TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM TOPLANTILARI

ORGANA SINIRLI PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

26 Mayıs 2011

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI 1977

İÇİNDEKİLER

Prostat Kanserinde Tanı 2
Prof. Dr. Can Öbek
İ.Ü., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji A. D.

Prostat Kanserinde Radyolojik Yaklaşım 8
Prof. Dr. Atadan Tunacı
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji A. D.

Prostat Karsinomi Patolojisinde Yenilikler 10
Prof. Dr. Işın Kılıçaslan
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A. D.

Radikal Prostatektomi 16
Prof. Dr. Faruk Özcan
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji A. D.

Prostat Kanserinde Brakiterapi 23
Doç. Dr. Fulya Yaman Ağaoğlu
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A. D.

Eksternal Radyoterapi 30
Doç. Dr. Uğur Selek
V. K. V. Amerikan Hastanesi MD Anderson Radyasyon Onkolojisi A.D.

Koordinatör : Prof. Dr. Metin Ertem

Bilimsel Kurul :
- Prof. Dr. Ufuk Abacıoğlu
- Prof. Dr. Ahmet Öber
- Prof. Dr. Mert Başaran
- Prof. Dr. Esra Sağlam
- Prof. Dr. Sevil Bavbek
- Prof. Dr. Sedat Turkan
- Prof. Dr. Sabri Ergüney
- Prof. Dr. Serdar Turhal
- Prof. Dr. Nil Molinas
- Prof. Dr. Ömer Uzel

Prostat Kanserinde Tanı

Prof. Dr.
Can Öbek

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji A. D.

Prostat Kanseri Şüphesi Yaratan Klinik Durumlar

Prostat kanseri batı ülkelerinde erkeklerde en sık tanı konan organ kanseri olma özelliğini sürdürmektedir. Prostat kanseri şüphesi yapılan fizik muayenede (rektal yoldan parmakla yapılan muayene) bir sertlik/ nodül hissedilmesi ve/veya serum prostat spesifik antijen (PSA) değerinin normalin üzerinde olması ile ortaya çıkar. Prostat muayenesi duyarlılığı düşük ve yapan kişinin deneyimine çok bağımlı olmakla beraber, halen standart değerlendirmenin bir parçasıdır (Şekil1). Güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu %18 prostat kanseri olgusuna muayene bulgusu ile tanı konduğunu belirtmektedir. TNM evrelemesindeki lokal evreleme de temel olarak muayene bulgusu ile yapılmaktadır.

PSA 1980'li yıllarda klinik kullanıma girmiş ve prostat kanserinin seyrini değiştirmiştir. PSA'nın yaygın kullanıldığı ülkelerde, hastalığın tanısındaki evrede erken evreye doğru kayma olmuştur. Prostat kanseri mortalitesi 1990'lardan sonra azalmıştır. Bu azalmanın ne oranda PSA kullanımına bağlı olduğu konusunda çelişkili görüşler mevcuttur. PSA prostat epitel hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. Fizyolojik olarak semenin sıvılaşmasında rol alır. Prostat kanserine değil, prostata özgüdür. Prostat enfeksiyonu, travması gibi durumlarda serumda yüksek değerlere ulaşabilir. Bunun dışında,

prostat kanserinde de serum PSA değeri yükselebilir. Sebebi doku-kan bariyerindeki düzensizlik ve buradan normalden daha fazla PSA'nın kana sızmasıdır. Yıllarca PSA üst sınırı olarak önce 4,0 ng/ml, daha sonra da 2,5 ng/ml kullanılmıştır. Üst sınır 4 kabul edildiğinde duyarlılık %20, özgüllük %94, 2,5 kabul edildiğinde ise bu değerler sırasıyla % 40 ve %81'dir. Görüldüğü gibi, bu değerler bir tümör belirteci için aslında son derece düşük değerlerdir. Bugün artık erkeklere prostat kanseri olmayacaklarını garanti edebileceğimiz bir PSA değeri olmadığını biliyoruz. Örneğin PSA değeri 1 ve 2 ng/ml arasındaki erkeklere biyopsi yapılırsa %17; 0,5'in altında olanlara biyopsi yapılacak olursa da % %6,6'sında prostat kanseri olduğu saptanmaktadır. Güncel EAU Kılavuzu "üst sınır belirsiz olmakla beraber, gençlerde 2-3 ng/ml. kullanılmaktadır" demektedir. Yine EAU 40 yaşta yapılan ilk PSA değerlendirmesinde değer 1 ng/ml altında ise takip aralıklarının açılabileceğini (birkaç sene, hatta 8 seneye kadar), > 1 ng/ml ise yakın takip gerekliliği (1 - 2 senede bir) bildirmektedir. İlk değerlendirmenin yapıldığı 40 yaşta değer >1 ng/ml. olan olgularda yıllar içinde prostat kanseri gelişme riski, <1 ng/ml. olan erkeklere göre birkaç kat daha fazladır.

Prostat Biyopsisi

Prostat kanseri şüphesi varlığında prostat biyopsisi yapılır. Bir önceki bölümde de belirtildiği gibi, prostat muayenesindeki şüphe bir biyopsi endikasyonudur. PSA açısından ise, güncel kılavuzlar tek bir PSA değeri ile biyopsi yapılmaması gerektiğini bildirmektedir. Biyopsi kararı alırken tek bir PSA ölçümünün yanı sıra, hastanın yaşı, ailesinde prostat kanseri öyküsü, genel sağlık durumu, PSA hızı, PSA dansitesi gibi çeşitli parametreleri bir arada değerlendirmek gerekmektedir. Bu konudaki risk hesaplayıcı ve nomogramlar da kullanılabilir.

Biyopsi genellikle transrektal yoldan ve ultrasonografi (TRUS) eşliğinde gerçekleştirilir (Şekil 2). Bugün için kullanımdaki hiçbir görüntüleme yöntemi prostattaki ufak tümöral alanları gösterememektedir. Dolayısıyla prostat biyopsisinde önemli bir özellik, genellikle tümörün en çok çıktığını bildiğimiz alanlardan örneklemeler yapmak şeklinde gerçekleştirilmesidir. Ultrason bize tümörün yerini göstermekte değil, biyopsi iğnemizi istediğimiz yerlere yönlendirmekte yardımcı olur. Prostat biyopsisi lokal anestezi eşliğinde uygulanır. İlk biyopside tümör çıkmayan, ancak

kanser şüphesi devam eden durumlarda, örneğin PSA'nın yükselmesi gibi, prostat biyopsisini tekrarlamak gerekebilir. İlk biyopside standart olarak genellikle 12 - 18 parça alınır. Bunun tek istisnası, muayenede şüphesi olan ve aynı zamanda PSA değeri > 15 ng/ml olan hastalardır; bu hastalarda 6 parça ile örneklemek yeterlidir. Tekrarlayan biyopsilerde genellikle en az 24 parça biyopsi alınır. En az 24 parça ile örnekleme yapılan biyopsiye 'satürasyon biyopsisi' adı verilir. Stereotaktik transperineal biyopsi tekrarlayan biyopsilerde kullanılabilmektedir; ancak, TRUS eşliğinde yapılan biyopsiye göre morbiditesi biraz daha fazla olması nedeniyle, henüz deneysel olarak düşünülmelidir.

