil edilir (GUPS) veya skorlamaya dahil edilmeyip, minör yüksek dereceli patern olarak (ISUP) rapor edilir. Patern 4 ve 5'in yüzdeleri, patern 4 için kribriform morfoloji (fokal / multifokal) mevcut ise belirtilmelidir. Belirgin tümöral nodül veya nodüllerin varlığında, nodüllerin Gleason skorlarının ayrı ayrı rapor edilmesi önerilir.

TUR-P materyallerinde primer ve sekonder paternler belirlenir; skor primer ile en yüksek patern (%5'den az olsa bile) toplanarak hesaplanır. Tümörün %5'den azını oluşturan düşük dereceli bir patern skorlamaya dahil edilmez. Patern 4 ve 5'in yüzde oranı ve kribriform morfoloji (fokal / multifokal) rapor edilmelidir.

Biyopsi yöntemine göre (iğne, TUR, prostatektomi) tümörün Gleason skoru belirlendikten sonra derece grup (ISUP/WHO) belirtilmelidir (**Tablo 3**). Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda sağlıklı veri analizi ve değerlendirme yapılabilmesi için, patoloji raporlarında kullanılan Gleason derecelendirme sistemi versiyonunun belirtmesi önemlidir ve tavsiye edilir.

**Tablo 3: Prostat karsinomlarında Gleason derecelendirme sistemi ve derece grupları**

Derece grup	Gleason skor	Tümör tanımlamaları
1	≤ 6	Tümörün tamamında birbirinden ayrı lümenli bezler
2	3+4=7	Tümörün çoğunda birbirinden ayrı lümenli bezler ve daha az oranda lümenleri oluşmamış / birleşmiş / kribriform bezler
3	4+3=7	Tümörün çoğunda lümenleri oluşmamış / birleşmiş / kribriform bezler ve daha az oranda birbirinden ayrı lümenli bezler
4	4+4=8 3+5=8 5+3=8	Lümenleri oluşmamış / birleşmiş / kribriform bezler Tümörün çoğunda lümenli bezler ve daha az oranda bez oluşturmayan (solid ada, kordon, tek hücre, komedokarsinom) tümör Tümörün çoğunda bez oluşturmayan (solid ada, kordon, tek hücre, komedokarsinom) tümör ve daha az oranda lümenli bezler
5	4+5=9; 5+4=9; 5+5=10	Bez oluşturmayan (solid ada, kordon, tek hücre, komedokarsinom) tümör ve lümenleri oluşmamış / birleşmiş / kribriform bezler

Literatürde prostat kanseri derecelendirmesinde yaygın zeka tabanlı algoritmaların kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır<sup>(33,34)</sup>. Umut veren bu çalışmanın klinik uygulamada kapsamlı ve ileriye dönük olarak doğrulanması gerekir.

### Tümör Yayılımı (İnvazyon ve Metastaz)

Tümörün prostat dışına yayılımı direkt invazyon, lenfatik veya hematogen yolla olur. Direkt invazyon ile periprostatik yağ dokusuna ve çevre organlara (seminal vezikül, mesane, rektum, pelvik yumuşak doku) yayılım mümkündür. Prostatın dorsolateralindeki nörovasküler demet içerisinde perinöral boşluklarda tümör varlığı (perinöral invazyon) ile periprostatik yağ dokusu olmayan anterior, apeks ve mesane boynu bölgelerinde glandüler prostat dışında tümör görülmesi de periprostatik yayılım olarak kabul edilir. Lenfatikler yoluyla en sık internal ve eksternal iliak, obturator ve presakraller olmak üzere lenf nodlarına, hematogen yolla ise sıklık sırasına göre kemik, akciğer, karaciğer, plevra, beyin ve sürrenal metastaz yapabilir<sup>(25)</sup>.

### Evreleme

Tümörün patolojik evrelemesi "Union for International Cancer Control (UICC) TNM ve American Joint Committee on Cancer (AJCC)" kılavuzunun güncel baskısına (8.baskı, 2017) göre yapılmalıdır (**Tablo 4**). Patolojik olarak pT1 kategorisi yoktur. AJCC 8. baskısında patolojik olarak organa sınırlı tüm tümörler pT2 olarak evrelenmektedir. Buna karşın klinik tümör evrelemesinde (cT) evre 1 ve 2 tümörlerde alt gruplar bulunmaktadır. Klinik evreleme, gruplar ve hastaların PSA değerlerine göre yapılır (**Tablo 5**). Cerrahi sınır pozitifliğinin rezidü mikroskopik hastalığı gösteren "R1" tanımlaması ile belirtilmesi önerilmektedir. Lenf nodundaki metastatik tümör 0,2 cm'den küçük ise pN1mi olarak rapor edilebilir<sup>(35,36,37)</sup>.

### Tanı ve Tedavide Moleküler Patolojinin Yeri

Kalıtıl tümör sendromları arasında homolog rekombinasyon onarım kusurları ve Lynch sendromu ile ilişkili olan prostat karsinomları önemlidir. Agresif biyolojik davranışı olan tümörlerin yaklaşık %20 kadarında DNA onarım genlerinde (BRCA1, BRCA2, ATM, CHECK2, FANCI, PALB2, MSH2) germline veya somatik mutasyonlar olduğu belirlenmiştir<sup>(21,38,39)</sup>.

Prostat kanseri terapötik olarak temelde androjen çekilmesi veya reseptör blokajı uygulanarak, androjen reseptör (AR) sinyali tarafından yönlendirilir. Kastrasyona dirençli prostat kanserlerinin hormon tedavisine direnç mekanizmalarından birisi, aktif AR ilave varyantları geliştirmesidir. Dolaşımdaki tümör hücrelerin-

de (likid biyopsi) böyle bir varyantın (AR-V7) tespiti ikinci nesil AR antagonistlerine zayıf yanıtı öngörmemizi sağlayabilir<sup>(18, 19, 40)</sup>.

**Tablo 4: Prostat kanserlerinde TNM evrelemesi (TNM, AJCC 8. Baskı, 2017)**

T- Primer tümör	N- Bölgesel lenf nodları	M- Uzak metastaz	Histopatolojik derecelendirme
TX Değerlendirilemiyor	NX Değerlendirilemiyor		GX Değerlendirilemiyor
T0 Tümör bulgusu yok	N0 Lenf nodu yok	M0 Metastaz yok	
T1 Palpe edilmeyen, klinik ve görüntüleme görülmeyen tümör T1a Rezekte edilen dokuların %5'inden azında rastlantsal tümör T1b Rezekte edilen dokuların %5'inden fazlasında rastlantsal tümör T1c İğne biyopsisinde tam konan, palpe edilemeyen tümör (unilateral veya bilateral olabilir)	N1 Lenf nodu (nodları) metastazi var	M1 Metastaz var M1a Bölgesel olmayan lenf nodu(ları) M1b Kemik(ler) M1c Kemik hastalığı olsun ya da olmasın diğer bölgeler	G1 İyi diferansiye (Gleason ≤6)
pT2 Organa sınırlı tümör			G2 Orta derecede diferansiye (Gleason skor 7) (3+4 veya 4+3)
pT3 Prostat dışına yayılım gösteren tümör pT3a Prostat dışına yayılım gösteren tümör (unilateral veya bilateral) ya da mesane boynunda mikroskopik invazyon pT3b Seminal vezikül(ler) infiltr eden tümör			G3,4 Az diferansiye / andiferansiye (Gleason skor 8-10)
pT4 Fiksasyon gösteren tümör ya da seminal veziküller dışında komşu yapılara (eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvis duvarı) infiltrasyon			

**Tablo 5: Prostat kanserinde evre grupları**

Evre	T	N	M	PSA	Derece grubu
I	cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	<10	1
IIA	cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥10 <20 <20	1 1
IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
IIC	T1-2	N0	M0	<20	3-4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	Tümü	1-4
IIIC	Tüm T	N0	M0	Tümü	5
IVA	Tüm T	N1	M0	Tümü	Tümü
IVB	Tüm T	Tüm N	M1	Tümü	Tümü

Metastatik prostat kansinomlarının yaklaşık %20'sinde DNA onarım genlerinde (yanlış eşleşme onarımı ve HRR yolak) germline veya somatik değişiklikler bulunur. HRR kusurlarının varlığı, alternatif DNA onarım mekanizmalarında yer alan bir enzim olan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerine yanıt tahmin etmemizi yardımcı olur<sup>(38)</sup>. Güncel kılavuzlar bir PARP inhibitörü olmadan önce kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda germline ve somatik HRR kusurlarının dokuda değerlendirilmesini önermektedir. PD1/PDL1 hedefli immün kontrol noktası inhibitörlerinin de çeşitli kanserlerde etkinliği gösterilmiştir. Son zamanlarda immün kontrol noktası inhibitörleri DNA yanlış eşleşme onarımında genetik kusurları barındıran prostat kanserinin tedavisi için kullanım onayı almıştır. Bu nedenle, immünoterapi için immünohistokimya veya moleküler testler (NGS: Yeni nesil dizileme) ile DNA yanlış eşleşme onarımının belirlenmesi gerekmektedir<sup>(41, 42)</sup>.

### Prognoz

Radikal prostatektomi spesmenlerinde nüks için en önemli prediktif faktörler derece ve patolojik evredir. Prostat dışı yayılım nüksün bağımsız bir göstergesidir. Seminal vezikül invazyonu olan hastalarda ölüm riski artar. Cerrahi sınır pozitifliği artmış biyokimyasal nüks riski ile ilişkilidir<sup>(43)</sup>.

Perinöral invazyon varlığı iğne biyopsilerinde evre, radyoterapi veya radikal prostatektomi sonrası klinik gidiş ile ilişkilidir; fakat sonucun bağımsız bir belirleyicisi olup olmadığı tartışmalıdır<sup>(44)</sup>. Lenfovasküler invazyon yüksek dereceli tümörlerde görülür, nüksün bağımsız bir göstergesidir<sup>(45)</sup>.

Prostat kanseri için rutin olarak kullanılan biyobelirteçler yoktur. Bazı çalışmalarda tümörün proliferatif indeksini gösteren Ki-67'nin (immünohistokimyasal belirteçtir) en iyi doğrulanmış prognostik biyobelirteç

olduğu belirtilmektedir; çalışmaların çoğu “cut-off” değeri %5-10 arasında önerir<sup>(46)</sup>. Özellikle ERG negatif olgularda olmak üzere, PTEN kaybının da kötü prognosis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Multifokalite ve tümör heterogeneitesinin sonuçları etkileyebileceği unutulmamalıdır<sup>(47)</sup>.

### Duktal Adenokarsinom

Yüksek kolumnar, stratifiye hücrelerin döşediği kompleks, kribriform ve papiller yapılar oluşturan bir tümördür. Klinik özellikleri asiner adenokarsinoma benzemekle birlikte PSA değerleri düşüktür. Tümör periferik zonda veya prostatik üretra çevresi transizyonel zonda gelişebilir. Periuiretral tümörler üretraya doğru büyüyebileceğinden mesane çıkışında obstrüksiyona ve makroskopik hematüriye sebep olabilir. Saf formu oldukça nadirdir (%0,2-0,4), genelde asiner adenokarsinom ile birlikte (%2,6) kombine halde görülür<sup>(25)</sup>.

### Patogenez

Önceleri Müllerian kanal kalıntılarından geliştiği düşünülen bu tümörün, moleküler ve immünhistokimyasal profilinin asiner adenokarsinoma benzerliği ve genelde asiner adenokarsinomla birlikte görülmesi nedeniyle, artık prostatın glandüler hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir. Spesifik moleküler değişiklikleri net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte WNT sinyal yolundaki mutasyonların (aktive edici CTNNB1, inaktive edici APC mutasyonları) duktal adenokarsinomlarda daha yaygın olabileceği belirtilmektedir<sup>(25, 48)</sup>.

### Histopatoloji, Derecelendirme ve Evreleme

Tümör papiller ve büyük kribriform yapılar ile büyük bezler oluşturabilir. Hücreler belirgin sitolojik atipi gösteren, stratifiye, yüksek kolumnar özelliktedir (**Şekil 4**). Prostata özgü immünhistokimyasal belirteçler (PSA, PSAP, PSMA, NKX3.1, AMACR) ile pozitifdir. Asiner ve duktal adenokarsinomu birbirinden ayıran spesifik bir belirteç yoktur. Asiner adenokarsinomdan farklı olarak, invaziv tümörde YMASK (clone: 34βE12) ile tümör hücrelerinde yamasal sitoplazmik pozitivite saptanır. Ayrıcı tanıda morfolojik bulgular esastır<sup>(25)</sup>.

Derecelendirmede Gleason sistemi kullanılır. Duktal adenokarsinomlar patern 4, komedonekroz var ise patern 5 olarak derecelendirilir (**Şekil 4**). PIN benzeri alanların patern 3 olarak sınıflandırılması önerilir<sup>(29, 31)</sup>.

Patolojik evreleme asiner adenokarsinomlar gibi TNM ve AJCC (8.baskı, 2017) kılavuzuna göre yapılır<sup>(35, 36)</sup>.

### Tümör Yayılımı (İnvazyon ve Metastaz)

Olguların %90’ında intraduktal karsinom eşlik eder. Mikst adenokarsinomlarda duktal karsinom komponentinin oranı arttıkça ilerlemiş hastalık (prostat dışı yayı-

lim ve seminal vezikül invazyonu) riski artar. Bu nedenle patoloji raporunda tümör komponentlerinin oranı (% olarak) belirtilmelidir. Asiner adenokarsinomlar gibi bölgesel lenf nodları ve kemiklere metastaz yaparlar. Farklı olarak, uzak organ metastazı (akciğer, karaciğer, beyin, testis, penis, cilt) olasılığı daha fazladır<sup>(25)</sup>.

### Prognoz

Agresif tümörlerdir, metastaz olmadan sağkalım süreleri daha kısadır. Kribriform patern ile ileri patolojik evre arasında ilişki saptanmıştır. Klasik yüksek riskli asiner adenokarsinomlara göre, yetersiz lokal tedavi sonrası yapılan androjen yoksunluk tedavisine daha az yanıt verirler<sup>(25)</sup>.

### Tedaviye Bağlı Nöroendokrin Prostat Karsinomu (t-NEPK)

Androjen yoksunluk tedavisi sonrası, adenokarsinomda kısmi veya total nöroendokrin diferansiyasyon görülen tümörlerdir. Bu tümör, önceki DSÖ sınıflandırmasında (4. baskı, 2016) nöroendokrin tümörler grubu içinde nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom olarak yer almaktaydı. Güçlü androjen yoksunluk tedavisi sonrası, kastrasyona dirençli prostat kanserinin transdiferansiyasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir<sup>(25, 26)</sup>.

İlerlemiş prostat kanserlerinin tedavi esnasındaki progresyonunda tümör hücre plastisitesinin (lineage plasticity) etkili olduğu gösterildi<sup>(49)</sup>. Plastisitenin bir biçiminin, nöronal belirteçleri (sinaptofizin, kromogranin, CD56, INSM1) ekspres eden ve kendine özgü histomorfolojisi olan küçük hücreli nöroendokrin karsinoma ilerleme ve AR duyarsızlığı ile karakterize olduğu görüldü. Ayrıca epigenetik olaylarında transdiferansiyasyonda rolü olduğuna ilişkin kanıtlara ulaşıldı. Araştırmacıların elde ettiği bulgulara göre, plastisitenin tümörde belirli genetik koşullar zemininde (TP53, RB1, PTEN kaybı gibi) ortaya çıkan epigenetik değişiklikler tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Hasta gruplarında ise KHNEK ve t-NEPK’de bazı epigenetik düzenleyicilerin (EZH2 gibi) aşırı ekspresyonu ve spesifik DNA metilasyon profili gösterildi. Multipotent prostat kanseri hücrelerinin t-NEPK’na farklılaşmasına neden olabilecek epigenetik faktörlerin belirlenmesi araştırmaların konusu olacağı öngörülebilir. Prostat bezinde nöroendokrin hücreler bulunur. Primer nöroendokrin neoplazmların bir kısmının bu hücrelerden kaynaklandığı düşünülür<sup>(50)</sup>.