Prostat biyopsisinde alınan parça sayısı, prostat hacmi, parçaların prostatın hangi bölgesinden alındığı ve patolojiye nasıl gönderildiği gibi kriterlerin tanısal değeri belirlediği gösterilmiştir. Prostat hacmi arttıkça, artan parça sayısı artırılır; örneğin ilk biyopside, 12 yerine 18 parçaya çıkılabilir. Buradaki mantık, aynı hacimdeki tümörü küçük bir prostatta daha az örnekleme ile yakalamak mümkünken, büyük prostatta örnekleme sayısının artmasının gerekli olabileceğidir (Şekil 3). Prostat kanserinin en sık olarak periferik zondan kaynaklandığı klasik bilgidir. Yıllar içinde biyopsilerin laterale kaydırılması ile prostat kanseri tanı oranının arttığı gösterilmiştir. Tümörün ağırlıkla prostat apeks ve bazisinden çıktığı, özellikle apekste ön boynuz denen alanın iyi örneklenmesi gerektiği bilinmektedir (Şekil 4 ve 5).

Prostat biyopsisi kanser varlığında tümörün hacmi ve diferansiyasyon derecesi ile ilgili değerli bilgi verir. Bu özelliğinden dolayı da, lokalize prostat kanseri tanısı alıp, aktif izlemi tercih eden hastalarda, izlemdeki en önemli takip kriterini oluşturur.

Patoloji

Biyopsinin tanısal değerini artırmak için alınan parçaların patoloji laboratuvarına gönderilirken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Öncelikle hasta ile ilgili klinik bilginin patologa iletilmesi gerekir. Radyoterapi, hormonal tedavi, 5 alfa redüktaz inhibitörü kullanımı gibi bilgilerin patolog tarafından bilinmesi,

değerlendirmeyi ve raporu etkileyecektir. Parça alınır alınmaz fiksatif içine konmalı ve laboratuara her parçanın nereden alındığı belirtilerek ayrı tüpler içinde yollanmalıdır (Şekil 6). Patoloji raporundaki beklenti ise, tümör varlığında, her kor için Gleason skoru, tümör uzunluğu ve yüzdesinin ayrı ayrı bildirilmesidir. Tedavi kararında nomogramlardan yararlanıyorsanız, cerrahi planlamada (sağ ve/veya solda sinir koruma vs.) bu bilgiye ihtiyacınız olmaktadır. Atipik küçük asiner prolifersayon (ASAP) tanısı durumunda yapılması gereken tekrarlayan biyopside, ASAP çıkan bölgeden ağırlıklı olarak örnekleme yapabilmek için de, hangi bölgede ASAP olduğunun bilinmesi önemlidir.

Evreleme

Prostat kanserinde kullanılan klasik evreleme sistemi TNM evrelemesidir. Burada evreleme detaylarına girilmeyecek, yalnızca evrelemede kullanılması önerilen görüntüleme yöntemlerine kısaca değinilecektir.

Lokal evreleme ağırlıklı olarak muayene bulgusuna dayanır. Lokal evrelemede radyolojik görüntülemeden de faydalanılabileceği kılavuzlarda yer almaktadır. Biyopsi verilerinin ise lokal evrelemede ancak kısmi bir rolü olabilir. Muayenede tek veya çift lobda sertlik hissedilmesi evreyi değiştiriken, tek veya çift lobdan biyopsinin pozitif gelmesi evreyi etkilememektedir. Periprostatik dokuda tümör saptanırsa T3, mesane boynunda tümör saptanırsa T4 olarak evrelenebilir.

Ameliyat olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu yapılması ile ilgili görüşler son yıllarda değişmiştir. Genel olarak düşük risk grubundaki hastalara yapılması önerilmektedir. Bunun dışındaki hastalara da uygulandığı zaman "genişletilmiş lenfadenektomi" uygulanması önerilmektedir. Genişletilmiş ile tanımlanan obturator lenf nodlarına ilaveten, eksternal ve internal iliak lenf nodu diseksiyonu da yapılmasıdır. EAU Kılavuzu en az 20 lenf nodu çıkarılmasını öngörmektedir.

Prostat kanseri en sık organ metastazını kemiklere yapar. Kemik sintigrafisi kemik metastazını değerlendirmede en iyi yöntemdir. Hemen tüm kılavuzlara göre (AUA, EAU, NCCN) semptomu olmayan, iyi-orta derecede diferansiye tümörü olan, muayene bulgusu T3 olmayan ve PSA değeri 20 den küçük olan hastalarda kemik sintigrafisi çekilme endikasyonu yoktur. Bunun dışındaki durumlarda çektirilmesi uygundur.

Lokal evrelemede, özellikle T3 evrelemesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Rektal muayenesinde T3 hastalık şüphesi olan veya PSA değeri >25 olan hastalarda kullanılması önerilmektedir.

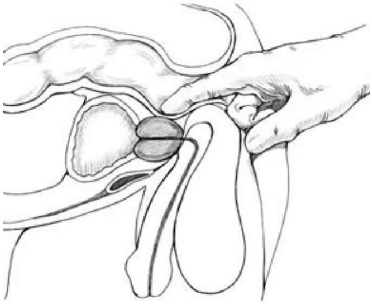
Son yıllarda klinik değerlendirmede hastaları pratik açıdan düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmaktayız. Bu ayırım için birkaç farklı sınıflama olmakla beraber, en sık kullanılanı D'Amico sınıflamasıdır (Tablo 1).

Nomogramlar / Risk Hesaplayıcılar

Prostat kanseri biyolojisi heterojendir. Elimizdeki farklı bilgileri bir araya getirip, hastalıkla ilgili stratejimizde bir sonraki aşamayı öngörmeye ve hastaya özel kararlar almaya yardımcı olması açısından nomogram veya risk hesaplayıcılardan yararlanılabilir. Bu konuda prostat kanseri ile ilgili bir sonraki aşamaya yönelik karar vermede akıla gelebilecek her konuda birden çok nomogram mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri olan Partin nomogramları Saadettin Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından Türkçeye çevrilmiş ve valide edilmiştir.

Tablo 1: Prostat Kanserinde D'Amico Risk Sınıflaması

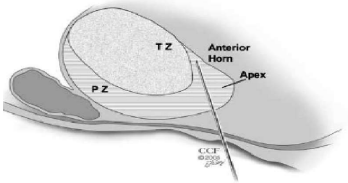
RİSK	Klinik Bulgu
Düşük Risk	Evre T1c-T2a ve PSA < 10 ve Gleason Skoru: < 6
Orta Risk	Evre T2b veya PSA 10-20 veya Gleason Skoru 7
Yüksek Risk	Evre > T2c veya PSA > 20 veya Gleason Skoru > 8



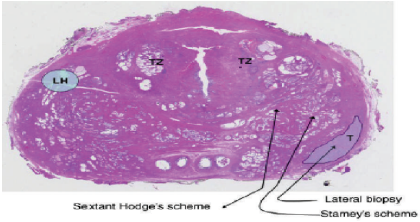
Şekil1. Parmakla rektal yoldan yapılan prostat muayenesi.



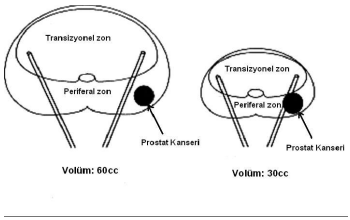
Şekil2. Transrektal ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirilen prostat muayenesi



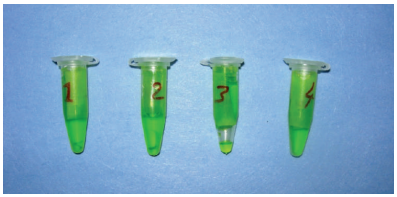
Şekil 3.Büyük hacimli prostatta tümörü yakalayabilmek için alınan parça sayısını arttırmak gerekebilir



Şekil 4. Biyopsiler zaman için laterale kaymıştır. İlk yapılan (Hodge), daha sonra kullanılan Stamey, ve en lateralden alınan güncel örnekleme.



Şekil 5. Apeksteki ön boynuz (anterior horn) tümörün sıklıkla atlandığı ve mutlaka örneklenmesi gereken bir bölgedir.



Şekil 6. Parçaları ayrı ayrı tüplerde ve her birinin nereden alındığı kaydedilerek patolojiye yollanması gerekir.

Prostat Kanserinde Radyolojik Yaklaşım

Prof. Dr.
Atadan Tunacı

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi,
Radyoloji A. D.

Prostat kanseri erkek nüfusun önemli bir mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaya devam etmektedir. Geleneksel ve standart tanı, dijital rektal muayene ve PSA olmakla beraber Radyoloji prostat kanserinde tanı, biyopsi, tedavi ve tedavi sonrası izlemde rol oynar.

TRUS biyopsi bugün için herkes tarafından kabul edilmiş bir tanı yöntemidir. Bunun yanı sıra Ultrasonografi ile bir yenilik Elastografidir. Elastografi aynen dijital rektal muayenede doktorun eline gelen sertlik hissinin nümerik biçimlendirilmesi olarak tanımlanabilir. Elastografi US ile sert doku farklı renklenerek daha uygun biyopsi alınmasını sağlar.

Bir diğer ve önemli yenilik MRG incelemelerine eklenen "Prostat MR Spektroskopi'dir.

Choline artışı, Citrate azalması kanser lehine önemli bulgular olup, Choline + creatine / citrate oranı ile Gleason skoru ilişkili bulunmuştur.

Sadece MRSpektroskopi %63-75 doğruluk oranında iken MRI+MRS %95 doğrulukta tanı koyabilmektedir.

Dinamik Kontrastlı Prostat MR, diğer bir yöntem olup Prostat kanserinde erken ve hızlı kontrast tutulumu Wash in olarak adlandırılır ve %76-97 doğruluk oranı bildirilmiştir. T2W görüntülerin doğruluk oranı %53-75 olduğu düşünülürse bu yöntemin başarısı daha iyi değerlendirilebilinir.

Diffüzyon Prostat MR incelemeleri bir diğer yenilik olup Prostat kanserinin su diffüzyonu kısıtlaması prensibine dayanır. Yüksek hücre dansitesi MR Diffüzyonda kanserli dokuyu farklılaştırır.

DWI ile T2W farksız olmakla beraber DWI+ADC Mapping anlamlı olarak bulunmuştur.

MR incelemelerinin prostat kanserine bir diğer önemli katkısı ise evrelemedir. MR'da evreleme kriterleri şu şekilde sıralanabilir:

MR Evreleme

- Kapsül retraksiyonu
- Nörovasküler dal asimetrisi
- İrregüler spiküle angüle prostat kenarı
- Periprostatik yağlı dokuya bulging

Normal standart kullanılan 1,5 Tesla MR cihazlarına son yıllarda 3 TESLA MR cihazları eklenmiş olup 3 TESLA MR cihazlarında Signal Gürültü oranı belirgin olarak daha iyidir. Temporal rezolüsyon daha yüksektir. 1,5 Tesla MR sistemlerinde endorektal coil kullanmak gerekirken, 3T MR sistemlerinde endorektal coil'e gerek kalmayabilir.

Prostat Karsinomi Patolojisinde Yenilikler

Prof. Dr.
Işın Kılıçaslan

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji A. D.

Bu yazıda modifiye Gleason derecelendirme sistemine ve son ISUP (International Society of Urological Pathology) konsensüs konferansında çalışma gruplarının radikal prostatektomi materyallerinin değerlendirilmesi konusundaki önerilerine değinilecektir. Bu konuda kendi pratiğimizde gerçekleştirdiklerimiz de belirtilecektir.

Prostat karsinomunun derecelendirilmesinde 1960'lı yıllardan beri Gleason derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Gleason sisteminin kullanılmaya başladığı yıllarda prostat karsinomunun tanısı ve değerlendirilmesi de günümüzde olandan çok farklı idi. O yıllarda prostat karsinomu için tarama programları yapılmıyordu. Ayrıca transrektal ultrason eşliğinde prostat iğne biyopsileri de uygulanmıyordu. Dolayısı ile hastaların çoğunda tanı anında tümör lokal ileri evrede ya da metastatik hastalık aşamasındaydı. Kalın iğnelerle uygulanan biyopsi özellikle palpabl anomali alanından yapılmaktaydı. Prostatın farklı alanları örneklenemiyordu. Radikal prostatektomi çok seyrek uygulanıyor, tam örneklenmiyor ve bu nedenle de tersiyer paternler hakkında fikir edinilemiyor idi. Özellikle immünhistokimyasal incelemelerin de devreye girmesi ile daha önceden iyi diferansiye karsinom tanısı alan birçok odağın bazal hücre varlığının gösterilebilmesi ile atipik adenomatöz hiperplazi

ya da adenozis tanısı alması da orijinal sınıflamada yer alan bir çok 1+1 veya 1+2 tümörler devre dışı kalmasına yol açmıştır. Yine kribriform karsinom (Gleason patern 3) tanısı alan odaklarda da immünhistokimyasal olarak yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin ile bazal hücreler gösterildiğinde bu odakların da aslında kribriform PIN olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca orijinal sınıflamadan sonra bazı yeni prostatik adenokarsinom varyantları da tanımlanmıştır.

Prostat kanserinde gerçekleşen bu değişikliler sonucunda buna uyum sağlayabilmek için 2005 yılında üropatologlar Gleason sınıflamasında bazı değişiklikler önermişlerdir ve bunlar günümüzde pratik uygulamada yer bulmuştur.

Değişik çalışmalarda iğne biyopsilerinde 90'lı yıllarda Gleason skor 2-4 tanısı %24 oranında konulurken, bu oran günümüzde %0'a gerilemiştir. Yine Gleason skor 5 (2+3 veya 3+2) %0,3'e gerilemiştir. TUR materyallerinde ise bu tanılar olasıdır. Evre T1a kanserde takiplerde skor 2-4 ve 5-6 olan hastalar arasında fark bulunmamıştır.

Gleason patern 3 eski derecelendirme sisteminde kribriform paternleri de içermekteydi. Yeni Gleason sınıflamasında kribriform yapılar Gleason 4 içinde yer almaktadır. Gleason 3 ve 4'ün gland yapılarına göre tanımları da değiştirilmiştir. Modifiye Gleason sisteminden sonra iğne biyopsilerinde skor 6 tümörler %48,4'den %22'ye gerilemiştir. Gleason skor 7 tümörler ise %25,5'den %67,9'a yükselmiştir. Skor 6 tümörlerin iyi prognozlu olduğunu belirleyen çalışmalar vardır. Organ sınırlı ve cerrahi sınırları negatif olan skor 6 tümörlerde kür %100 olarak bulunmuştur.