Adenokarsinomlarının %10-15’ni t-NEPK’ların oluşturduğu bildirilmiştir. Prostatın primer KHNEK’ları ise oldukça nadirdir (< %1). Özellikle yüksek Gleason dereceli adenokarsinomların birçoğunda fokal

nöroendokrin diferansiyasyon görülmür. Önemine ilişkin kanıtlar olmadığından, rutin pratikte immünohistokimyasal olarak nöroendokrin belirteçlerin çalışılması önerilmemektedir<sup>(25)</sup>.

Ayrı bir antite olarak kabul edilen bu tümör morfolojik çeşitlilik gösterir. Saf nöroendokrin morfoloji veya az diferansiyel adenokarsinom komponenti (> Gleason skor 8) ile birlikte mikst tümör olarak karşımıza çıkabilir (Şekil 5). Tanıda, bunlarla birlikte androjen yoksunluk tedavi öyküsünün bilinmesi gereklidir<sup>(25)</sup>.

T-NEPK olgularının yarısından fazlasında transdiferansiyasyonun tedavinin ilk 2 yılı içinde geliştiği ve medyan sağkalım süresinin 7 ay olduğu bildirilmiştir. AR inhibitörlerine karşı, reseptör amplifikasyonu veya mutasyonları neticesinde gelişen direnç mekanizmalarının aksine, prostatik KHNEK AR hedefleme tedavisine yanıt vermez. Bu tümörlerin tedavisindeki zorluklar ve hasta ölüm oranlarının yüksekliği klinisyenler için hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir<sup>(51,52)</sup>.

### Makroskopik Örnekleme ve Patoloji Raporlarında Bulunması Gereken Parametreler

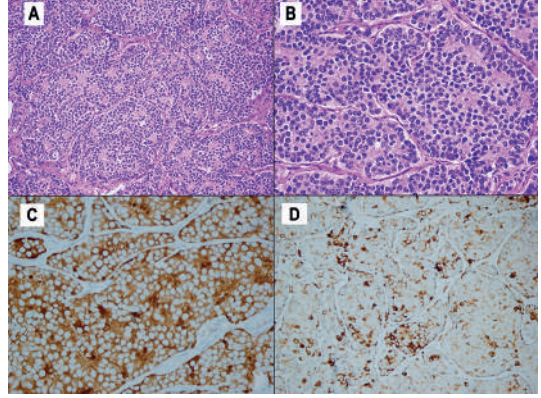
Prostat biyopsilerinin (iğne, TUR, prostatektomi) makroskopik inceleme, örnekleme ve raporlanmasına yönelik kılavuzlar bulunmaktadır<sup>(53,54)</sup>.

İğne biyopsileri ayrı ayrı örneklenir ve her kor için tanı verilir. Raporunda tümörün histolojik tipi, tümörün biyopsideki %'si veya uzunluğu, Gleason skoru, patern 4 var ise tümördeki oranı (% olarak), kribriform patern, perinöral, lenfatik ve vasküler invazyon, PIN, intraduktal karsinom ve diğer patolojik bulgular yer almalıdır.

TUR materyallerinde tümörün histolojik tipi, tümör oranı, Gleason skoru, patern 4 ve 5 varsa %'si, kribriform patern (fokal/multifokal), tümörde tedavi etkisi (hormonal tedavi/radyoterapi), perinöral, lenfatik ve vasküler invazyon, PIN, intraduktal karsinom, prostat dışı yayılım ve seminal vezikül invazyonu (varsa) ve diğer patolojik bulgular bulunmalıdır.

Prostat kanserleri düzensiz, solid, sert kıvamlı nodüller oluşturmadıkça ki bunlar genelde yüksek dereceli tümörlerdir, makroskopik olarak fark edilemez. Bu nedenle, laboratuvar imkanları uygunsa radikal prostatektomi materyalinin tamamının incelenmesi önerilir. Merkezimizdeki rutin uygulamamızda apeks ve mesane boynu 0,6-0,8 cm kalınlıkta halka şeklinde organdan ayrılır; kalan doku apeksten bazise doğru 0,3 cm kalınlıkta tam kat dilimlenerek megakasetler ile işleme alınır. Apeks ve mesane boynu sağ/sol ve anterior/posterior oryantasyonu yapılarak, prostatik üretradan dışarı doğru saat kadranı şeklinde dilimlenerek örneklenir. Bu

yöntem ile özellikle cerrahi sınır, periprostatik doku yayılımı, kapsül invazyonu ve tümör multifokalitesi gibi parametreleri değerlendirmek daha kolaydır. Mikroskopik incelemede tümör sınırları belirlenmekte, makroskopik fotoğrafta tümörlü alanlar işaretlenebilmekte ve raporlara eklenebilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5: Tedaviye bağlı nöroendokrin prostat kansinomu. A: Kastrasyona dirençli yüksek dereceli (Gleason skor 9) prostat kansinomuun metastatik lenf nodundaki tümör dokusu B: Tümör hücreleri nispeten geniş sitoplazmalı hücrelerdir ve nükleer atipi belirgindir C: Tümör hücrelerinde nöroendokrin belirteç olan sinaptofizin ile difüz, sitoplazmik pozitifite D: Tümör hücrelerinde PSAP pozitifliği (PSAP, prostat spesifik asit fosfataz, prostat dokusu tarafından üretilen bir enzimdir) (H&E, sinaptofizin, PSAP; x200, x400).

Radikal prostatektomiye ait patoloji raporlarında tümörün histolojik tipi, primer Gleason paterni, Gleason skor, patern 4 % oranı, patern 5 % oranı, tersiyer patern, grade grup, patern 4 alanlarında kribriform patern (fokal/multifokal), intraduktal karsinom komponenti (varsa % oranı), perinöral invazyon (intraparankimal ve nörovasküler demet ayrımı yapılmalı), lenfatik ve vasküler invazyon, tümör lokalizasyonu, fokal/multifokal oluşu, tümör yüzdesi (veya hacmi), prostat dışı yayılım, kapsül invazyonu, mesane boynu invazyonu, seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınırlar (pozitif ise; fokal/multifokal, bu alanların lokalizasyonları ve düzey boyunca uzunlukları; cerrahi sınırın pozitif olduğu alanlardaki tümörün Gleason paterni; ayrıca, prostat dışı yayılım alanında cerrahi sınır pozitifliği mevcut ise bu da belirtilmeli), patolojik evre, prostatik intraepitelial neoplazi (HGPN), tümör dışı prostat dokusundaki patolojik bulgular, prostatik üretra, lenf nodları (varsa; en büyük metastatik lenf nodunun boyutu, perinodal invazyon belirtilmeli) bulunması önerilir. Bu parametrelerin bir kısmı patolojik evrelemede kullanılmaktadır, bir kısmının prognostik önemi vardır.

## KAYNAKLAR

- (1) <https://gco.iarc.fr/today>.
- (2) Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61 (6): 1079-92.
- (3) Perner CH, Ebot EM, Wilson KM, et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018 Dec 3; 8 (12): a030361.
- (4) Xu J, Labbate CV, Isaacs WB, et al. Inherited risk assessment of prostate cancer: it takes three to do it right. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23 (1): 59-61.
- (5) Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol* 2017; 71 (5): 740-7.
- (6) Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet.* 2018; 50 (7): 928-36.
- (7) Yuan J, Kensler KH, Hu Z, et al. Integrative comparison of the genomic and transcriptomic landscape between prostate cancer patients of predominantly African or European genetic ancestry. *PLoS Genet.* 2020 Feb 14; 16 (2): e1008641.
- (8) Koga Y, Song H, Chalmers ZR, et al. Genomic Profiling of Prostate Cancers from Men with African and European Ancestry. *Clin Cancer Res.* 2020; 26 (17): 4651-60.
- (9) Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (1): 11-24.
- (10) Joshu CE, Mondul AM, Menke A, et al. Weight gain is associated with an increased risk of prostate cancer recurrence after prostatectomy in the PSA era. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 544-51.
- (11) Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, et al. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol* 2017; 35 (6): 867-74.
- (12) Knize MG, Salmon CP, Mehta SS, et al. Analysis of cooked muscle meats for heterocyclic aromatic amine carcinogens. *Mutat Res* 1997 12; 376: 129-34.
- (13) Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, et al. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cancer Genome Atlas Research Network. Cell.* 2015; 163 (4): 1011-25.
- (14) Trabzonlu L, Kulac I, Zheng Q, et al. Molecular Pathology of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia: Challenges and Opportunities. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019; 9 (4): a030403.
- (15) Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310 (5748): 644-8.
- (16) Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010; 18 (1): 11-22.
- (17) Hieronymus H, Schultz N, Gopalan A, et al. Copy number alteration burden predicts prostate cancer relapse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111 (30): 11139-44.
- (18) Li Y, Yang R, Henzler CM, et al. Diverse AR Gene Rearrangements Mediate Resistance to Androgen Receptor Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26 (8): 1965-76.
- (19) Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371 (11): 1028-38.
- (20) Kaur H, Samarska I, Lu J, et al. Neuroendocrine differentiation in usual-type prostatic adenocarcinoma: Molecular characterization and clinical significance. *Prostate* 2020; 80 (12): 1012-23.
- (21) Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (5): 443-53.
- (22) Giri VN, Knudsen KE Kelly WK, et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* 2020; 38 (24): 2798-2811.
- (23) Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, et al. MSH2 Loss in Primary Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (22): 6863-74.
- (24) Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-de-

- tected prostate cancer. *Br J Cancer* 2014; 111 (6): 1238-40.
- (25) <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/36>.
- (26) Humphrey PA, Amin MB, Berney DM, et al. Acinar adenocarcinoma, In 4th eds. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARC 2016 pp 138-62.
- (27) Paner GP. Acinar Adenocarcinoma, In Amin MB, Tickoo SK (Eds), *Diagnostic Pathology Genitourinary, Second edition Canada Elsevier* 2016 pp 608-25.
- (28) Paner GP. Acinar Adenocarcinoma Variants, In Amin MB, Tickoo SK (Eds), *Diagnostic Pathology Genitourinary, Second edition Canada Elsevier* 2016 pp 626-37.
- (29) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (9): 1228-42.
- (30) 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 (2): 244-52.
- (31) van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020; 44 (8): e87-e99.
- (32) Epstein JI, Amin MB, Fine SW, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2021; 145 (4): 461-93.
- (33) Ström 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 (2): 222-32.
- (34) Nagpal K, Foote D, Tan F, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Gleason Grading of Prostate Cancer From Biopsy Specimens. *JAMA Oncol* 2020; 6 (9): 1372-80.
- (35) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2017.
- (36) Amin MB, Edge S, Greene F, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York (NY): Springer; 2017.
- (37) Hong SK, Han BK, Chung JS, et al. Evaluation of pT2 subdivisions in the TNM staging system for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102 (9): 1092-6.
- (38) Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell*. 2015 16; 162 (2): 454.
- (39) Mateo J, Boyses G, Barbieri CE, et al. DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol* 2017; 71 (3): 417-25.
- (40) Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Clinical Significance of Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA Detection in Circulating Tumor Cells of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With First- and Second-Line Abiraterone and Enzalutamide. *J Clin Oncol* 2017; 35 (19): 2149-56.
- (41) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357 (6349): 409-13.
- (42) Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol* 2019; 5 (4): 471-8.
- (43) Liu H, Zhou H, Yan L, et al. Prognostic significance of six clinicopathological features for biochemical recurrence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 9 (63): 32238-49.
- (44) Zhang LJ, Wu B, Zha ZL, et al. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2018; 18 (1): 5.
- (45) Jiang W, Zhang L, Wu B, et al. The impact of lymphovascular invasion in patients with prostate cancer following radical prostatectomy and its association with their clinicopathological features: An updated PRISMA-compliant systematic



- review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (49): e13537.
- (46) Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, et al. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2017; 35 (8): 499-506.
- (47) Haney NM, Faisal FA, Lu J, Guedes LB, et al. PTEN Loss with ERG Negative Status is Associated with Lethal Disease after Radical Prostatectomy. *J Urol* 2020; 203 (2): 344-50.
- (48) Gillard M, Lack J, Pontier A, et al. Integrative Genomic Analysis of Coincident Cancer Foci Implicates CTNNB1 and PTEN Alterations in Ductal Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* 2019; 5 (3): 433-42.
- (49) Mu P, Zhang Z, Benelli M, et al. SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer. *Science* 2017; 355 (6320): 84-8.
- (50) Davies AH, Beltran H, Zoubeidi A. Cellular plasticity and the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (5): 271-86.
- (51) Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* 2011; 1 (6): 487-95.
- (52) Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 2019; 121: 7-18.
- (53) International Collaboration on Cancer Reporting [Internet]. ICCR; 2020. Datasets for urinary / male genital; cited 2020 Nov 19. Available from: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital>.
- (54) [https://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2011/Prostate](https://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/Prostate).



# RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI İDRAR KAÇIRMADA GÜNCEL TEDAVİLER

Dr. Göktuğ Kalender, Dr. Bülent Çetinel

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

## Özet:

*Radikal prostatektominin sık görülen komplikasyonlarından biri olan idrar kaçırma erkeklerde yaşam kalitesini önemli derecede bozmaktadır. Bu yazıda radikal prostatektomi sonrası ortaya çıkan idrar kaçırmanın patofizyolojisi, değerlendirilmesi, ürodinamik bulgular ve güncel tedavi yöntemleri anlatılmıştır.*

## Abstract:

*Prostadical prostatectomy urinary incontinence is a frequent complication and disturbs quality of life significantly. This manuscript reviews the pathophysiology, evaluation, urodynamic findings, and the current treatment options of prostadical prostatectomy incontinence.*

## Giriş

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir ve çoğunlukla erkekler, hayatlarının aktif dönemindeyken ortaya çıkar<sup>(1, 2)</sup>. Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinin seçkin tedavi yöntemleri radikal prostatektomi ve radyoterapidir. Radikal prostatektominin sık görülen komplikasyonlarından biri olan idrar kaçırma, erkeklerde yaşam kalitesini önemli derecede bozmaktadır<sup>(3)</sup>. İyi huylu prostat büyümesi ameliyatlarından (TURP veya açık prostatektomi) sonra idrar kaçırma % 1-2 gibi düşük bir sıklıkta görülürken radikal prostatektomi sonrası idrar kaçırma görülme sıklığı % 7-74 gibi geniş bir aralıkta verilmektedir<sup>(4)</sup>. Görülme sıklığının bu kadar geniş aralıkta olmasının başlıca nedenleri, yapılan kaçırma tanımlarındaki ve veri toplama yöntemlerindeki farklılıklardır. Örnek vermek gerekirse; radikal prostatektomili hastaların ameliyat sonrası kontinans durumunu değerlendiren kliniğimizde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların takiplerinde % 56'sının idrar kaçırıldığı saptandı. Bu çalışmada hastaların % 48'inin sosyal kontinans (günde bir veya daha seyrek idrar kaçırma) olduğu ancak % 8'inin ise önemli derecede idrar kaçırıldığı belirlendi. Görüldüğü gibi bu çalışmada da idrar kaçırmanın tanımlanmasına bağlı

olarak görülme sıklığı %8-56 arasında değişmektedir. Bu çalışmada veri toplama yöntemi olarak hastanın kendisinin doldurduğu idrar kaçırma sorgulama formu kullanılmıştır. Ameliyat sonrası idrar kaçırma görülme sıklığı özellikle ameliyatı yapan ekip tarafından yapılan sorgulamalarda daha düşük çıkmaktadır.