Prostat karsinomunun varyantlarının derecelendirmesinde de yeni Gleason sisteminde bazı öneriler verilmiştir. Küçük hücreli karsinomun derecelendirilmemesi vurgulanmaktadır. Duktal adenokarsinomlar da Gleason patern 4 olarak derecelendirilmelidir.

Yeni sistemde orijinal Gleason sisteminden farklı olarak iğne biyopsilerinde yüksek dereceli patern %5'den az olsa da mutlaka skor içinde yer almalıdır. Örneğin %98'i Gleason patern 3 olan tümörde %2 oranında patern 4 varsa skor 3+4=7 olarak verilmelidir. İğne biyopsilerinde tersiyer patern varlığında ise en baskın ve en kötü patern verilmesi benimsenmiştir. Örneğin 3,4,5 paternlerini içeren bir tümörde skor 8-10 arasında olmalıdır. Bu yöntem orijinal sistemde en baskın ve ikinci baskın patern verilmesinden tamamen farklıdır.

Bütün bu patern tanımlanması ve skor oluşturulmasındaki değişikliklerle günümüzde iğne biyopsilerinde daha yüksek skorlarla karşılaşmamız açıklanabilmektedir.

Radikal prostatektomi materyallerinde ise primer ve sekonder paternler verilir, varsa tersiyer patern de ayrıca verilmelidir. Radikal meteryallerde skorları farklı nodüller varsa bunlar farklı belirtilmelidir. Dominant nodül özellikle vurgulanmalıdır.

Prostat iğne biyopsilerinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için öncelikle biyopsilerin uygun koşullarda alınması ve fiske edilmesi gereklidir. Bunun için dokular kurumadan fiksatif içine yerleştirilmelidir. Her alandan alınan doku farklı tüpe konulmalı ve üzerine lokalizasyonu belirtilmelidir. Patoloji laboratuarında da bu dokular ayrı ayrı bloklanmalıdır. Topluca bloklandığında dokular seviyeli olacağından bir kısım doku kesitlerde görülemeyecektir. Dokular seri kesitlerle incelenmelidir. Gerekli görüldüğünde ek kesitlerle immünhistokimyasal inceleme gerçekleştirilmelidir. İğne biyopsilerinde tümör tanısı, tümörün Gleason skoru yanında tümör uzunlukları da mm veya yüzde olarak her korda verilmelidir. Ayrıca perinöral invazyonlar ve görülmüş ise ekstraprostatik yayılım bildirilmelidir.

Radikal prostatektomi materyalleri %10 formalin içersinde yollanmalıdır. Konsensüs toplantısında prostat ağırlığı verilirken vezikula seminalislerin ayrılarak prostat ağırlığının verilmesi benimsenmiştir. Tüm prostat yüzeyinin boyanması, apeks ve mesane boynunun koni tarzında çıkarılarak incelenmesi kararlaştırılmıştır. Seminal veziküllerin ağırlık ve uzunluklarının verilmesi, standart bloklama veya tüm yüzey bloklaması konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Radikal prostatektomi piyeslerinde karsinom çıkmama olasılığı da tartışılmıştır. Bu durumda hastanın neoadjuvan hormonoterapi alıp almadığı belirlenmelidir. Öncelikle hastaya ait prostat iğne biyopsisi tekrar değerlendirilmelidir. Tüm materyal takibe alınmamış ise tamamı incelenmelidir. Bloklar ters dökülerek bir kez daha kesilmelidir. Şüpheli tüm odaklara immünhistokimyasal inceleme yapılmalıdır. Yine tümör bulunamıyorsa iğne biyopsisi ve radikal materyale DNA incelemesi gerçekleştirilmelidir. Bütün bunlara rağmen tümör bulunamıyorsa vaka pT0 olarak kabul edilmelidir.

TNM sınıflamasına göre pT3a tümörün periprostatik alana yayılımını ifade eder. Prostat kapsül invazyonu, kapsül perforasyonu gibi tanımlar

kullanılmamalı, ekstraprostatik yayılım denilmelidir. Prostat posterior, posterolateral ve lateral yüzlerinde yağ dokusu kolaylıkla görülebildiğinden ekstraprostatik yayılım da kolaylıkla görülebilir. Ancak apeks ve mesane boynunda yayılımı belirlemek güçtür. Yağ belirlenemediyse posterolateral yüzde kanser glandın kenarlarında taşan izlenimi veriyor ise veya sıkışmış kası aşıyor izlenimi veriyorsa ekstraprostatik yayılımdan söz edilebileceği benimsenmiştir. Mesane boynunda kesitlerde kalın düz kas demetleri arasında tümör hücreleri varsa vaka pT3a olarak tanımlanmalıdır. Pozitif sınırlar da lokalizasyon olarak belirtilmelidir. Lenfovasküler invazyon saptanmışsa raporda verilmelidir.

Radikal prostatektomide cerrahi sınır değerlendirmesinde pozitif sınırın lokalizasyonu raporda belirtilmelidir. Yaygınlığı da mm olarak verilmelidir.

Vezikula seminalis değerlendirmesinde mutlaka prostat ile komşu olduğu alan örneklenmelidir. Vezikula seminalisin tamamı ancak şüphe varsa takibe alınmalıdır. Vezikula seminalis invazyonundan söz edebilmek için ekstraprostatik alanda vezikula seminalisin duvarının tümörle invaze olması gereklidir.

Sonuç olarak rutin pratiğimizde radikal prostatektomi materyalinde tanı, Gleason skoru verilmektedir. Organ ağırlığı, organ çapları, tümör boyutu, varsa multipl odaklar, cerrahi sınırlar, apeks ve mesane boynunda tümör olup olmadığı, bu alanların cerrahi sınırları, ekstraprostatik yayılım, perinöral ve lenfovasküler invazyonlar ve vezikula seminalislerin durumu raporda yer alır. Cerrahi sınır pozitifliğinin ve ekstraprostatik yayılımın oranı verilir. Ayrıca çevre prostat dokusu özellikleri de raporda kaydedilir.

İğne biyopsilerinde tümör tanısı dışında klinisyen ve hasta için sorun oluşturan iki tanı daha bulunmaktadır: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) ve atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP).

Düşük dereceli PIN rapor edilmemelidir. Yüksek dereceli PIN biyopsilerde %5-8 oranında bulunmaktadır. Tekrar biyopsilerinde tümör saptanma oranı ise %24,1 olarak bildirilmektedir. Bu oran benign tanıyı izleyen tekrar biyopsileri ile benzerdir. Klinik ve patolojik parametreler hangi PIN hastasında tümör gelişeceğini göstermemektedir. HGPIN tanısı sonrası tümör saptanma oranlarının da giderek düşmesinin nedeninin başlangıçta çok odaklı biyopsiler olduğu kabul görmektedir. Bu nedenle özellikle ilk yıl içinde tekrar biyopsisini önermeyen gruplar bulunmaktadır.