## Normal İşeme Fizyolojisi ve Radikal Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırmanın Patofizyolojisi

Erkeklerde idrar tutma (kontinans) detrusor kası, proksimal intrinsek sfinkter, rabdosfinkter ve pubouretral ligamanların oluşturduğu uretral askı mekanizmalarının uyumlu ve normal çalışması sonucunda sağlanmaktadır<sup>(5, 6)</sup>. Radikal prostatektomi ameliyatlarında, proksimal uretral sfinkter, asıcı bağlar (pubouretral ligamanlar) ve proksimal intrinsek sfinkterin bir kısmı çıkarılır. Dolayısıyla radikal prostatektomi sonrası kontinansın devam ettirilebilmesi büyük ölçüde rabdosfinkter fonksiyonunun korunmasına bağlıdır<sup>(7)</sup>. Ayrıca operasyon sırasında rabdosfinkteri innerve eden pudendal sinir lifleri de hasar görebilmekte ve bunun sonucunda hem rabdosfinkterin kasılma gücü bozulmakta hem de sfinkterin kas dokusu incelmektedir<sup>(7)</sup>. Bu ameliyat sırasında

detrusor kasının ve trigonon innervasyonu da bozulabilir ve bu da detrusor kontraktilesinin ve mesane kompliyansının azalmasına neden olabilir<sup>(8,9)</sup>.

Prostatektomi ameliyatı sonrası idrar kaçırmanın en sık nedeni eksternal (distal) uretral sfinkterde hasara bağlı ortaya çıkan sfinkter yetmezliğidir<sup>(10)</sup>. Genellikle stres tipi idrar kaçırma semptomlarıyla (öksürürken, ıkınırken, hareket ederken, efor sarf ederken idrar kaçırma) karşımıza çıkar<sup>(11,12)</sup>.

Öte yandan bu tip ameliyatlardan sonra detrusor aşırı aktivite (DAA) ve hipokompliyans gibi depolama devresindeki mesane kaynaklı işeme bozuklukları da saptanabilir ve idrar kaçırma neden olabilir<sup>(13)</sup>. Detrusor aşırı aktivite ve hipokompliyans durumlarında genellikle sıkışma tipi idrar kaçırma semptomu ortaya çıkmaktadır. Burada vurgulamak gerekir ki; radikal prostatektomi öncesi hastalarda depolama ve boşaltım devresine ait çeşitli işeme bozuklukları bulunabilir ve ameliyat sonrası görülen idrar kaçırma bazen ameliyat öncesinde de var olan işeme bozukluklarına bağlı olabilir. Örneğin, radikal prostatektomi sonrası idrar kaçırma tanımlayan hastaların %41'inde preoperatif ürodinamik anormalliklerin bulunduğu ve bunların yarısında detrusor aşırı aktivite olduğu saptanmıştır<sup>(10)</sup>. Yine bu hastaların yaklaşık %50'sinde preoperatif azalmış mesane kompliyansı ve detrusor kasılma bozukluğu saptanmıştır<sup>(14)</sup>.

Radikal prostatektomi sonrası detrusor underaktivite (DUA) ve mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) gibi boşaltım devresine ait işeme bozuklukları da görülebilir<sup>(10)</sup>. Eğer radikal prostatektomi sonrası bir hastada DUA (bu durum ameliyat öncesinde de var olabilir) veya MÇT gibi boşaltım devresine ait bir işeme bozukluğu saptanırsa ve boşaltım bozukluğuna bağlı fazla miktarda (genellikle 400-500ml'nin üzerinde) artık idrar söz konusu olursa dolup taşma tipi (paradoks) idrar kaçırma ortaya çıkabilir. Böyle bir durumda genellikle devamlı ve/veya stres tip idrar kaçırma yakınması söz konusudur.

**Tablo 1: İK: İdrar Kaçırma, DAA: Detrusor Aşırı Aktivite, ÜSTİK: Ürodinamik Stres İdrar Kaçırma, DUA: Detrusor Underaktivite, MÇT: Mesane Çıkım Tıkanıklığı**

Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırmanın Nedenleri ve Semptom Tipleri		
	Depolama Evresi	Boşaltım Evresi
Mesane Kaynaklı İdrar Kaçırma	DAA, Hipokompliyans • Sıkışma tipi İK semptomları	DUA • Taşma tipi İK • Devamlı veya • Stres tip İK semptomları
Uretra Kaynaklı İdrar Kaçırma	Sfinkter Yetmezliği • Stres tip İK semptomları	MÇT • Taşma tipi İK • Devamlı veya • Stres tip İK semptomları

## Radikal Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırma Değerlendirme

Alt üriner sistem yakınmalarının değerlendirilmesi için ayrıntılı bir öykü değerli bilgiler verir. İdrar kaçırmanın tipi, şiddeti, sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin belirlenebilmesi için Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan ICIQ-SF kullanma kolaylığı ve pratikliği açısından etkin ve yararlı bir sorulama formudur. İşeme günlüğü de idrar kaçırmanın sıklığını, şiddetini ve aynı zamanda kişinin işlevsel mesane kapasitesini belirleyen önemli bir değerlendirme yöntemidir.

Fizik muayene sırasında yapılan provokatif stres testinde ıkınma ve öksürük sırasında ortaya çıkan ve stres manevraları sonrasında kaybolan idrar kaçırma eksternal uretral (distal) sfinkter yetmezliğini düşündürür.

Tam idrar tahlilinde lökositüri saptanması bir idrar yolu enfeksiyonunun idrar kaçırma neden olabileceğini akla getirmelidir.

Artık idrar miktarı ölçümü MÇT veya DUA'ya bağlı dolup taşma idrar kaçırmasının dışlanmasında kullanılan önemli bir değerlendirme yöntemidir.

Prostatektomi sonrası ortaya çıkan idrar kaçırmanın değerlendirilmesinde hem idrar kaçırmanın altında yatan nedenin belirlenmesi hem de sfinkter yetmezliğine sıklıkla eşlik eden mesaneye ait işlevsel bozuklukların ortaya konulabilmesi için çok kanallı ürodinamik tetkikler sıklıkla kullanılmaktadır.

Mesane çıkımında tıkanıklık düşünülen durumlarda tıkanıklığın yerini belirlemek için video-ürodinamik tetkik yararlı olmakla beraber prostatektomi sonrası idrar kaçırmanın değerlendirilmesinde mutlaka uygulanması gereken bir yöntem değildir.

Anastomotik darlık ya da uretra darlığı düşünülen durumlarda tanı ve çoğu kez de tedavi amaçlı endoskopik girişimler uygulanmalıdır.

**Tablo 2: Prostatektomi sonrası idrar kaçırmanın değerlendirilmesi**

Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırmanın Değerlendirilmesi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Öykü (sorgulama formu da içeren)</li> <li>• Fizik Muayene</li> <li>• İşeme günlüğü</li> <li>• Tam idrar tetkiki</li> <li>• Artık idrar miktarı ölçümü</li> <li>• İdrar akım hızı ölçümü</li> <li>• Çok kanallı ürodinamik tetkikler</li> <li>• Endoskopik girişimler</li> </ul>

## Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırma Ne Zaman Ürodinami Yapılmalı?

Çok kanallı invaziv ürodinamik tetkiklerin kullanılmasındaki temel gereklilik bu tetkiklerden elde edi-

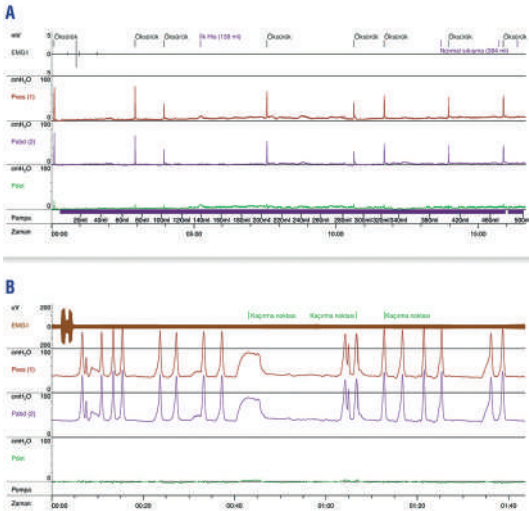
lecek verilerin tedavi şeklini değiştirebilecek olması durumudur. İdrar kaçırmayla ilgili uluslararası kılavuzların çoğu idrar kaçırmaya cerrahi yöntemlerle tedavi edilecekse invaziv ürodinamik tetkiklerin kullanılmasını önermektedir.

### Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırma da Görülen Ürodinamik Bulgular ve Tedavi

Prostatektomi sonrası idrar kaçırmının değerlendirilmesinde kullanılan invaziv ürodinamik tetkikler en sık nedenin eksternal uretral sfinkter (EUS) yetmezliği olduğunu göstermektedir. Ancak EUS yetmezliğine sıklıkla diğer mesane işlev bozuklukları (hipokompliyans, DAA ve DUA) ve mesane çıkım tıkanıklığı (anastomotik ve uretral darlıklar) da eşlik etmektedir.

### Eksternal Uretral Sfinkter Yetmezliği

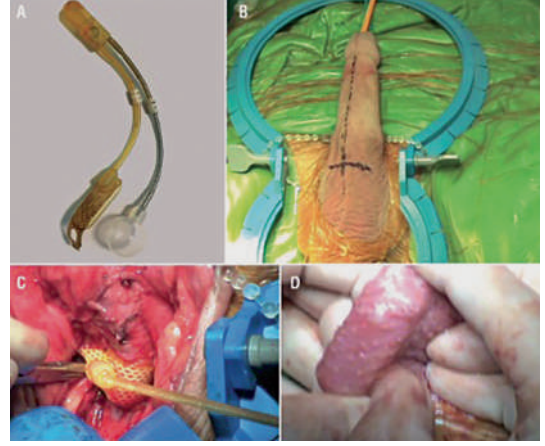
Bu durum abdominal veya valsalva kaçırma anı basıncı (ALPP veya VLPP) ölçüm testiyle ortaya konulur (Şekil 1). Prostatektomi sonrası idrar kaçıran hastaların yaklaşık yansında saf EUS yetmezliği söz konusudur. Böyle bir durumda ALPP değerlerinin 60cm H<sub>2</sub>O'nun altında olması, periuretral kitle oluşturan ajanların enjeksiyon tedavisinin başarı şansını düşürmektedir. Eksternal uretral sfinkter yetmezliğinde görülen idrar kaçırmının şiddeti günlük kullanılan pedlerin tartılmasıyla da yapılabilir. Buna göre günlük ped ağırlığı 100 gram altındaysa hafif, 100-400 gram arasındaysa orta ve 400 gramın üzerindeyse şiddetli idrar kaçırmaya söz konusudur. Distal sfinkter yetmezliğine bağlı hafif şiddette idrar kaçırmada, konservatif yaklaşımlar, pelvis taban kas kuvvetlendiren egzersizler ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (duloksetin) gibi cerrahi dışı tedaviler uygulanmalıdır.



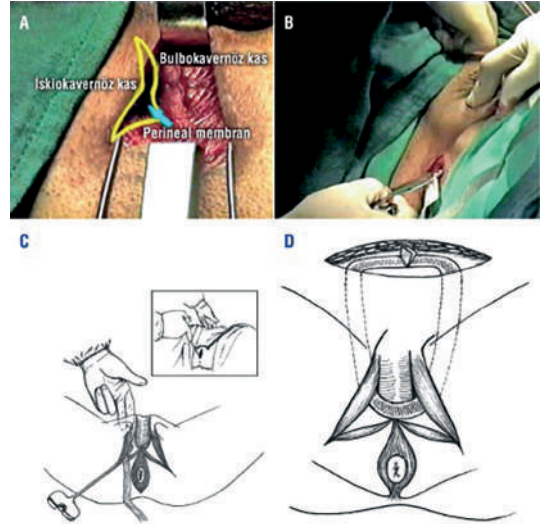
Şekil 1: Prostatektomi sonrası idrar kaçıran bir hastada A) Dolum sistometrisinde normal bulgular, B) Abdominal kaçır-

ma anı basınç ölçümü testinde sfinkter yetmezliği (ÜSTİK). Her iki testte de EMG ölçümü yapılmamıştır.

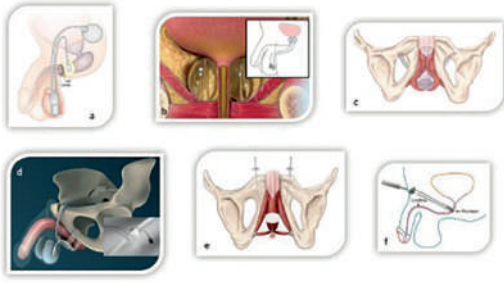
Radikal prostatektomi sonrası idrar kaçırmaya olan hastaların %1 -%10'unda cerrahi tedavi gerekmektedir(15, 16). Eksternal uretral sfinkter yetmezliğine bağlı şiddetli idrar kaçıran hastalarda cerrahi tedavi seçeneği olarak çevresel bir kapatıcı cihaz olan yapay üriner sfinkter (AUS) (Şekil 2, 4) ameliyatı altın standart olarak kabul edilmiştir(17). Radikal prostatektomi sonrası eksternal uretral sfinkter yetmezliğine bağlı idrar kaçırmının cerrahi tedavisi aşağıda anlatılmıştır.



Şekil 2: A) Yapay üriner sfinkter (AUS), B) AUS yerleştirilmesi için yapılan penoskrotal kesi, C) Yapay sfinkter kafının bulboz uretra çevresine yerleştirilmesi, D) Pompanın skrotal poşa yerleştirilmesi.



Şekil 3: Erkeklerde Sling Ameliyatı, A) Perineal Anatomi, B,C) Trokarın meşi perineal membrandan suprapubik rektus fasyası üzerine taşınması, D) Meşin iki kolunun rektus fasyası üzerinde birleştirilmesi.



**Şekil 4:** Erkek stres tip idrar kaçırma tedavisi için cerrahi cihazlar. (a) Çevresel sıkıştırıcı üç parçalı yapay sfinkter AMS800 (Boston Scientific, ABD). (b) Çevresel olmayan kapatıcı cihaz ProACT (UroMedica, ABD). (c) Sabit erkek askı AdVanceXP (Boston Scientific, ABD). (d) Ayarlanabilir erkek askı ATOMS (A.M.I., Avusturya). (e) Ayarlanabilir erkek askı Argus (Promedon, Arjantin). (f) Ayarlanabilir erkek askı RemeeX (Neomedic, İspanya)<sup>(33)</sup>.