ASAP tanısı için ise durum biraz daha farklıdır. Patoloji raporlarında bu tanıya %5 oranında rastlanır. Bu tanı alındığında deneyimli üropatoloğun görmesiyle birçok vakada tanı tümöre dönmektedir. İmmünhistokimyasal inceleme ile bazal hücre belirleyicileri (Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, p63) ve racemase kullanımı ile tanıya gidilmeye çalışılır. Ancak bu yöntemle de yanlış pozitif ve yanlış negatifliklerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. ASAP tanısından sonra tekrar biyopsisinde tümör tanısı oranı %40 civarındadır. Tekrar biyopsisi ASAP tanısı alan alandan daha çok örneğive buna komşu alan ve karşı alanları da içermelidir. Tekrar biyopsisi 3-6 ay içinde yapılmalıdır. Bu tanı odak çok küçükse, biyopsi kalitesi yetersiz ise ve patoloğun deneyimi yetersiz ise bir kaçış tanısı olarak konulmaktadır. Bu nedenle önemsenmelidir.

Başlıca Kaynaklar

1. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al., ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol 2011; 24:39-47.
2. Bostwick DG, Bostwick KC. 'Vanishing' prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow-up in 38 cases. BJU Int 2004;94:57-58.
3. Egevad L, Allsbrook WC, Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostatic intraepithelial neoplasia and glandular atypia among genitourinary pathologists. Mod Pathol 2006;19:180-185.
4. Egevad L. Recent trends in Gleason grading of prostate cancer: I. Pattern interpretation. Anal Quant Cytol Histol 2008;30:190-198.
5. Egevad L. Recent trends in gleason grading of prostate cancer. II. Prognosis, reproducibility and reporting. Anal Quant Cytol Histol 2008;30:254-260.
6. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma:implications for patient care. J Urol 2006;175:820-834.
7. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. J Urol 2010;188:433-40.
8. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, et al., ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and

Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. Mod Pathol 2011;24:26-38.

9. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F. Atypical foci suspicious but not diagnostic of malignancy in prostate needle biopsies (also referred to as "atypical small acinar proliferation suspicious for but not diagnostic of malignancy"). Eur Urol 2006;50:666-674.
10. Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, Kirkali Z, Montorsi F. Original Gleason system versus 2005 ISUP modified Gleason system: the importance of indicating which system is used in the patient's pathology and clinical reports. Eur Urol 2010;58:369-373.
11. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. Virchows Arch 2006;448:111-118.
12. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al.; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling.Mod Pathol 2011;24:6-15.
13. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, et al., Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1568-1576.
14. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al.; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. Mod Pathol 2011;24:48-57.
15. Van der Kwast TH, Evans A, Lockwood G, Tkachuk D, Bostwick DG, Epstein JI,, et al. Variability in diagnostic opinion among pathologists for single small atypical foci in prostate biopsies. Am J Surg Pathol 2010;34:169-177.
16. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al.; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Mod Pathol 2011;24:16-25.

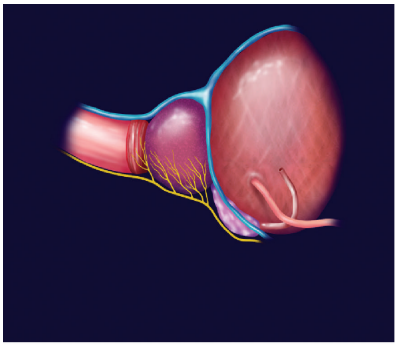
Radikal Prostatektomi

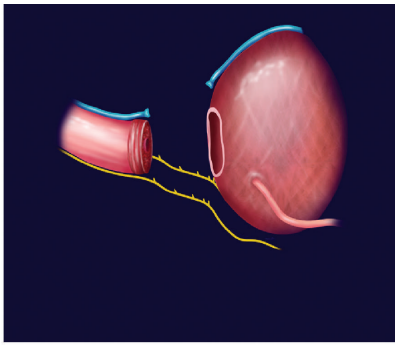
Prof. Dr.
Faruk Özcan

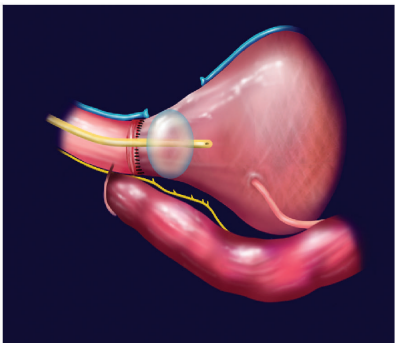
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji A. D.

Radikal Prostatektomi

Radikal prostektomi prostat kanserinin cerrahi tedavisine verilen isimdir. Prostat ve seminal vesiküller mesane ve uretra arasından çıkarılır. Cerrahi sınır negatifliği sağlamak amacıyla yeterli çevre doku çıkarılmalıdır. Sıklıkla bilateral lenf diseksiyonu yapılır.







On yıllık yaşam beklentisi olan ve lokalize prostat kanserli hastalarda RP amacı

- Hastalık eradikasyonu
- Kontinansın sağlanması
- Ereksiyonun korunması
- (TRİFECTA)

Cerrahi tecrübe, komplikasyonların azaltılması ve kanser kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Yüksek volümlü cerrahların cerrahi sınır pozitifliği daha azdır. Bu noktada tecrübe - cerrahi detaylar ve kanserin özellikleri önemlidir. Komplikasyonların azaltılması ve cerrahi sınır pozitifliği, daha iyi kanser kontrolü sağlamaktadır (Eastham JA et all, J Urol 2003).

- Retropubik
- Perineal
- LRP
- RALP

RRP vs LAP/RLAP Karşılaştıran Değerlendirme

- Kan kaybı/kan verilme oranı daha azdır,
- Fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar arasında fark yoktur (Ficcara V et all, Eur Urol 2009)
- Salvage tedavi ihtiyacı daha fazla?

Postoperatif Komplikasyonlar

Mortalite	% 0-1.5
Uriner fistül	% 1.2-4
Stress inkontinans-hafif	% 4-50
Stress inkontinans-ağır	% 0 -15.4
Impotans	% 29-100
Mesane boynu obst.	% 0.5-14.6
Rektum yaralanması	% 0-5.4
İnguinal herni	% 0.8-1.8
İnsizyonel herni	% 0.2-0.9
Lenfatik	% 0.1-0.6
Nörolojik	% 0.03-0.5
İnfeksiyon	% 0.4-1.2

Düşük Riskli Lokalize Prostat Kanseri

- cT1-2a ve
- Gleason Skor 2-6 ve
- PSA <10 ng/ml

Düşük Riskli Lokalize Prostat Kanseri

T1 a - T1 b

- TUR(P) veya açık adenomektomi sonrası çıkan dokunun % 5 veya daha azında insidental olarak prostat kanseri saptanması T1a
- > %5 kanser olması T1b
- Trus+Bx ile rezidüel hastalık saptanması

pT1 a

- 5 yılda kanser progresyon oranı %5
- 10-13 yılda %50
- Genç hasta/15 yıl yaşam beklentisi --RRP

pT1 b

- Çoğu hasta 5 yılda progresyon gösterir
- RRP yapılan hastalarda:
  - PT0 oranı %4-21
  - Organa sınırlı oranı % 47-85

T 1c - T 2a

- Klinik olarak belirgin olmayıp Bx ile ortaya konan PCa (cT1c)
- RRP sonrası %30 lokal ileri Pca
- İnsignificant PCa %11-39

Radikal Prostatektomi - Evre T1C - Insignificant Tümör

- 6 kadran Bx. de 3 veya daha az parçada tümör olması
- Tümörün alınan parçanın %50 sinden daha azında olması
- F/T PSA oranının 0.15 ve üzerinde olması
- İnsignificant tümör için PPV %94

Radikal Prostatektomi - Evre T2

- 10 yıldan fazla yaşam olasılığı olan evre T2 prostat kanserli hastalarda standart cerrahi tedavi RP'dir.
- Tedavi edilmeyen T2 hastalarda progresyona kadar geçen median süre 6-10 yıl arasında değişir.
- Tedavi edilmeyen T2a hastalarda 5 yılda % 35-% 55 oranında progresyon görülür.
- Tedavi edilmeyen T2b hastalarda 5 yılda % 70 oranında progresyon görülür.