### Çevresel Kapatıcı Cihazlar

AUS, uretral kaf, pompa ve rezervuar içeren üç parçalı bir cihazdır. AUS'ün işlev modu, hidrolik bir mekanizmaya dayalı olarak uretranın çevresel olarak sıkıştırılmasıdır. En çok kullanılan AUS cihazı AMS 800 (Boston Scientific) cihazıdır<sup>(18, 19)</sup>. AUS'ün kontinans oranı %61 ile %100 arasında bildirilmektedir<sup>(20)</sup>. Orta - şiddetli erkek stres tip idrar kaçırma tedavisi için AUS önerilir. Bir meta-analizde ortalama enfeksiyon ve erozyon oranı %8.5, mekanik başarısızlık %6.2, uretral atrofi %7.9 ve ortalama yeniden müdahale oranı %26 bulunmuştur<sup>(21)</sup>. En fazla literatür ve takip süresi sunan AMS800'ün yanı sıra, başka AUS cihazları da bulunmaktadır. Victo (Promedon, Cordoba, Arjantin), AMS800'e benzer üç parçalı bir cihazdır, ancak pompanın alt kısmında bulunan bir porta perkütan sıvı enjeksiyonu yoluyla intraluminal basıncı artırarak cihazı ayarlama imkanı sunar. Zephyr (Zephyr Surgical Implants, Geneva, Switzerland) yalnızca bir pompa ve bir uretral manşet içeren iki parçalı bir cihaz sunar.

### Çevresel Olmayan Kapatıcı Cihazlar

ProACT® (Uromedica, Plymouth, ABD) çevresel olmayan bir kapatıcı cihazdır. Mekanizma proksimal uretranın laterale yerleştirilmiş iki balona dayanmaktadır. Balonlar bir ambulatoriyer madde ile doldurulur ve uretranın mekanik olarak sıkıştırılmasına neden olur (Şekil 4). Başarı oranları %62 ile %68 arasında bildirilirken, eksplantasyon oranı %12,3'tür. En sık görülen komplikasyonlar erozyon (%3.2-10.9) ve dislokasyondur (%4-6.2)<sup>(22)</sup>. Diğer prospektif serilerde %11 ile %58 arasında komplikasyon oranları bildirmiştir<sup>(23)</sup>. Şu anda Avrupa kılavuzlarında ProACT®, prostatektomi sonrası idrar kaçırma tedavisi için etkili olarak ifade edilmiş fakat, özellikle pelvik radyasyon tedavisinden sonra sık eksplantasyon ve komplikasyon oranları belirtilmiştir<sup>(23)</sup>.

### Periüretal Kitle Oluşturan Ajanlar

Teorik olarak kitle oluşturan ajanlar, hafif idrar kaçırması olan, ameliyat için uygun olmayan veya implante edilebilir cihazlarla ameliyat olmak istemeyen hastalar için bir tedavi seçeneği olabilir<sup>(24)</sup>. Uzun dönem başarı oranları düşük olan bu yöntemin embolizasyon, migrasyon, alerjik ve fibrotik reaksiyonlar gibi çeşitli komplikasyonları da görülmektedir. Yeni nesil kitle oluşturan ajanlar, göç etmeyen ve emilmeyen özellikleriyle karakterize edilir<sup>(25)</sup>. Kadınlarda stres tipi idrar kaçırma tedavisinde periüretal kitle oluşturan ajanlar yaygın olarak kullanılmasına rağmen, erkeklerde özellikle prostatektomi sonrası idrar kaçırma tedavisine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Ayrıca enjeksiyon miktarı ve pozisyonu ile ilgili standart bir cerrahi teknik yoktur<sup>(23)</sup>.

### Erkek Askı Ameliyatları

Erkek askıları, hafif - orta derecede stres tip idrar kaçırma tedavisinde önerilmektedir<sup>(23)</sup>. Erkek askı ameliyatları, retropubik veya transobturator bir yaklaşımla bulbar uretra altına bir askının yerleştirildiği minimal invaziv prosedürlerdir<sup>(23)</sup> (Şekil 3, 4). Sabit ve ayarlanabilir askılar olarak ayrılırlar.

### Sabit Sling

Sabit askıların çalışma şekli, sfinkter mekanizmasını doğrudan etkilemeden uretranın proksimal pozisyona yeniden yerleştirilmesidir. Distal uretral sfinkter, sfinkterik membranöz uretra içindeki koaptatif zonu artırarak uretral bulbusun altındaki bir hamak tarafından dolaylı olarak desteklenebilir. Artan fiziksel egzersiz sırasında kan akımı desteklenen korpus spongiosumda birikir ve bu sayede erkek askısının sağladığı koaptasyon bölgesini artırır<sup>(26)</sup>. Bununla birlikte, mevcut düşünceler, uretral sfinkterin en azından kısmi veya tam varlığının varlığına dayanmaktadır. Bu nedenle, hafif ila orta dereceli idrar kaçırması olan erkek hastalarda sabit askı endikedir<sup>(23)</sup>. En çok araştırılan sabit erkek askı, Advance ve ikinci nesil AdVanceXP'dir (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, ABD). Seçilmiş bir hasta popülasyonunda AdVanceXP'nin orta vadeli takibinde, hastaların sırasıyla %68.8'i ve %22.8'i ya iyileşmiş ya da iyileşmiş, ortalama idrar kaybı 19.1 g'a düşmüştür. Önemli olarak, bu hastaların hiçbirinde intraoperatif veya uzun süreli komplikasyon gelişmemiştir<sup>(27)</sup>. Yakın tarihli bir meta-analizde, sabit askılar için objektif kür oranları %8,3 ile %87 arasında bildirilmiştir. En sık görülen komplikasyon ağrı (%1,3), en sık görülen ikinci komplikasyon ise çoğunlukla geçici olarak ifade edilen üriner retansiyondur<sup>(28)</sup>.

### Ayarlanabilir Sling

Ayarlanabilir askılar, askı kollarını sıkarak veya uretranın altında bulunan bir yastığı doldurarak, askı gerginliğinin veya uretranın kompresyonunun adjuvan adaptasyonu imkânı sunar (**Şekil 4**). Şu anda, ticarileştirilmiş üç ayarlanabilir askı mevcuttur: Remeex (Neomedic, Madrid, İspanya), Argus (Promedon, Cordoba, Arjantin) ve ATOMS (A.M.I., Feldkirch, Avusturya). Şu anda en çok araştırılan ayarlanabilir askı ATOMS'dur. ATOMS'lu toplam 1.393 hastayı içeren yakın tarihli bir meta-analizde, ortalama kür oranı %67 ve stres tip idrar kaçırmadaki iyileşme %90 olarak bildirilmiştir. Toplam komplikasyon oranı %16,5 olmasına rağmen majör komplikasyonlar, sadece %3 hastada saptanmıştır<sup>(29)</sup>. Tüm ayarlanabilir askılar dahil edilerek yapılan bir meta analizde kür oranı %17 ile %92 arasında bildirilmektedir. Kronik ağrı oranı %1,5 ve en sık görülen komplikasyon, cihazın sonradan eksplantasyonu ile enfeksiyonu olarak saptanmıştır<sup>(28)</sup>.

### Otolog Sling

Robot yardımcı radikal prostatektomi (RARP) sırasında veziko-uretral anastomozun altına otolog bir vas deferens askısının intraoperatif yerleştirilmesi stratejisi, erken kontinansın geri dönüşünü iyileştirmek amacıyla araştırılmıştır<sup>(23)</sup>. İki randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) bir aylık takipte askı avantajlı görülmüştür<sup>(30,31)</sup>. Fakat daha büyük bir RKÇ (n=195), altı ayda gruplar arasında kontinans ve yakın kontinans oranları benzer görülmüştür<sup>(32)</sup>.

### Detrusor Underaktivite

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) Detrusor Underaktivite'yi detrusor kasılmasının şiddet ve/veya süresinin yetersiz olması nedeniyle mesane boşaltımının uzaması ve/veya normal bir sürede tam bir mesane boşaltımının sağlanamaması şeklinde tanımlamaktadır.

### Prostatektomi olmamış erkeklerde basınç akım çalışmasında DUA kriterleri:

- Valsalva ile işeme,
- Düşük PdetQmax ve
- Düşük Qmax sayılabilir.

Ancak prostatektomi ameliyatı olan bir erkekte mesane çıkım direnci azalacağı için idrarı çok düşük detrusor basınçlarıyla da boşaltabilir. Ayrıca, prostatektomi olmuş bir hastada DUA yanında EUS yetmezliği de söz konusuysa çıkım direnci çok düşük olduğu için düşük PdetQmax DUA tanısında uygun bir kriter olmayabilir. Böyle hastalarda izometrik detrusor kasılma basıncının (Piso) ölçülmesi detrusorun kasılma gücü hakkında daha nesnel bilgi verecektir. Bu ölçüm, basınç akım çalışması sırasında mekanik stop testi ile yapılmakta-

dır. Basınç akım çalışması sırasında hasta işerken penil uretra yavaşça sıkılır ve idrar akımı durdurulur. Bu manevra sırasında ortaya çıkan maksimum detrusor basıncı Piso olarak adlandırılır. İzometrik detrusor basıncının 50cm H<sub>2</sub>O'nun altında olması DUA tanısı koydurur. Ancak Piso'nun belirlenebilmesi için basınç akım çalışmasında hastanın idrar yapabiliyor olması gerekir. Detrusor underaktivite ile birlikte görülen EUS yetmezliğinin cerrahi tedavisinde sling ameliyatı uygulamamak gerekir. Böyle bir uygulamada idrar retansiyonu riski yüksektir. Böyle hastalarda uygun cerrahi tedavi yöntemi AUS ameliyatıdır. Çünkü işeme sırasında uretral karın içindeki yapay sfinkterin balon kısmına pompalandığı için kaf uretrada kapanma oluşturmamakta ve hasta valsalva manevrasıyla idrarını boşaltabilmektedir.

Prostatektomi sonrası DUA'ya bağlı dolup taşma idrar kaçırmasında seçkin tedavi yöntemi temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) dur.

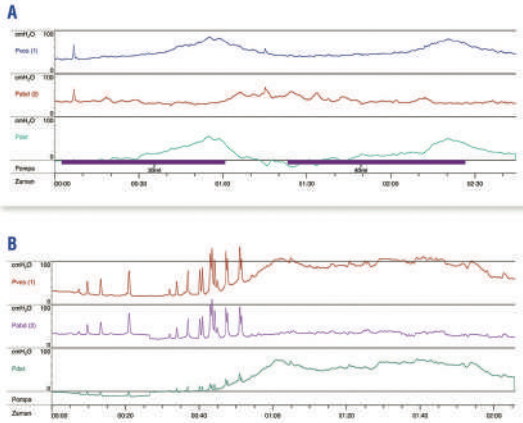
### Detrusor Aşırı Aktivite

Prostatektomi sonrası idrar kaçıran hastaların %10'unda idrar kaçırmanın tek nedeni DAA'dır (**Şekil 5**). Bu durumda başlangıçta aşırı sıvı alımının ve kafeinli içeceklerin kısıtlanması ve farmakolojik tedavi (antimuskarinik ilaçlar ve β3 agonistler) uygulanır. Tedaviye dirençli durumlarda veya farmakolojik tedaviye bağlı şiddetli yan etkilerin oluşması halinde transkutanöz posterior tibial sinir stimülasyonu (TPTNS), mesane detrusor kasına botulinum toksin enjeksiyonu ve sakral nöromodülasyon tedavi seçenekleri uygulanabilir. Mesaneye botulinum toksin enjeksiyonundan sonra % 20 oranında idrar retansiyonu gelişebileceği ve TAK uygulaması gerekebileceği hastaya mutlaka ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Detrusor aşırı aktivite, EUS yetmezliğine eşlik ediyorsa ve idrar kaçırmanın baskın nedeninin DAA olduğu düşünülüyorsa öncelikle yukarıda anlatılan tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. İdrar kaçırma bu tedavi seçenekleriyle kontrol altına alınamıyorsa orta şiddette idrar kaçırma sling ameliyatı ve şiddetli idrar kaçırma AUS uygulaması gündeme gelmelidir. Eksternal uretral sfinkter yetmezliğine eşlik eden DAA, sling ve AUS ameliyatları için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

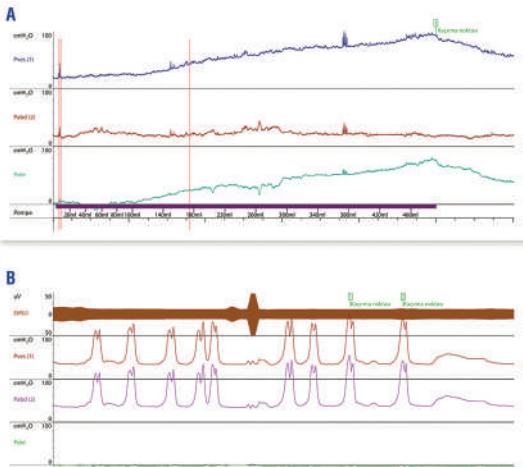
### Hipokompiyans

Mesane kompiyansı (uyumu) belli zaman dilimindeki hacim değişikliğinin ( $\Delta V$ ) detrusor basınç değişikliğine ( $\Delta P_{det}$ ) bölünmesiyle hesaplanır (C:  $\Delta V/\Delta P_{det}$ ). Uyum birimi ml/cm H<sub>2</sub>O'dur. 20 ml/cm H<sub>2</sub>O'nun üzerindeki kompiyans değerleri normal olarak kabul edilir. Hipokompiyans prostatektomi sonrası idrar kaçırmanın tek nedeni olabileceği gibi EUS yetmezliğine eşlik de edebilir. İdrar kaçırmanın tek nedeni hipokompiyans ise tedavisi DAA tedavisi ile aynıdır.

Hipokompliyans, eksternal uretral sfinkter yetmezliği-ne eşlik ediyorsa sling ameliyatı için kontrendikasyon oluşturur. Çünkü; yerleştirilen sling materyali işleme sırasında uretrada okluzyon oluşturmaktadır. Bu durum mesane detrusor basıncının daha da artmasına yol açar (Şekil 6). Bilindiği gibi yüksek detrusor basıncı da üst üriner sistem bozulmasında önemli risk faktörlerinden biridir. Hipokompliyans, AUS ameliyatı için böyle bir risk oluşturmamaktadır. Çünkü işleme sırasında yapay sfinkterin kafi açıktır ve uretra üzerinde tıkaçıcı bir etki yapmamaktadır. Dolayısıyla EUS yetmezliğine hipokompliyansın eşlik ettiği idrar kaçırma durumunda uygun cerrahi tedavi yöntemi AUS ameliyatıdır. Yine de hipokompliyans varlığında AUS ameliyatı sonrası üst üriner sistem yakından takip edilmelidir.



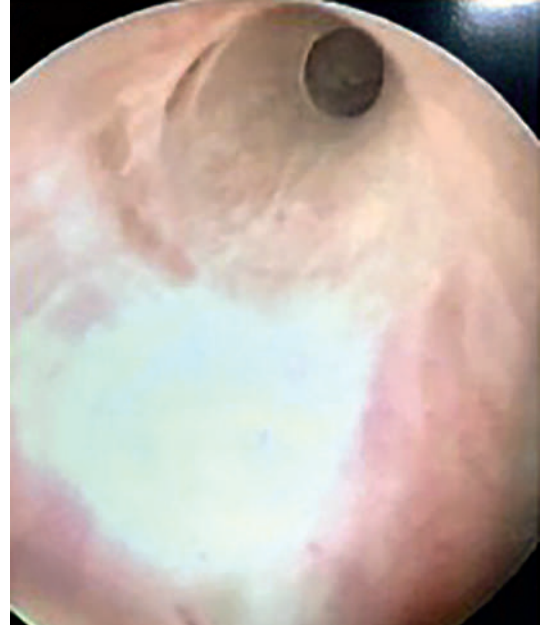
Şekil 5: Prostatektomi sonrası idrar kaçıran bir hastada A) Dolu sistometrisinde DAA, B) ALPP ölçüm testi sırasında öksürükle idrar kaçırmıyor fakat öksürüğün tetiklediği DAA görülmüyor.



Şekil 6: Prostatektomi sonrası idrar kaçıran bir hastada A) Dolu sistometrisinde hipokompliyans, B) ALPP ölçüm testi sırasında sfinkter yetmezliği (ÜSTİK).

### Mesane Çıkım Tıkanıklığı

Prostatektomi sonrası ortaya çıkan EUS yetmezliği bazen mesane çıkım tıkanıklığı ile birlikte görülmektedir. Bu durum radikal prostatektomi sonrası sıklıkla mesane boynundaki anastomoz darlığına bağlıdır. Tanı endoskopiyle (uretrosistostopi) konulur (Şekil 7). Basınç akım çalışmasında ürodinamik olarak MÇT tanısı konulan hastaların serbest idrar akım hızı normal ise ve hastada artık idrar bulunmuyorsa bu durum genellikle katetere bağlı ortaya çıkan MÇT olarak değerlendirilmelidir. Endoskopik olarak da uretra ve mesane boynunda darlık olmadığı gösterilirse EUS yetmezliği varlığında AUS ameliyatı rahatlıkla uygulanabilir. Mesane çıkım tıkanıklığının erken döneminde idrar akım hızının normal olabileceği ve mesanede artık idrar kalmayabileceği de unutulmamalıdır. Böyle bir durumda basınç akım çalışmasında yüksek detrusor basıncı ve normal akım hızı görülür. Anastomotik ve kısa uretra darlıkları sıklıkla internal uretrotomi tedavisine iyi yanıt vermektedir.



Şekil 7: Prostatektomi sonrası travmatik enstrumantasyon nedeniyle oluşan uretra darlığı.

### Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırma Tedavisinde Geleceğe Doğru

Prostat kanseri cerrahisini takiben gelişen idrar kaçırma için güncel deneysel tedavi seçenekleri araştırıldığında, sfinkter içine ultrason rehberliğinde fibroblast ve miyoblast enjeksiyonundan sonra kontinansa önemli bir iyileşme gösteren çalışmalar göze çarpmaktadır<sup>(34)</sup>. Ayrıca rabdosfinktere kök hücre enjeksiyonunun sağladığı umut vaadeden klinik deneyler de mevcuttur<sup>(35)</sup>.

**KAYNAKLAR**

- (1) Culp, M.B., et al. *Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates Eur Urol*, 2020, 77: 38.
- (2) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin*, 2018, 68: 394-424.
- (3) Sciarra A, Gentilucci A, Salciccia S et al. *Psychological and functional effect of different primary treatments for prostate cancer: a comparative prospective analysis, Urol. Oncol*, 2018, 36: 340.e7-340.e21.
- (4) Lee R, Te AE, Kaplan SA, Sandhu JS. *Temporal trends in adoption of and indications for the artificial urinary sphincter. J Urol*, 2009, 181: 2622-7.
- (5) Oelrich TM. *The urethral sphincter muscle in the male. Am J Anat*, 1980, 158: 229-46.
- (6) Gomha MA, Boone TB. *Voiding patterns in patients with post-prostatectomy incontinence: urodynamic and demographic analysis. J Urol*, 2003, 169: 1766-9.
- (7) Strasser H, Frauscher F, Helweg G, Colleselli K, Reissigl A, Bartsch G. *Transurethral ultrasound: evaluation of anatomy and function of the rhabdosphincter of the male urethra. J Urol*, 1998, 159: 100-4, discussion 4-5.
- (8) Sallami S, *Predictive factors of urinary incontinence after radical prostatectomy: systematic review, Tunis Med*, 2017, 95: 229-35.
- (9) John H. *Bulbourethral composite suspension: a new operative technique for post-prostatectomy incontinence. J Urol*, 2004, 171: 1866-70, discussion 9-70.
- (10) Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. *Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). Neurourol Urodyn.*, 2006, 25: 2-7.
- (11) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn*, 2002, 21: 167-78.
- (12) D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. *The international continence society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. Neurourol Urodyn.*, 2019, 38: 433-77.
- (13) Matsukawa Y, Hattori R, Komatsu T, Funahashi Y, Sassa N, Gotoh M. *De novo detrusor underactivity after laparoscopic radical prostatectomy. Int J Urol*, 2010, 17: 643-8.
- (14) Porena M, Mearini E, Mearini L, Vianello A, Giannantoni A. *Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. Eur Urol*, 2007, 52: 38-45.
- (15) Reynolds WS, Patel R, Msezane L, Lucioni A, Rapp DE, Bales GT. *Current use of artificial urinary sphincters in the United States, J Urol*, 2007, 178: 578-83.
- (16) Abrams P, Constable LD, Cooper D, MacLennan G, Drake MJ, Harding C, et al. *Outcomes of a noninferiority randomised controlled trial of surgery for men with urodynamic stress incontinence after prostate surgery (MASTER). Eur Urol*, 2021.
- (17) Moore K, Bradley C, Burgio B, et al. *Adult conservative management. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al, editors. Incontinence. Proceedings from the 5th International Consultation on Incontinence. Plymouth (UK): Health Publications, 2013, 1101-228.*
- (18) Scott FB, Bradley WE, Timm GW. *Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter. J Urol*, 1974, 112: 75-80.
- (19) Leicht W, Thuroff J. *Therapy of male urinary incontinence: artificial sphincter versus male slings. Der Urologe Ausg A*, 2012, 51: 341-7.
- (20) Van der Aa F, Drake MJ, Kasyan GR, Petrolekas A, Cornu JN. *The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. Eur Urol*, 2013, 63: 681-9.
- (21) Hüsich T, Kretschmer A, Thomsen F, Kronlachner D, Kurosch M, Obaje A, et al. *Risk factors for failure of male slings and artificial urinary sphincters: results from a large middle european cohort study. Urol Int*, 2017, 99: 14-21.



- (22) Crivellaro S, Morlacco A, Bodo G, Agro EF, Gozzi C, Pistolesi D, et al. Systematic review of surgical treatment of post radical prostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2016, 35: 875-81.
- (23) Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2022.
- (24) Toia B, Gresty H, Pakzad M, Hamid R, Ockrim J, Greenwell T. Bulking for stress urinary incontinence in men: a systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38: 1804-11.
- (25) Chughtai B, Sedrakyan A, Isaacs AJ, Mao J, Lee R, Te A, et al. National study of utilization of male incontinence procedures. *Neurourol Urodyn*, 2016, 35: 74-80.
- (26) Rehder P, Staudacher NM, Schachtner J, Berger ME, Schillfahrt F, Hauser V, et al. Hypothesis that urethral bulb (Corpus Spongiosum) plays an active role in male urinary continence. *Adv Urol*, 2016, 2016: 6054730.
- (27) Bauer RM, Grabbert MT, Klehr B, Gebhartl P, Gozzi C, Homberg R, et al. 36-month data for the AdVance XP(R) male sling: results of a prospective multicentre study. *BJU Int*, 2017, 119: 626-30.
- (28) Meisterhofer K, Herzog S, Strini KA, Sebastianelli L, Bauer R, Dalpiaz O. Male slings for postprostatectomy incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2020, 6: 575-92.
- (29) Esquinas C, Angulo JC. Effectiveness of Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) to Treat Male Stress Incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*, 2019, 36: 426-41.
- (30) Cestari, A., et al. Retropubic Intracorporeal Placement of a Suburethral Autologous Sling During Robot-Assisted Radical Prostatectomy to Improve Early Urinary Continence Recovery: Preliminary Data. *J Endourol*, 2015, 29: 1379.
- (31) Kojima, Y., et al. Bladder neck sling suspension during robot-assisted radical prostatectomy to improve early return of urinary continence: a comparative analysis. *Urology*, 2014, 83: 632.
- (32) Nguyen, H.G., et al. A Randomized Study of Intraoperative Autologous Retropubic Urethral Sling on Urinary Control after Robotic Assisted Radical Prostatectomy. *J Urol*, 2017, 197: 369.
- (33) Rahnema'i MS, Marcelissen T, Geavlete B, Tutolo M, Hüsch T. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg*, 2021, 8: 647656.
- (34) Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *J Urol*, 2008, 179: 226-31.
- (35) Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, Majima T, Toriyama K, Kamei Y, et al. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol*, 2014, 21: 294-300.
- (\*) Bu yazı Prof. Dr. Bülent Çetinel'in "İdrar Kaçırma, Pelvik Organ Sarkması ve İşeme Bozukluklarında Ürodinami" kitabının (ISBN: 978-605-335-338-6) "Prostatektomi Sonrası İdrar Kaçırma" bölümü temel alınarak yazılmıştır.



# RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI EREKTİL DİSFONKSİYONA YAKLAŞIM

Dr. Engin Dereköylü, Dr. Mehmet Hamza Gültekin, Dr. Hamdi Özkara

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

## Özet:

*Prostat kanserinin görülme oranındaki artış ve erken tanı ile nispeten daha genç hastalarda cerrahinin gündeme gelmesi birçok klinisyeni radikal prostatektomi (RP) takiben potens oranlarını iyileştirmeye dönük araştırmalara yönlendirmiştir. Bu araştırmaların neticesinde yaşam kalitesini iyileştirme, risk faktörlerini ortadan kaldırma, penil rehabilitasyon, medikal tedaviler, sinir koruyucu cerrahi, vakum ereksiyon cihazları, intrakavernöz ajanlar, penil protez implantasyonu gibi birçok farklı önleyici ve tedavi edici yöntem tarif edilmiştir. Ayrıca, hastanın istek ve beklentilerini göz önünde bulundurarak cerrahi sonrası gelişebilecek erektil disfonksiyon (ED) ve tedavi seçenekleri hakkında hastanın bilgilendirilmesi başarılı bir hasta yönetimi için önem taşımaktadır. Bu bölümde RP sonrası ED'ye yaklaşımın ele alınması amaçlanmaktadır.*

## Abstract:

*The increase in the incidence of prostate cancer and the emergence of surgery in relatively younger patients with early diagnosis have led many clinicians to research to improve potency rates following radical prostatectomy (RP). As a result of these researches, many different preventive and therapeutic methods such as improving the quality of life, eliminating risk factors, penile rehabilitation, medical treatments, nerve-sparing surgery, vacuum erection devices, intracavernous agents, penile prosthesis implantation have been described. In addition, it is important for a successful patient management to inform the patient about erectile dysfunction (ED) and treatment options that may develop after surgery, taking into account the patient's wishes and expectations. This section aims to discuss the approach to ED after RP.*

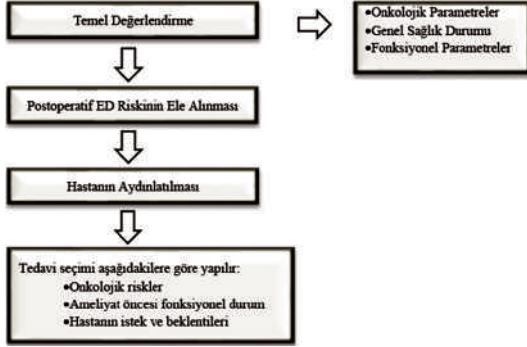
## Giriş

Prostat kanseri (PK), erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. Prostat spesifik Antijen'in (PSA) tarama programlarında yaygınlaşması, multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemenin kullanıma girmesiyle son dönemde PK tanısında artış ve tanı alan hastaların yaşında düşüş dikkat çekmektedir<sup>(1, 2)</sup>. Bu hastaların büyük bir kısmında lokalize hastalık mevcuttur. On yılın üzerinde yaşam beklentisi olan hastaların önemli kısmı cerrahi adaydır. Dolayısıyla, hastaların tedavi sonrası yaşam kalitesi önem arz etmektedir. [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

dikal Prostatektomi (RP) yapılan hastalarda, ameliyat sonrası hayat kalitesini belirleyen en önemli faktörler kontinans ile potensdir. Hastalar, operasyon öncesinde ayrıntılı olarak istek ve beklentileri açısından değerlendirilmeli, operasyonun olası fonksiyonel sonuçları ve iyileşme süreci gerçekçi bir temele oturtularak hastalara danışmalık yapılmalıdır (**Şekil 1**).

Çeşitli çalışmalarda, RP sonrası ED %25-75 arasında saptanmıştır. Genel sağlık durumu, yaş, Charlson Comorbidity Index, preoperatif IIEF-5 gibi fonksiyonel parametreler, postoperatif ED'yi öngörmeye anlamlı

bulunmuştur<sup>(4)</sup>. En önemli parametre ise prostat biyopsisi öncesi potensdir<sup>(5)</sup>. Rabbani ve ark. hasta yaşının, postoperatif ereksiyonun geri dönmesini öngörmesini araştırmış, 60 yaş altında %70, 60-65 yaş arasında %45, 65 yaş üzerinde %30 iyileşme saptamıştır<sup>(6)</sup>. Daha geniş bir seri ile yapılan çalışmada da bilateral sinir koruyucu RP yapılan hastalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>(7)</sup>.



**Şekil 1:** Ameliyat öncesi hasta değerlendirmesi için pratik akış şeması<sup>(3)</sup>

## Patofizyoloji

### a) Nörojenik Patofizyoloji

Prostatın her iki yanında, saat 2 ve 10 arasında balık ağı gibi uzanan sinirler, korpus kavernoza doğru uzanmaktadır. RP'de, mümkün olan tüm hastalarda bu sinir koruyucu cerrahi teknik uygulanmalıdır. PSA'nın 10'un üzerinde olan, anormal prostat muayene bulguları saptanan, biyopsi skoru ISUP grade  $\geq 3$  olan ve biyopside alınan odakların %33'ünden fazla tümör pozitif olan hastalarda nörovasküler demete tümör uzanımı görülme oranı daha yüksektir<sup>(8)</sup>. Bu hastalarda, onkolojik sonuçlardan taviz vermemek amacıyla sinir koruyucu yaklaşım önerilmemektedir. Dolayısıyla; hangi hastada sinir korunacağına ameliyat öncesi karar verilmelidir. Sıklıkla, prostatın apikal ve lateral kısımlarının diseksiyonunda sinir hasarı oluşmaktadır. Bazı hastalarda, her ne kadar bilateral başarılı bir şekilde sinir koruyucu işlem yapılsa da postoperatif dönemde ED görülebilir. Bu durumun, diseksiyon sırasında yapılan travmaya, baskıya, koterizasyon sırasında ortaya çıkan termal hasara ya da inflamasyona bağlı oluşan nöropraksiye bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>(9)</sup>. Ayrıca, sinir hasarının ciddiyetinden bağımsız olarak bir nöroinflamatuvar kaskad tetiklenebilmekte ve bu da en sonunda nöronların apoptozisi ve Wallerian dejenerasyonu olarak bilinen bir süreçte aksonların dejenerasyonu ile sonuçlanabilmektedir<sup>(10)</sup>.