Intermediate Risk Lokalize Prostat Kanseri

- cT2b-cT2c veya Gleason skor =7 veya PSA 10-20 ng/ml
- <65 yaş hastalarda RP, prostat kanseri mortalitesini azaltır
- Metastaz riskini azaltır
- 10 yıl ve daha uzun yaşam süresi sağlamaz (Bill-Axelson et all, J Natl Cancer Inst 2008).

Organa Sınırlı PCA RP Onkolojik Sonuçlar

Referans	N	RP yıl	MED FU (ay)	10 yıl PSA-free survi	10 yıl CSS
Isbarn 2009	436	1992 - 97	122	60	94
Roehl 2004	3478	1983 - 2003	65	68	97
HAN 2001	2404	1982 - 99	75	74	96
HULL 2002	1000	1983 - 98	53	75	98
PORTER 2006	752	1954 - 94	137	71	96

Yüksek Riskli Lokalize Prostat CA

- cT3a veya Gleason skor 8-10 veya PSA >20 ng/ml %20-35 hala yüksek riskli
- Riskler:
  - PSA nüksü riski
  - Sekonder tedavi
  - Metastatik progresyon
  - PCa bağlı ölüm

Radikal Prostatektomi- EVRE T3

- T3 tümörlerde RP sıklıkla + Margin ile sonlanır (% 33.5-66).
- Çoğu hastada hastalık sistemik progresyon gösterir.
- Lenf metastazı olasılığı artmıştır (%8-49).
- %56-78 hasta adj veya salvage XRT/HT
- T3 hastalarda RP?

T 3 Vakalarda RP Sonuçları

	5 yıl (%)	10 yıl (%)
OS	75 - 96	60 - 94,8
CSS	85 - 100	57 - 91,6
BPFS	29 - 59,5	43 - 59,8
CPFS	59 - 95,9	31 - 85,4

- Spesimene sınırlı pT3 vakalarda bPFS ve cPFS pT2 vakalara benzer,
- cT3 vakalarda %13-27 over-staging,
- RP sonuçları tek başına XRT'den daha iyi ve HT + XRT sonuçları ile benzer etkinliktedir,
- Temel sorun hasta cerrahi öncesi seçimidir,
- Nomogramlar,
- Lenfatik metastaz incelemesi (CAT/MRI),
- Vesicula seminalisler (MRI)/ BX,
- Yüksek volümlü cerrah,
- Kontinans ve seçilmiş vakalarda potens korunur.

Yüksek Gleason Skoru 8-10 Hastalarda RP

- Organa sınırlı hastalık oranı % 26-31,
- Organa sınırlı hastalarda RP sonrası prognoz iyi,
- 1/3 vakada specimen Gleason skoru ≤ 7 olabilir,
- PSA değeri ve bx tümör yükü RP fayda görecek hasta seçiminde faydalı olabilir.

PSA>20 NG/ML Hastalarda RP

- RP monoterapi olarak % 50 PSA nüksü,
- 5 yıl DFS % 65,
- PSA >50 + Multimodal adj tedavi ile
- Sistemik PFS % 83
- CSS % 87

(Inman A et all: Cancer 2008)
Başlangıçta agresif tedavi uygulamasının faydalı olabileceği ?

Çok Yüksek Riskli Lokalize PCa, cT3b-T4 NO veya N1

- Lokal kontrol + mikroskopik metastazların kontrolü,
- Pelvis duvarlarına ve eksternal sfinktere fixe olmayan seçilmiş vakalarda RP ilk aşama tedavisi olabilir,
- Üroloji, onkoloji, radyoterapi, patoloji uzmanları bir arada multidispliner bir ekip karar vermelidir.

Radikal Prostatektomi - N+ Hastalar

- N+ hastalık sistemik progresyonla seyredecektir.
- RP+Hormon tedavisi ile %80, 10 yıllık survi bildirilmiştir (Zincke, Urology,1989).
- Tek başına hormon tedavisi aynı sonucu sağlayabilir miydi ?

Radikal Prostatektomi - N+ Hastalık

- Klinik olarak belirgin N+ hastalarda RP veya Frozen + hastalarda RP çoğunlukla istenmez.
- Daha az sayıda lenf gangliyonu + olanlarda ve mikroskopik Lenf + olanlarda progresyon insidansı daha düşüktür.
- N+ hastalarda genellikle lenf tutulumu anlamlı seviyededir ve hormonal tedavi uygulanmalıdır.
- RP sonrası N+ hastalarda adjuvan hormon tedavisi tavsiye edilmelidir.

Yüksek Riskli Lokalize Hastalik Radikal Prostatektomi

- cT3a, Gleason skor 8-10 veya PSA >20 ng/ml hastalarda RP tedavi seçenekleri içindedir.
- Multimodal yaklaşım gerekecektir (+CS,ECE,SV invazyonu) Adj XRT.
- N= 431, pT3NoMo PCa+Adj 64 Gy XRT vs Observasyon
- Metastaz FS ve OS XRT grupta daha iyi (Thompson IM, J Urol 2009).
- N+ RP +erken HT (Med fu 11.9 yıl) OS daha iyidir.

Prostat Kanserinde Brakiterapi

Doç. Dr.
Fulya Yaman Ağaoğlu

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi A. D.

Prostat kanseri erkeklerde görülen kanserler içinde ikinci sıklıkta yer almaktadır. Özellikle tarama programlarının yaygınlaşması nedeniyle yıllar içinde organa sınırlı (lokalize) prostat kanseri sıklığı artmıştır.

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde uygulanabilen radikal tedavi seçenekleri; cerrahi, eksternal radyoterapi ve brakiterapidir.

Brakiterapi doku içine kalıcı veya geçici olarak radyoaktif kaynakların yerleştirilmesi ile uygulanır. 20. yüzyılın başında ilk radyoaktif kaynakların bulunmasından itibaren brakiterapi aplikasyonları başlamıştır.

Günümüzde özellikle kalıcı implant uygulamaları klinik olarak organa sınırlı (kT1c-T2a, Gleason skor 2-6, PSA<10 ng/ml) olan hastalar için tercih edilmektedir. Prostat içine yerleştirilen radyoaktif seedler (çekirdekçik) yavaş yavaş radyoaktivite yayarken çevre dokular, özellikle mesane ve barsak radyasyona maruz kalmaktadır. Prostat dokusu ve etrafındaki yaklaşık 5 mm'lik bir alan radyasyondan etkilenmektedir. Bir gün süren minimal invaziv bir uygulamanın ardından hastalar normal hayatlarına geri dönebilmektedir. Ereksiyon fonksiyonunun korunması açısından ve üriner semptomların daha az olması nedeniyle erken evre prostat kanserinde kabul gören bir tedavi yöntemidir. Uygulamanın anestezi gerektirmesi ve üriner irritasyon semptomlarının bir yıla kadar uzayabilmesi tedavinin başlıca dezavantajlarıdır.