### b) Vaskülojenik Patofizyoloji

Prostatın arterleri, çoğunlukla internal pudental arterden köken alır. Anterior ve posteriordan prostata girer. Anteriordaki pedikül, penil kanlanmada da oldukça etkilidir. Ayrıca hastaların bir kısmında aksesuar pudental arter bulunmaktadır. Bu arter, kadaverik diseksiyon çalışmalarında %70 oranında görülmüştür<sup>(11)</sup>. Aksesuar pudental arter, çoğunlukla lateral ya da apikal yerleşimlidir. Aksesuar pudental arter transeksiyonunda, sinir hasarı olmasa da penil hipoksi ve fibrozis oluşur. Bilateral sinir korunan fakat aksesuar pudental arterin yaralandığı olgularda nöropraksi olmaksızın penil hipoksi nedeniyle, %59 oranında ED'ye rastlanmıştır<sup>(12)</sup>.

Damar hasarına bağlı oluşan hipoksi, TGF $\beta$ -1, endotelin 1 ve HIF1A gibi fibrotik faktörlerin salınımına, dolayısıyla penil elastikiyetin azalmasına ve düz kas kaybına neden olmaktadır. Ayrıca penil hipoksi, fibrozis ve kavernoza düz kas apoptozisine neden olmaktadır<sup>(13,14)</sup>. Venöz kaçak olan hastalarda, ED'nin çok daha zor düzeldiği bilinmektedir. (Şekil 2)



**Şekil 2:** Postprostatektomi nörovasküler hasar sonrası oluşan erektil disfonksiyonun gelişim aşamaları.

Penil oksijenizasyon ereksiyon sırasında sağlanır. Flask peniste pO<sub>2</sub>, 25-40 mmHg iken, erekte peniste 90-100 mmHg'dir<sup>(15)</sup>. Dolayısıyla RP sonrası görülen ED, bir kısır döngüye neden olmaktadır ve peniste yapısal hasar gelişmesine sebep olmaktadır. Penil rehabilitasyonda bu döngünün kırılması amaçlanmaktadır.

### Cerrahi Seçimi

Minimal invaziv tekniklerin yaygınlaşması ile robot yardımcı radikal prostatektomi (RYRP), sıkça uygulanan bir cerrahi teknik olmuştur. Gelişmiş ülkelerde gerçekleştirilen RP'lerin büyük çoğunluğu robot yardımcı olarak yapılmaktadır. Robotik cerrahide üç boyutlu görüntü aktarımı olması ve robot kollarının geniş hareket kabiliyeti varlığı, nörovasküler demet diseksiyonunu oldukça kolaylaştırmıştır<sup>(16)</sup>. Maliyetin yüksek olması, öğrenme eğrisinin uzunluğu, hastanın uzun süre Trandelenbug pozisyonunda durması gibi konular RYRP'nin dezavantajlarıdır. Ülkemizde de RYRP, birçok merkezde başarılı şekilde yapılmakta olup açık RP ise halen ağırlığını korumaktadır.

RYRP'de açık RP'ye kıyasla daha yüksek potens ve kontinans oranları sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(17, 18)</sup>. Ancak daha yüksek volümlü ve daha uzun takip sürelerinin olduğu çalışmalarda da iki yöntem arasında postoperatif hayat kalitesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır<sup>(19, 20)</sup>. Onkolojik sonuçların açık RP'de daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olsa da cerrahinin tipi değil cerrahın tecrübesinin onkolojik ve fonksiyonel sonuçları belirlemede daha önemli olduğu çıkarımı yapılabilmektedir<sup>(21, 22)</sup>.

### Tedavi

Klinik açıdan anlamlı olarak, çoğu çalışmada ameliyat sonrası ED'nin spontan iyileşmesi oranı %20 ile %25 arasındadır. Bu nedenle RP yapılan tüm hastalara, uygun görülen penil rehabilitasyon yöntemi başlanmalıdır<sup>(23)</sup>. Penil rehabilitasyon konusunda günümüzde netleşmiş bir protokol bulunmamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuz'u, RP sonrası penil rehabilitasyon için herhangi bir spesifik rejimin kullanımını desteklemek için verilerin yetersiz olduğunu bildirmektedir<sup>(24)</sup>. Bazı çalışmalar, mesane kanseri cerrahisinden aşına olduğumuz ERAS (Enhanced recovery after surgery) protokollerine benzer bir protokol ile PK cerrahisi sonrasında iyileşmeyi hızlandırma amaçlı sonuçları yayınlamıştır. Ancak bu çalışmalarda ED'den ziyade perop hemoraji, hastanede yatış süresi, kontinansın sağlanması ve maliyetler üzerinde durulmuştur<sup>(25, 26)</sup>.

Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde, çalışmaların yöntemlerinin heterojenliğine ve yüksek yanlılık riskine rağmen, operasyon öncesi başlanan penil rehabilitasyon ile potensin daha yüksek oranda korunabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu rehabilitasyonun, hasta ve partner bilgilendirmesi, yakın takip ve multimodal tedavi yöntemleri kullanımı (oral tedavi, vakum cihazları, pelvik taban kas egzersizi) ile yapılması gerektiği bildirilmiştir<sup>(27)</sup>.

### a) PDE5 inhibitörleri

Kullanım kolaylığı ve yan etki profili düşüklüğü nedeniyle tedaviye uyum oranları yüksektir. Penil oksijenasyonu arttırdığı için kas lifi kaybını önler. Patofizyolojide de bahsedilen hipoksinin önlenmesi için, tedaviye erken dönemde başlanmalıdır. Hatta, RYRP planlan hastalarda operasyondan iki hafta önce PDE5 inhibitörü başlanmasını öneren merkezler de mevcuttur<sup>(28)</sup>.

Montorsi ve arkadaşlarının çalışmasında (Eur Urol-REACTT) günlük 5 mg ve on-demand 20 mg tadalafil sonuçları karşılaştırılmış ve tedavinin dokuzuncu ayında günlük kullanımda, on-demand kullanıma göre daha yüksek ereksiyon oranları saptanmıştır.

Günlük kullanımda ilaçsız dönemde de etkinin sürdüğü görülmüştür. Fakat bu çalışmada da tedaviden esas fayda görenlerin, preoperatif dönemde potensi daha iyi olan hastalar olduğu ortaya çıkmıştır. Ek olarak tadalafilin, RP sonrası ortaya çıkabilen penis boyunda kısalmayı önlediğini gösterilmiştir<sup>(29)</sup>.

### b) İntrakavernöz Ajanlar

İntrakavernöz alprostadil, penil rehabilitasyonda kullanılan ilk ajandır. Alprostadil, Prostaglandin E1 türevidir. İntraüretral ve intrakavernöz formları bulunmaktadır. Montorsi ve ark. tarafından 1997'de yayınlanan, ilk defa penil rehabilitasyona değinilen çalışmada; radikal prostatektomi sonrası haftada 3 kez enjeksiyon yapılan hastalarda, 12 haftalık tedavi sonrasında, hastaların %67'sinde spontan ereksiyon sağlandığı görülmüştür<sup>(30)</sup>.

Oral medikal tedavi ve intrakavernöz enjeksiyon tedavilerine alternatif olarak transüretral Alprostadil tedavisi de uygulanabilmekte, kontrol grubuna göre yüksek spontan ereksiyon oranları sağlanabilmektedir<sup>(31)</sup>. Ancak bu form ülkemizde bulunmamaktadır. Diğer intrakavernöz ajanlar gibi; uygulama güçlüğü, lokal ağrı, enjeksiyon bölgesinde hematoma gibi dezavantajları nedeniyle tedavi bırakma oranları yüksektir. Oral tedaviye yanıtız, genç, yüksek motivasyonlu hastalarda tercih edilebilir. Üçlü kombine bir preparat olarak (TRIMIX/Papaverin, Fentolamin, Alprostadil) sıklıkla kullanılmaktadır.

### c) Vakum Ereksiyon Cihazları

Vakum ereksiyon cihazlarının erken dönemde, penil uzunluk ve ereksiyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Yakın zamanda Qin ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, vakum ereksiyon cihazlarının ciddi bir yan etki olmaksızın post-prostatektomi ED vakalarında kullanılabileceği, ancak tek başına kullanımının yeterli olmadığı, PDE5 inhibitörleri ile kombine edildiğinde başarı oranının yükseldiği belirtilmiştir<sup>(32)</sup>.

### d) Diğer Tedaviler

Pelvik egzersiz, biofeedback, psikoterapi, hiperbrik oksijen tedavisi, Li-ESWT gibi yöntemler de post-prostatektomi penil rehabilitasyon için kullanılsa da etkinlikleri net olarak gösterilememiştir.

Her şeyden önce bu hastalığın öznesi olan hastalarımızın ciddi bir onkolojik operasyon geçirdiği ve ömür boyu takip gerektiren bir kanser hastalığına sahip olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Kanser hastalıkları psikolojik yükü nedeniyle, organik bir temel oluşturmasa dahi cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olabilmektedir<sup>(33)</sup>. Organik sebep ile beraber olsun ya da olmasın

psikojenik ED olabileceği akılda bulundurulmalı ve hastalara gerekli durumlarda psikoterapinin ED tedavisi için verilmesi gündeme getirilmelidir. Ayrıca RP sonrası ED değerlendirilmesine partneri dahil etmek önemlidir. RP, kadın partnerde de cinsel ilişkileri olumsuz etkileyebilir<sup>(34)</sup>. Normal cinsel işlev mümkün olmadığına bir çift, cinsel yakınlığı paylaşmanın alternatif yollarını benimseyebilir. Bu bağlamda, kalıcı ED olgularında bile orgazma ulaşma yeteneğinin korunabileceğini ve ameliyattan sonra zamanla orgazm fonksiyonunun artabileceğini akılda tutmak önemlidir<sup>(35)</sup>.

Pelvik taban kas egzersizinin (PTKE) postprostatektomi rehabilitasyonda özellikle kontinansın erken kazanılması ve kontinan oranlarının artırılması için yaygın bir kullanımı mevcuttur<sup>(27)</sup>. Literatüre bakıldığında iki derlemede, RP sonrası ED rehabilitasyonu için PTKE uygulamasının etkin olduğu bildirilmiştir<sup>(36, 37)</sup>. Ancak mevcut çalışmaların metodolojik heterojenitesi ve farklı tedavi protokolleri varlığı, sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. RP sonrası ED rehabilitasyonu konusunda yapılmış bir meta-analizde, operasyon öncesi ve sonrasında yapılacak olan PTKE'nin cinsel iyileşmenin sağlanması için iyi bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır<sup>(27)</sup>.

Düşük yoğunluklu vücut dışı şok dalgası tedavisinin (Li-ESWT), hayvan deneyi çalışmaları ile penil anjiogenezi, doku restorasyonunu ve sinir rejenerasyonunu sağladığı bulunmuştur<sup>(38)</sup>. Post-prostatektomi ED tedavisi için Li-ESWT'nin etkinliği klinik çalışmalar ile ortaya konulmamış olsa da organik ED tedavisinde olumlu sonuçları bildirilmiştir<sup>(39)</sup>. Pre-postoperastif

penil rehabilitasyon amacı ile Li-ESWT'nin etkinliği üzerine çalışmalar beklenmektedir.

### e) Penil Protez İmplantasyonu

Radikal Prostatektomi yapılan hastaların bir kısmında PDE5in tedavisinin düşük etkinliği nedeniyle yeterli ereksiyon sağlanamamaktadır<sup>(40)</sup>. Bu hastalarda penil protez implantasyonu yüksek başarı ve hasta memnuniyet oranları ile uygulanabilecek tedavi seçeneğidir. RP ya da radyoterapi yapılan hastaların yaklaşık %2,3'üne penil protez implantasyonu yapılmaktadır<sup>(41)</sup>. Hastalara bükülebilir (tek parçalı) ya da şişirilebilir (iki ya da üç parçalı) penil protezler implante edilebilir. Şişirilebilir penil protezler; kavernoöz cisimlerin içerisine yerleştirilen silindirdir, skrotuma yerleştirilen bir pompa ve retzius boşluğuna yerleştirilen rezervuardan oluşmaktadır. RP sonrası penil protez implantasyonu yapılacak hastalarda, retzius boşluğundaki postoperatif değişiklikler nedeniyle, rezervuar yerleştirilmesi sırasında mesane, bağırsak, üreter gibi organ yaralanmalarından çekinilmektedir. Bu nedenle RP geçirmiş olgularda iki parçalı penil protezler tercih edilebileceği gibi, rezervuarın retziusa bırakılmaksızın ektopik olarak inguinal kanal geçilerek, transvers fasyanın üzerine, batın duvarının altına yerleştirilmesi güvenli görünmektedir<sup>(42)</sup>. Bu amaçla American Medical Systems (AMS, Minnetonka, MN, USA) tarafından ConseaTM, Coloplast (Minneapolis, MN, USA) firması tarafından ise CloverleafTM ektopik rezervuarlar üretilmiş ve bu rezervuarların güvenli bir şekilde penoskrotal insizyondan batına taşınabilmesi için Dr. Wilson tarafından ektopik rezervuar klemp geliştirilmiştir<sup>(43, 44)</sup>.

## KAYNAKLAR

- (1) Culp, M.B., et al. *Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates Eur Urol*, 2020, 77: 38.
- (2) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin*, 2018; 68: 394-424.
- (3) Capogrosso P, Salonia A, Briganti A, Montorsi F. *Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Review. World J Mens Health*. 2016 Aug; 34 (2): 73-88.
- (4) Briganti A, Gallina A, Suardi N, Capitanio U, Tutolo M, Bianchi M, Passoni N, Salonia A, Colombo R, Di Girolamo V, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. *Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. J Sex Med*. 2010 Jul; 7 (7): 2521-31.
- (5) Kim DS, Chung YG, Kim DJ, Park KK, Chung MS, Lee DH, et al. *Optimal timing to evaluate prediagnostic baseline erectile function in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. J Sex Med* 2012; 9: 602-7.
- (6) Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. *Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol* 2000; 164: 1929-34.
- (7) Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, et al. *5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. J Urol* 2008; 179: S40-4.

- (8) Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JJ. 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 Feb; 173 (2): 450-3.
- (9) Weyne E, Castiglione F, Van der Aa F, Bivalacqua TJ, Albersen M. Landmarks in erectile function recovery after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol*. (2015) 12: 289-97.
- (10) Gold BG. FK506 and the role of immunophilins in nerve regeneration. *Mol Neurobiol*. (1997) 15: 285-306).
- (11) Benoit G, Droupy S, Quillard J, Paradis V, Giuliano F. Supra and infralevator neurovascular pathways to the penile corpora cavernosa. *J Anat*. 1999 Nov; 195 (Pt 4) (Pt 4): 605-15.
- (12) Mulhall JP, Secin FP, Guillonneau B. Artery sparing radical prostatectomy--myth or reality? *J Urol*. 2008 Mar; 179(3): 827-31. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.021.).
- (13) Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang D-Y, Hyun J- S, Champion HC, et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl*. (2003) 24: 239-45.
- (14) Mulhall 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) 167: 1371-5.
- (15) Kim N, Verdi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiologic role in penile erection. *J Clin Invest*. 1993; 91: 437-42.
- (16) Sanjay Razdan, *Urinary Continence and Sexual Function After Robotic Radical Prostatectomy*, Springer International Publishing Switzerland 2016.
- (17) Stolzenburg JU, Graefen M, Kriegel C, Michl U, Martin Morales A, Pommerville PJ, Manning M, Büttner H, Henneges C, Schostak M. Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: an evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU Int*. 2015 Aug; 116 (2): 241-51.
- (18) Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber JE, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G; LAPPRO steering committee. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015 Aug; 68 (2): 216-25.
- (19) Wallerstedt A, Nyberg T, Carlsson S, Thorsteinsdottir T, Stranne J, Tyrirtzis SI, Stinesen Kollberg K, Hugosson J, Bjartell A, Wilderäng U, Wiklund P, Steineck G, Haglind E. Quality of Life After Open Radical Prostatectomy Compared with Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus*. 2019 May; 5 (3): 389-398.
- (20) Alemozaaffar M, Sanda M, Yecies D, Mucci LA, Stampfer MJ, Kenfield SA. Benchmarks for operative outcomes of robotic and open radical prostatectomy: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol*. 2015 Mar; 67 (3): 432-8.
- (21) Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Dunglison N, Carter R, Williams S, Payton DJ, Perry-Keene J, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016 Sep 10; 388 (10049): 1057-1066.
- (22) Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Teloken P, Dunglison N, Williams S, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2018 Aug; 19 (8): 1051-1060.
- (23) Schauer I, Keller E, Müller A, Madersbacher S. Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. *Andrology*. 2015 Jul; 3 (4): 661-5.
- (24) Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Arnheim: EAU Guidelines Office. Available online at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
- (25) Ploussard G, Almeras C, Beauval J, Gautier J, Garnault V, Frémont N, et al. A combination of enhanced recovery after surgery and prehabilitation pathways improves perioperative outcomes and costs for robotic radical prostatectomy. *Cancer*. (2020) 126: 4148-55.