Brakiterapi, uluslararası tedavi kılavuzlarında özellikle düşük ve orta risk grubundaki prostat kanserinin tedavisinde önerilmektedir. Tedavi etkinliği yüksektir ve brakiterapi ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %95-97 oranlarında bildirilmektedir.

Düşük risk grubunda sadece brakiterapi yeterli olurken, orta risk grubu tedavisinde eksternal radyoterapi ile kombine olarak uygulanması daha etkindir. Prostat kanseri evrelemesi TNM evreleme sistemine göre yapılır ve diğer faktörlerin de hastalık seyrinde etkili olacağı göz önüne alınarak D'Amico risk gruplaması oluşturulmuştur. Buna göre;

- Düşük risk grubu
  - PSA ≤10 ng/ml ve
  - Biyopsi de Gleason skor ≤6 ve
  - T1c veya T2a
- Orta risk grubu
  - PSA>10-20 ng/ml veya
  - Biyopside Gleason skor 7 veya
  - T2b
- Yüksek risk grubu - kemik sintigrafisi;CT/MRI pelvis çekilmeli-
  - Teşhisten önceki yıllarda PSA yükselmesi >2ng/ml/yıl
  - PSA>20 veya
  - Biyopsi Gleason skor 8-10 veya
  - T2c veya daha yüksek

Prostat dokusu içine radyoaktif madde yerleştirilerek uygulanan brakiterapi tedavide iki şekilde yer alır;

1.Sadece brakiterapi

2.Eksternal radyoterapiye ek olarak

Orta ve bazı yüksek risk grubundaki hastalarda eksternal 40-50 Gy uygulandıktan sonra ek doz (boost) brakiterapi ile uygulanabilir.

Kullanılan radyoaktif madde kaynağına göre;

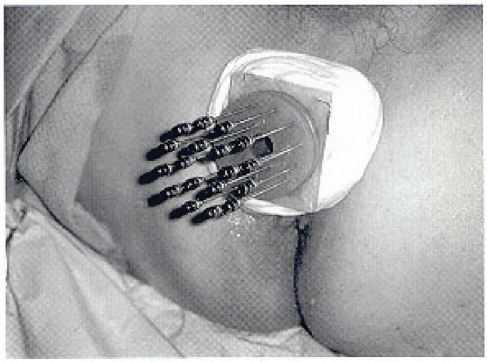
1.Kalıcı brakiterapi (Düşük doz hızlı)

2.Geçici brakiterapi (Yüksek doz hızlı)

Yüksek Doz Hızlı (HDR) Brakiterapi

Yüksek doz hızlı brakiterapi uygulamasında perine bölgesine yerleştirilen template ve USG kılavuzluğunda brakiterapi aplikasyonu kılavuz iğneleri yerleştirilir ve uygun pozisyonda olduğu BT ile verifiye edilerek radyoaktif teller yüklenir. Bu işlem genelde birden fazla (fraksiyone) uygulanır.

Eksternal 40-50 Gy RT'den sonra boost için sıklıkla kullanılan dozlar; 9.5-10.5 Gy x 2 fraksiyon, 5.5-7.5 Gy x 3 fraksiyon veya 4-6 Gy x 4 fraksiyon şeklindedir.



Yüksek doz hızlı (HDR) Brakiterapi Aşamaları;

1. Tedavi kararının verilmesi
2. Volüm çalışması (Ultrasonografi veya Bilgisayarlı Tomografi)
3. İğnelerin yerleştirilmesi, BT filmleri
4. Planlama ve ışınlama (3-4 fraksiyon)

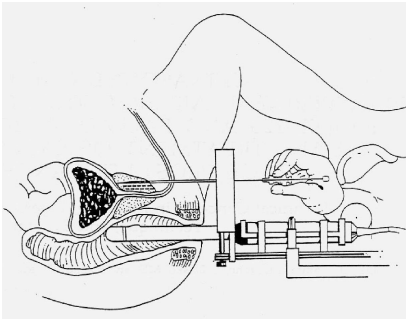
Düşük Doz Hızlı (LDR) Brakiterapi

İnterstisyel brakiterapide I-125 ve Pd-103 radyoaktif çekirdekler kullanılır. Bunlar doku içine yerleştirmeye uygun hale getirilmiş boyuttadır ve anestezi altında USG kılavuzluğunda perine bölgesinden prostat içine iğnelerle yerleştirilir. İşlemden sonra BT veya MRG ile çekirdekçiklerin ekim işleminin doğruluğu verifiye edilir. İşlemden sonra antibiyotik, ağrı kesici, kortikosteroid vb semptomatik tedavi uygulanır. Brakiterapi uygulaması bir kez yapılır ve radyoaktif çekirdekler prostat içinde kalarak zamanla radyoaktivitelerini kaybederler.

Tedavide tek başına kullanılacaksa I-125 için 145 Gy, Pd-103 için 125 Gy doz önerilir. Eksternal radyoterapiye ek doz olarak verilecekse I-125 için 100-110 Gy, Pd-103 içinse 90-100 Gy uygulanabilir.

Düşük Doz Hızlı (LDR) Brakiterapi Aşamaları;

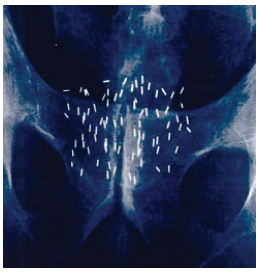
1. Tedavi kararının verilmesi
2. Volüm çalışması (US veya BT)
3. Ön planlama (Preplanning)
4. Kaynakların hazırlanması ve implant
5. Post planlama (2 gün- 4 hafta)



Transperineal olarak ultrasonografi eşliğinde brakiterapi aplikasyonu

Tedavi kararının verilmesinde aşağıdaki faktörlere dikkat edilmelidir;

- Yaş (<70)olmalı
- Evre (T1-2)olmalı
- Komorbidite (DM, anestezi kontendikasyonu) olmamalı
- Anatomi (Pubik ark, median lob)engeli olmamalı



Resim 1. İmplantlar yerleştirildikten sonra radyografik görünüm

Brakiterapinin Avantajları

- Cerrahi işlem riski minimal ve bir günde taburcu
- Düşük risk grubu için ideal
- Prostata yüksek doz, çevre dokuya düşük doz RT imkanı
- Uzun süreli sonuçları biliniyor
- İnkontinans oranı düşük (%1-2)

Brakiterapinin Dezavantajları

- Orta ve yüksek risk grubu için tek başına uygun değil
- Çok küçük (<20 cc) ve çok büyük (>80 cc) volüme uygun değil
- Patolojik evre ?
- Belirgin alt üriner sistem semptomu olanlara uygun değil
- Üriner yan etkiler diğer tedavilere göre daha çok
- Kurtarma tedavileri sınırlı

Kaynaklar

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer V.2.2010 Fort Washington, PA: NCCN; 2010.

2. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology. 2007;69:1095-101.