- (26) Minnella EM, Awasthi R, Bousquet-Dion G, Ferreira V, Austin B, Audi C, et al. Multimodal prehabilitation to enhance functional capacity following radical cystectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol Focus*. (2019) 7: 132-8.
- (27) Schoentgen N, Califano G, Manfredi C, Romero-Otero J, Chun FKH, Ouzaid I, Hermieu JF, Xylinas E, Verze P. Is it Worth Starting Sexual Rehabilitation Before Radical Prostatectomy? Results From a Systematic Review of the Literature. *Front Surg*. 2021 Apr 21; 8: 648345.
- (28) Osadchiy V, Eleswarapu SV, Mills SA, Pollard ME, Reiter RE, Mills JN. Efficacy of a preprostatectomy multi-modal penile rehabilitation regimen on recovery of postoperative erectile function. *Int J Impot Res*. (2020) 32: 323-8.
- (29) Mulhall JP, Brock G, Oelke M, Fode M, Probst KA, Henneges C, d'Anzeo G, Rossi A, Büttner H. 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.
- (30) Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1997 Oct; 158 (4): 1408-10.
- (31) 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) 100: 1317-21.
- (32) Qin F, Wang S, Li J, Wu C, Yuan J. The Early Use of Vacuum Therapy for Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health*. 2018 Nov; 12 (6): 2136-2143.
- (33) Saitz TR, Serefoglu EC, Trost LW, et al. The pre-treatment prevalence and types of sexual dysfunction among patients diagnosed with prostate cancer. *Andrology* 2013; 1: 859-863.
- (34) Tran SN, Wirth GJ, Mayor G, et al. Prospective evaluation of early postoperative male and female sexual function after radical prostatectomy with erectile nerves preservation. *Int J Impot Res* 2015; 27: 69-74.
- (35) Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, et al. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol* 2003; 169: 1453- 1457.
- (36) Rival T, Clapeau L. [Effectiveness of pelvic floor rehabilitation in erectile dysfunction: A literature review]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. (2017) 27: 1069-75.
- (37) Wong C, Louie DR, Beach C. A Systematic review of pelvic floor muscle training for erectile dysfunction after prostatectomy and recommendations to guide further research. *J Sex Med*. (2020) 17: 737-48.
- (38) Li H, Matheu MP, Sun F, Wang L, Sanford MT, Ning H, et al. Low-energy shock wave therapy ameliorates erectile dysfunction in a pelvic neurovascular injuries rat model. *J Sex Med*. (2016) 13: 22-32.
- (39) Porst H. Review of the current status of low intensity extracorporeal shockwave therapy (Li-ESWT) in erectile dysfunction (ED), Peyronie's disease (pd), and sexual rehabilitation after radical prostatectomy with special focus on technical aspects of the different marketed ESWT devices including personal experiences in 350 patients. *Sex Med Rev*. (2020) 9: 93-122.
- (40) Sridhar AN, Cathcart PJ, Yap T, Hines J, Nathan S, Briggs TP, et al. Recovery of Baseline erectile function in men following radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a prospective analysis using validated measures. *J Sex Med*. (2016) 13: 435-43.
- (41) 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): 1797-1804.
- (42) Karpman E, Sadeghi-Nejad H, Henry G, Khera M, Morey AF. Current opinions on alternative reservoir placement for inflatable penile prosthesis among members of the Sexual Medicine Society of North America. *J Sex Med*. 2013 Aug; 10 (8): 2115-20.
- (43) Perito PE. Ectopic reservoir placement--no longer in the space of Retzius. *J Sex Med*. 2011 Sep; 8 (9): 2395-8.
- (44) Hakky T, Lentz A, Sadeghi-Nejad H, Khera M. The Evolution of the Inflatable Penile Prosthesis Reservoir and Surgical Placement. *J Sex Med*. 2015 Nov; 12 Suppl 7: 464-7.



# PROSTAT KANSERİ NEDENİYLE LOKAL TEDAVİ UYGULANAN HASTALARDA TESTOSTERON YERİNE KOYMA TEDAVİSİ - GÜNCEL DURUM

Dr. Emre Akkuş<sup>(1)</sup>, Dr. Burçin Tunç<sup>(2)</sup>

(1) İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

(2) Özel Surp Pırığıç Ermeni Hastanesi Üroloji

## Özet:

Prostat kanseri bilindiği üzere androjen bağımlı bir kanser olup, metastatik hastalığın tedavisi medikal veya cerrahi olarak androjenlerin vücuttan çekilmesi yani kastrasyondur. Serum testosteron seviyesinden bağımsız olarak prostat kanser hücrelerinin androjene duyarlılığı nedeni ile prostat kanser öyküsü olan hastalarda androjen replasman tedavisi soru işaretleri içermektedir. Öte yandan prostat kanser hücreleri düşük seviyelerdeki serum testosteron seviyelerine aşırı derece duyarlı iken, kanser gelişiminin yüksek serum testosteron seviyelerinden etkilenmediğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Organa sınırlı prostat kanseri nedeni ile lokal tedavi alan hastalarda testosteron replasman tedavisinin yerini literatür bilgileri eşliğinde tartıştık.

## Abstract:

Prostate cancer is hormone dependent cancer and the main treatment for the metastatic disease is either medical or surgical castration. Regardless of serum testosterone levels, prostate cancer cells' androgen sensitivity makes androgen replacement treatment very risky in men with a previous history of prostate cancer. On the other hand, although prostate cancer cells are very sensitive to low testosterone levels, there are many literatures that says high testosterone levels does not influence prostate cancer progression. In this article we discussed testosterone replacement treatment in men who are locally treated for prostate cancer.

Prostat kanseri bilindiği üzere androjen bağımlı bir kanser olup, metastatik hastalığın tedavisi medikal veya cerrahi olarak androjenlerin vücuttan çekilmesi yani kastrasyondur<sup>(1-2)</sup>. Serum testosteron seviyesinden bağımsız olarak prostat kanser hücrelerinin androjene duyarlılığı nedeni ile prostat kanser öyküsü olan hastalarda androjen replasman tedavisi soru işaretleri içermektedir. Öte yandan prostat kanser hücreleri düşük seviyelerdeki serum testosteron seviyelerine aşırı derece duyarlı iken, kanser gelişiminin yüksek serum testosteron seviyelerinden etkilenmediğini gösteren yayınlarda bulunmaktadır<sup>(3)</sup>. Androjen reseptörleri (AR) düşük serum testosteron seviyelerinde bile doyumluğa ulaşabilmekte, böylece androjen seviyeleri artsa bile

benign ya da malign prostat hücreleri üzerinde fizyolojik etkileri oluşmamaktadır.

Andropoz veya hipogonadizm olarak da adlandırılan yaşlanan erkeklerde androjen eksikliğinin ana sebebi serum testosteron seviyesinin normalin altına inmesidir. Klinik belirtileri ise testosteron düşüklüğüne bağlı biyokimyasal ve fonksiyonel semptomlar ile ortaya çıkan bir sendromdur. Bu sendrom, testosteron seviyelerinin zamanla düşmesi ile ortaya çıkan fizyolojik yaşlanmadan biraz daha farklıdır. Andropoz diye de adlandıracağımız bu hastalık tablosunda, testosteronun cinsel fonksiyonlar, libido, kardiyovasküler sistem, kemik mineralizasyonu, yağ ve kas dokusu üzerindeki fizyolojik etkilerinin azalmasına bağlı hastaların hayat



kalitelerinde bozulma meydana gelmektedir. Klinik belirtiler cinsellikle ilgili olabileceği gibi (libido kaybı, erektil disfonksiyon, ejakulasyon bozuklukları), ateroskleroz gelişim riskinde artış, metabolik sendrom, kas kütlesi ve gücünde azalma, osteoporoz ve kognitif yetersizlik bulguları gibi genel sağlık sorunları olarak da ortaya çıkabilir<sup>(4)</sup>. Prostat kanser tanı konulma ortalama yaşının 68 olduğu düşünülürse, prostat kanser tanısı konulan hastaların yaklaşık %30'unda tanı konulduğunda bu semptomlar bulunmaktadır<sup>(5)</sup>.

Hipogonadizm, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırır<sup>(4)</sup>. Dolayısı ile hipogonadizmin mortalite oranlarını arttırdığı gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Bu sebeple, hipogonadizm tanısı konulduğunda mutlaka tedavi edilmelidir. Andropoz veya hipogonadizm semptomları olan erkeklerde dışarıdan testosteron takviyesi yapılması ile hayat enerjilerinin, cinsel isteklerinin, ereksiyon kalitesinin, kas kütlesinin ve kemik mineral yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Andropozu giren erkeklerin androjen tedavinden fayda gördüğü çeşitli yayınlarda gösterilse de<sup>(6)</sup> ne yazık ki bu durum medikal camiada gerektiği kadar ciddiye alınmamaktadır. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada Fransa'da andropoz semptomları olan erkeklerin %2'sine, Almanya'da %8'ine, ABD'de ise %32'sine tedavi verildiği gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. İlgili hekimlere neden gerekli tedavinin önerilmediği, andropozu gerekli önemin verilmediği sorulduğunda ise hekimlerin yaklaşık yarısı testosteron replasman tedavisinin prostat kanser riskini arttıracığı endişesi ile tedavi vermeye çekindiklerini bildirmiştir<sup>(7)</sup>. Bu şartlar altında lokalize prostat kanseri nedeni ile tedavi alan hastalarda, hipogonadizm nedeni ile hormon replasman tedavisi önermek, onkolojik endişeleri daha da arttırmaktadır. Son zamanlarda lokalize prostat kanseri nedeni ile tedavi alan hastalarda, testosteron replasman tedavisinin onkolojik sonuçları değiştirmedeğini gösteren yayınlara çıkmaya başlamıştır<sup>(8-9)</sup>. Bu yazıda biz de tedavi altındaki lokalize prostat kanserlerinde testosteron replasman tedavisinin yerini inceleyeceğiz.

Öncelikli olarak bundan yaklaşık 75 yıl önce ortaya atılan testosteron prostat kanser ilişkisi halen daha güncelliğini koruyor mu bunu irdelemek gerekir.

Grober ve arkadaşları normal serum testosteron seviyesi olan, tedavi almayan hipogonadal ve hipogonadizm nedeni ile testosteron replasman tedavisi alan hastaların serum testosteron seviyesi ve PSA seviyeleri arasında bir ilişki gösterememiştir. Dahası hastalarda testosteron replasman tedavisi başladıktan sonra da PSA değerlerinde anlamlı bir artış olmamıştır<sup>(10)</sup>. Testosteron replasman tedavisi alan hastalar ile plasebo

kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında da iki grubun serum PSA değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir<sup>(11)</sup>. Normal testosteron seviyeleri olmasına karşın 2 yıl süre ile değişik dozlarda testosteron replasman tedavisi alan erkeklerin 2 yıllık takipleri sonucunda da PSA değerlerinde anlamlı bir artış görülmemiştir<sup>(11)</sup>. Dolayısı ile testosteron seviyesi ile serum PSA değeri arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Yaşla birlikte prostat kanser riski artarken, serum testosteron seviyeleri de düşer. Her 10 yılda bir serum testosteron seviyesinin ortalama %10 düştüğü bilinmektedir. Bin beş yüz hastanın yaklaşık 10 yıllık hormon takiplerini ve kanser gelişme risklerini inceleyen Massachusetts Male Aging Study grubunun çalışmasında prostat kanseri gelişme riski ile testosteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir<sup>(12)</sup>. Hatta serum testosteron ve serbest testosteron seviyesi düşük olan hastalarda kanser gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösteren yayınlarda bulunmaktadır<sup>(13-14)</sup>.

Testosterona bağımlı olduğuna inanılan prostat kanserinde aslında serum testosteron seviyesi ile prostat kanserinin agresifliğinin ters orantılı olduğunu gösteren yayınlara vardır. İsveç'te 40,000 prostat kanseri ve yaklaşık 200,000 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada hormon replasman tedavisi alan hastalarda prostat kanserinin daha az agresif ilerlediği gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Radikal prostatektomi sonrası ekstrakapsüler yayılım ve vezikula seminalis tutulumu olan hastaların (cT3-4), ameliyat öncesi serum testosteron oranlarının organa sınırlı (cT1-2) hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Yine bu hasta gruplarının çok değişkenli analizleri de düşük serum testosteron seviyesinin, vezikula seminalis tutulumu ve ekstrakapsüler yayılım ön görmeye etkin parametrelerden biri olduğu gösterilmektedir<sup>(16-17)</sup>. Lokalize prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi uygulanan 1343 hastanın incelendiği AndroCan klinik araştırmalarında, testosteron seviyesinde düşüklük olan hastalarda prostat kanserinin çok daha agresif seyrettiği görülmüş ve düşük testosteron seviyesinin metastatik hastalık gelişmesini etkileyen bağımsız bir parametre olduğu görülmüştür<sup>(18)</sup>. Aynı çalışmada serbest testosteron seviyesi düştükçe, patolojide gleason skor 4 paterninin görülme sıklığının da arttığına dikkat çekilmiştir.

Yamamoto ve arkadaşları, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksü etkileyen faktörleri incelemiştir. Bu çalışmalarında prostatektomi piyesinin gleason skoru, ameliyat öncesi serum PSA seviyesi, cerrahi sınır pozitifliği ile birlikte düşük serum testosteron seviyesi biyokimyasal nüks için anlamlı olarak bulunmuştur. Düşük serum testosteronu olan hastalar-

da 5 yıllık takip sonrası biyokimyasal nüksü olmayan hastaların oranı %67,8 iken, bu oran normal serum testosteron seviyesi olan hastalarda %84,9 idi (p 0,035<sup>(19)</sup>). Bu çalışmalar da bize prostat kanser gelişmesi ve kanserin ilerlemesinde, yüksek testosteron seviyelerinden ziyade, düşük serum testosteron seviyelerinin daha etkin olduğunu, serum testosteron seviyesi düşük olan hastalarda prostat kanserinin daha agresif seyredebileceğini göstermektedir.

Prostat kanseri direkt testosteron hormonu ile ilişkili olsa, hipogonadizm şikayetleri olan erkeklerde hormon replasmanı yapılmasının prostat kanser gelişmesi riskini arttırması beklenirdi. Böyle bir risk var mı görmek için birçok araştırma yapılmıştır. Androjen eksikliği semptomları olan erkeklere testosteron replasman tedavisi başlandığında, her ne kadar ilk 1 ayda hastaların yaklaşık %60'ında PSA seviyelerinde %40 a yakın bir artış görülse de bu hastaların uzun dönem takiplerinde 24 ayın sonunda PSA değerlerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir. Bu konuda yapılmış 44 farklı çalışmayı derleyen Debruyne ve arkadaşları testosteron replasman tedavisinin serum PSA seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını görmüştür<sup>(20)</sup>. Hatta testosteron replasman tedavisinin prostat hacmi, idrar akım hızı, işeme sonrası rezidüel idrar hacmi ve IPSS semptom skorlarında, plasebo ile anlamlı bir fark oluşturmadığı da gözlenmiştir. Birleşik Krallık Androjen Çalışma grubu, androjen yetmezliği nedeni ile testosteron replasman tedavisi alan 1365 erkeğin 20 yıl süre ile prospektif olarak takip etmiş; bu hastaların sadece %1 inde (14 hasta) prostat kanseri geliştiğini göstermiştir<sup>(21)</sup>. Ki bu oran genel popülasyondaki prostat kanser gelişme riski ile benzer çıkmıştır. Hatta Saad ve arkadaşları<sup>(22)</sup>, daha da ileri giderek, hipogonadizmi olan 805 erkeği prospektif olarak takip etmiş, bu takiplerinin sonunda da testosteron replasman tedavisi alan erkeklerde ereksiyon kalitesinin arttığı, kardiyovasküler hastalıkların, prostat kanser gelişme riskinin ve mortalitenin azaldığını göstermiştir. 2015 yılında Prag'da aralarında ürolog, endokrinolog, diabet uzmanı, iç hastalıkları uzmanları ve temel bilim uzmanlarının da olduğu uzmanlar toplantısı yapılmış ve testosteron yetmezliği olan hastalarda testosteron replasman tedavisinin etkileri konuşulmuştur<sup>(23)</sup>. Bu toplantı sonrasında ortaya çıkan bildiride, testosteron yetmezliğinin erkeklerin genel sağlığını etkileyen bir hastalık olduğu; altta yatan bir etiyoloji olmasa bile bu hastalığın testosteron yetmezliğinden kaynaklandığı ve yerine koyma tedavisinden fayda gördüğü; bu hastalığın genel bir toplum sağlığı problemi olduğu; testosteron tedavisinin güvenilir ve etkin olduğu; bu şikayetlerin ortaya çıkması için belir-

gin bir testosteron eşik değeri olmadığı, kişiden kişiye değişebileceği; yaşlı erkeklerde testosteron kullanımına engel bir durum olmadığı; testosteron tedavisinin kardiyovasküler olayları arttırmadığı; testosteron replasman tedavisinin prostat kanser riskini arttırmadığı ve metabolik sendrom gelişme riskini azaltabileceği sonucu çıkmıştır. Dolayısı ile hipogonadizm semptomları olan hastalarda testosteron replasman tedavisi prostat kanser gelişmesi riskini arttırmamaktadır.

Testosteron replasman tedavisinin prostat kanser riskini arttırmadığını gördüğümüze göre, prostat kanser tanısı almış olan hastalarda hipogonadizm semptomları ortaya çıktığında nasıl bir yol izlemeliyiz? Parizi ve arkadaşları çok merkezli bir meta-analizlerinde lokal tedavi alan hastalarda testosteron replasman tedavisinin onkolojik güvenliğini sorgulamışlardır<sup>(8)</sup>. Lokalize prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi, radyoterapi, kryoterapi, brakiterapi ve high-intensity focus ultrason (HIFU) yöntemleri ile tedavi edilen hastalara testosteron replasman tedavisi uygulanan, kriterlere uyan 21 yayın incelenmiştir. Bu 21 yayında toplam 1084 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Bu hastaların 733 tanesi radikal prostatektomi ameliyatı geçirdiği, kalan hastalarında diğer tedavi yöntemlerini aldığı görülmüş. Tedavi süresinde hastaların serum testosteron seviyeleri istatistiksel anlamlı şekilde artmıştır. Hastaların semptom skorlarının tüm çalışmalarda anlamlı olarak iyileştiğini göstermiştir. Hastalara verilen testosteron incelendiğinde ise bu çalışmalarda hastaların yaklaşık %77'sinde topikal veya transdermal ajanlar verilirken, %20'sinde enjeksiyon, %3 hastada da oral preparatlar tercih edildiği görülmüştür. Onkolojik güvenliğin biyokimyasal nüks olup olmaması olarak değerlendirildiği göz önüne alınırsa, tüm hasta grubunda testosteron replasman tedavisi ile biyokimyasal nüks arasında bir ilişki saptanmamıştır. Hastalar kanser için aldıkları tedavilere göre alt gruplara ayrıldığında da radikal prostatektomi, radyoterapi, brakiterapi veya HIFU tedavisi alan gruplar arasında da anlamlı bir nüks izlenmemiştir. Lokalize prostat kanseri nedeni ile tedavi alan hastalarda testosteron replasman tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğini inceleyen bir başka sistemik gözden geçirmede<sup>(9)</sup> gerek radikal prostatektomi, gerekse diğer tedavi seçeneklerinde testosteron replasman tedavisi sonrası biyokimyasal nüks oranlarının artmadığı gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında testosteron replasman tedavilerini verirken nelere dikkat edilmeli diye literatüre baktığımızda birçok derneğin öneriler kılavuzu yayınladığı görülmektedir. Amerikan Endokrin Derneği, 50 yaşından sonra hormon replasmanı yapılması planlanan erkeklerde tedaviye başlamadan mutlaka dijital

rektal muayenenin yapılmasını, kan PSA değerine bakılmasını önermektedir. PSA değeri 3 ngr/dL üzerinde olan hastalarda ileri incelemeler yapılmadan tedaviye başlanmaması gerektiği vurgulanmıştır<sup>(24)</sup>. Aynı şekilde Avrupa Androloji Akademisi de<sup>(25)</sup> 40 yaşının üzerindeki erkeklerde testosteron replasman tedavisine başlamadan önce rektal muayenenin yapıp, PSA değerlerine bakılmasını önermiştir. Amerikan Endokrin Derneği'nin rehberinden farklı olarak tedaviye başlandıktan sonra 3-12 aylık periyotlar ile muayenenin ve PSA değerinin kontrol edilmesini önermektedirler. Uluslararası Androloji Derneği (ISA), Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Grubu (ISSAM), Avrupa Üroloji Derneği (EAU), Avrupa Androloji Akademisi (EAA), Amerikan Androloji Derneği (ASA), geride rezidüel kanser kalmadığından emin olunan, başarılı bir şekilde tedavi edilen lokal hastalıkta, hipogonadizm semptomu olan erkeklerde testosteron replasman tedavisi verilebileceğini bildirmiştir<sup>(26)</sup>. Bu bildiride klinik ve laboratuvar bulguları olarak rezidüel kanser kalmadığından emin olunması gerektiğinin altı özellikle çizilmiştir. Henüz uzun dönem sonuçlarını ve güvenilirliğini gösteren kanıt düzeyi yüksek çalışmalar olmasa da klinisyenin hastayı tedavinin olası etkileri, avantajları ve dezavantajlarını bilgilendirdikten sonra replasman tedavisine başlayabileceğine karar verilmiştir (Level 2b, Grade C). Bu tedaviye başlamadan hastanın olası riskleri ve avantajları iyice anladığından emin olunması ve takiplerin rutin hasta protokolünden daha sık şekilde yapılması konusunda da uyarılarda bulunulmuştur.

Her ne kadar lokalize prostat kanseri nedeni ile tedavi alan hastalarda testosteron replasman tedavisi için bir rehber yayınlanmamış olsa da bazı otoriteler kendi deneyimleri ve literatür taramalarına dayanarak önerilerde bulunmaktadır. Lenfant ve arkadaşları literatür incelemelerine dayanarak bir algoritma hazırlamışlardır<sup>(9)</sup>. Buna göre yüksek riskli lokalize prostat kanseri olan, cerrahi sınırları pozitif olan, lenf nodu tutulumu olan veya metastatik prostat kanseri olan hastalarda androjen replasman tedavisine kesinlikle başlanmamalıdır. Aktif izlem hastalarında, klinik önemsiz prostat kanserine sahip oldukları için bu otoritelerin incelemelerine göre testosteron replasman tedavisi başlanmasına engel bir durum yoktur. Düzenli kontrollerin yapılması bu hasta grubu için yeterlidir. Aktif izlem altındaki hastalarda testosteron replasman tedavisinin güvenilirliğini sorgulayan diğer yayınlarda da hastaların sadece %8-12'sinde konfirmasyon biyopsilerinde Gleason

skorlarında artış izlenmiştir<sup>(27-30)</sup>. Bu çalışmaların hepsinin düşük hasta grubu ile yapıldığı, dolayısı ile geniş hasta grupları ile randomize prospektif çalışmaların olmadığı akıldan çıkarılmamalıdır. Preoperatif PSA değeri 10 ngr/dl altında, gleason skoru 7'nin altında ve pT1-2 hastalar düşük risk grubu olarak adlandırılır. Bu hastalarda eğer testosteron replasman tedavisi gerekli ise Avrupa Üroloji Derneği rehberlerinde radikal prostatektomiden sonra en az bir yıl beklenmesi önerilmektedir<sup>(31)</sup>. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalarda serum PSA değerinin ölçülmeyecek kadar düşük olması gereklidir. Brakiterapi sonrası replasman tedavisine başlamak için PSA nadir değerine erişildiğinden emin olunmalı. Radyoterapi alan hastalarda ise PSA düşme hızının yavaş olması, geride prostat dokusunun kalmış olması nedeni ile kafa karışıklığı yaşanmaktadır. Ama ISA, ISSAM, EAA, EAU ortak hazırladıkları rehberde PSA değeri 1 ngr/dL altına inince replasman tedavisinin verilebileceğini bildirmiştir<sup>(26)</sup>.

Hangi tedavi modelini alırsa alsın, halen daha lokalize prostat kanseri sonrası hormon replasmanı konusunda güvenilir bilgiler bulunmamaktadır. Kanser doğası gereği vereceği yanıtı ön görmek henüz mümkün değildir. Bu sebeple testosteron replasman tedavisine kısa etkili oldukları için topikal ajanlar ile başlanması, hastaların onkolojik takiplerinde sorun olmadığı izlendikten sonra gerekirse uzun etkili enjektabl ajanlara geçilmesi önerilmektedir<sup>(32)</sup>. Öte yandan serum testosteron seviyesinin hastanın şikayetlerini giderecek en düşük dozda tutmaya özen gösterilmelidir<sup>(9)</sup>.

Organa sınırlı prostat kanseri nedeni ile lokal tedavi alan hastalarda testosteron replasman tedavisinin onkolojik etkilerini inceleyen prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Her ne kadar günümüzdeki bilgiler androjen tedavisinin etkin tedavi edilen hastalarda kanserin seyrini değiştirmede gösterse de hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır. Preoperatif PSA değeri 10 ngr/dL'nin altında olan, cerrahi sınırları negatif, organa sınırlı kanseri olup gleason skoru 8'in altında olan ve tedavi sonrası PSA değeri nadir olan hastalara tedavi başlanmalı. Bu tedavi öncesi hastalar hipogonadizmin olası etkileri ve testosteron replasman tedavisinin olası riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hatta bu tedavi başlamadan önce onkoloji doktoru, endokrin uzmanı ve üroloji doktorunun hasta ile ortak bir görüşme yapıp olası riskleri değerlendirmek en doğru çözüm gibi görülmektedir.

## KAYNAKLAR

- (1) Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. part ii: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 630-42.
- (2) Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126: 372.
- (3) Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009; 55: 310.
- (4) McFarland J, Craig W, Clarke NJ, et al. Serum testosterone concentrations remain stable between injections in patients receiving subcutaneous testosterone. *J Endocr Soc* 2017; 1: 1095.
- (5) Gomella LG. Prostate cancer statistics: anything you want them to be. *Can J Urol* 2017; 24: 8603-4
- (6) Staerman F, Leon P. Andropause (androgen deficiency of the aging male): diagnosis and management. *Minerva Med* 2012; 103: 333.
- (7) Gooren L. Diagnosing hypogonadism and treating decisions in different parts of the world: shifts in patterns between 2006 and 2015. *Aging Male* 2016; 19: 46.
- (8) Lenfant L, Leon P, Cancel-Tassin G, Audouin M, Staerman F, Rouprêt M, Cussenot O. Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer: An updated systematic review with a focus on previous or active localized prostate cancer. *Urol Oncol*. 2020 Aug; 38 (8): 661-670.
- (9) Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, D'Andrea D, Karakiewicz PI, Shariat SF. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2019 Oct; 37 (10): 637-646.
- (10) Grober ED, Lamb DJ, Khera M, et al. Correlation between simultaneous PSA and serum testosterone concentrations among eugonadal, 668 L. Lenfant et al. / *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 38 (2020) 661–670 untreated hypogonadal and hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 2008; 20: 561.
- (11) Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. Dhea in elderly women and Dhea or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006; 355: 1647.
- (12) Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol* 2004; 46: 285.
- (13) Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *Urology* 2006; 68: 1263.
- (14) Garcia-Cruz E, Piqueras M, Ribal MJ, et al. Low testosterone level predicts prostate cancer in re-biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int* 2012; 110: E199.
- (15) Loeb S, Folkvaljon Y, Damber JE, et al. Testosterone replacement therapy and risk of favorable and aggressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1430
- (16) Massengill JC, Sun L, Moul JW, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169: 1670.
- (17) Salonia A, Gallina A, Briganti A, et al. Preoperative hypogonadism is not an independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2011; 117: 3953
- (18) Neuzillet Y, Raynaud JP, Dreyfus JF, et al. Aggressiveness of localized prostate cancer: the key value of testosterone deficiency evaluated by both total and bioavailable testosterone: Androcan study results. *Horm Cancer* 2019; 10: 36.
- (19) Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 696.
- (20) Debruyne FM, Behre HM, Roehrborn CG, et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int* 2017; 119: 216. [29] Marks LS, Mazer NA, M
- (21) Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential

- prostate cancer risk: a systematic review. Int J Impot Res* 2009; 21: 9.
- (22) Saad F, Caliber M, Doros G, et al. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male* 2020; 23: 81-92.
- (23) Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, et al. Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: international expert consensus resolutions. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 881.
- (24) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2018.
- (25) Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020: 1-18.
- (26) Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Isa, Issam, Eau, Eaa and Asa recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 507.
- (27) Ory J, Flannigan R, Lundeen C, et al. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: impact on oncologic outcomes. *J Urol* 2016; 196: 1082.
- (28) Hashimoto T, Rahul K, Takeda T, et al. Prostate magnetic resonance imaging findings in patients treated for testosterone deficiency while on active surveillance for low-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2016; 34: 530 e9.
- (29) Kacker R, Hult M, San Francisco IF, et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results. *Asian J Androl* 2016; 18: 16.
- (30) Jenkins LC, Krishnan R, Berookhim BM, et al. Safety of testosterone therapy in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2016; 195: e1188.
- (31) Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62: 324.
- (32) Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2257-60.



## YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikişer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

### KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı, In ..... (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

### ÇEVİRİ KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

### MAKALE

**Konu yazarı:** makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI



[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)