3. Saito S, Kiba T, Aoki M, Ito K, Koga H, Yamashita T, Kitagawa S, Daimon T, Dokiya T, Yamanaka H. Japanese prostate cancer outcome study of permanent I-125 seed implantation (J-POPS study): Interim results of a prospective cohort study assessing efficacy, safety and QOL. J Clin Oncol. 2008;26 (May 20 supple; abstr 16137)

4. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med. 2008;358(12):1250-61.

5. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H, Schellhammer P Jr, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-74

6. Scardino PT, Wheeler TM. Local control of prostate cancer with radiotherapy: frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. NCI Monogr. 1988. pp. 95-103.

7. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med. 2004;351(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa032975.

8. Epstein J, Allsbrook W, Amin M, Egevad L. 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.

9. Khuntia D, Reddy CA, Mahadevan A, Klein EA, Kupelian PA. Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? Cancer. 2004;100(6):1283-92. doi: 10.1002/cncr.20093.

10. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Galbreath RW. Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naive men < or = 62 years of age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(5):1253-7.

11. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(5):1285-90.

12. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Della-Croce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(7):821-7.

13. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52(2):444-52.

14.Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z, Adamovich E. Impact of supplemental external beam radiotherapy and or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(1):32-43.

15.Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA. 1997;277(18):1445-51.

16.Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, Goto K, Koga H, Ogawa O, Murai M, Shiraishi T. Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology Consensus on Gleason Grading: data from the clinicopathological research group for localized prostate cancer. J Urol. 2008;180(3):904-910.

17.Stone N, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, Fearn PA, Kattan MW, Stock RG. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(5):1472-7.

18.Patel AB, Waterman FM, Dicker AP. A detailed examination of the difference between planned and treated margins in 125-I permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2003;2(4):223-8.

19.Stone NN, Stock RG, White I, Unger P. Patterns of local failure following prostate brachytherapy. J Urol. 2007;177(5):1759-63

20.Crook JM, Malone S, Perry G, Eapen L, Owen J, Robertson S, Ludgate C, Fung S, Lockwood G. Twenty-four-month postradiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival. Results from a Canadian Randomized Trial. Cancer. 2009;115(3):673-679.

Eksternal Radyoterapi

Doç. Dr.
Uğur Selek

V. K. V. Amerikan Hastanesi
MD Anderson Radyasyon Onkolojisi A.D.

Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Radyoterapi

Radyoterapi-Hormonal Tedavi

Prostat kanserinde genel risk değerlendirmesi PSA, T evresi ve Gleason skorlaması üzerinden yapılmakta ve düşük, orta ve yüksek risk olarak klinik seyri üzerinden tedavi önerileri sunulmaktadır. Bu gruplama içinde yüksek risk kategorisinde yer alan hastalar genellikle eksternal radyoterapi ve hormonal tedavinin önerildiği prostat kanseri olgularıdır (Tablo 1).

Tablo 1: Prostat kanserinde risk gruplaması

Risk grubu	Klinik Evresi	Gleason Skor	Serum PSA
Standart risk gruplaması			
Düşük	T1c-T2a	6	<10 ng/mL
Orta	T2b	7	10 - 20 ng/mL
Yüksek	T2c	8 to 10	>20 ng/mL
Memorial Sloan-Kettering ve Seattle gruplaması			
Düşük	T2a	6	<10 ng/mL
Orta	TEK FAKTÖR YETERLİ: T2a, GS 7, PSA 10 ng/mL		
Yüksek	İKİ RİSK FAKTÖRÜ		

Bu üç baz değerlendirme kriteri dışında tanıda pozitif olan biyopsi kor yüzdesi, prostate kanser hacmi, perinöral tutulum, kan ya da kemik iliğinde kanser hücresi bulunması, PSA ikilenme zamanı diğer önemli kriterler olarak öne çıkmaktadır. Özellikle klinik evre ve GS yanında radyoterapi sonrası klinik başarısızlık riskinin

değerlendirilmesinde tedavi öncesi PSA hızı önemli bir yer tutar. Örneğin Brigham and Women's hastanesi ve Dana Farber Kanser Enstitüsünde Radyoterapi ile tedavi edilen 359 prostat kanserli olgu (125 düşük risk, 234 orta ve yüksek risk) analizinde düşük PSA hızı (□2 ng/mL) olanların yedi yıllık bir izlem döneminde prostat kanserinden ölüm riskleri anlamlı olarak azalmaktadır (PSA hızı □2 ng/mL x >2 ng/mL: Düşük riskli grupta %0 x %19; orta ve yüksek riskli grupta %4 x %24).

Eski seriler incelendiğinde ister cerrahi ister radyoterapi uygulansın düşük, orta ve yüksek risk gruplarının 5 yılda biyokimyasal rekürenssiz sağkalım oranları birbirine yakin izlenmektedir (Tablo 2,3).

Tablo 2: Tedavi seçeneklerinin uzun dönem yansımaları

Tedavi	N	Biyokimyasal rekürenssiz sağkalım	
		5 yr	7 yr
Prostatektomi	1034	81	76
EBRT 72 Gy	301	81	82
EBRT <72 Gy	484	51	47
Brachytherapy	950	83	76
Brachytherapy + EBRT	222	77	77

Tablo 3: Yalnız radyoterapi sonrası prostat kanser spesifik sağkalım için RTOG modeli (Serum PSA'dan bağımsız)

	5 yılda, %	10 yılda, %	15 yılda, %
Grup 1	96	86	73
Grup 2	94	75	61
Grup 3	83	62	39
Grup 4	64	34	27
Grup 1 - GS 2-6, T1-2 Nx			
Grup 2 - GS 2-6, T3 Nx; GS 2-6, N+; GS 7, T1-2 Nx			
Grup 3 - GS 7, T3Nx; GS 7, N+; GS 8-10, T1-2 Nx			
Grup 4 - GS 8-10, T3 Nx; GS 8-10, N+			

Yüksek riskli prostat kanser hastalarında uzak metastaz ve kansere bağlı ölüm daha fazla izlenmektedir. Yalnız radyoterapi ile tedavi edilmiş 2370 T1c-2, N0 ya da NX, M0 prostat kanserli olgunun 44 Amerikan enstitüsünden derlenen sonuçlarının D'Amico ve arkadaşları tarafından değerlendirilmesinde prostate özgü kanser mortalitesi rölatif risk orta risk grubu için 5.6 ve yüksek riskliler için 14.3 olarak kaydedilmiştir. Tedavi modalitesinden bağımsız olarak lokal ileri evre olgularda artan uzak metastaz ve prostat kanserine bağlı ölüm riski nedeniyle sistemik tedavilerin özellikle hormon tedavisinin eklenmesi bir gereklilik olarak ön plana çıkmaktadır. Bu durumda da lokal tedavide radyoterapinin ön plana çıkması söz konusu olmuştur.

Androjen Ablasyonunun Radyoterapi ile Birlikteliği

Radyoterapi ve androjen ablasyonunun tedavide birlikte ve hangi sırayla kullanılması gerekliliği konusunda bir çok faz 3 çalışma gerçekleştirilmiştir. Radyoterapiye androjen ablasyonu eklenmesi orta ve yüksek riskli olgularda sonuçları etkilemektedir. Orta risk grubunda (T2, PSA 10-20 ng/mL, Gleason skoru 7) 4-6 ay neoadjuvan ve eşzamanlı hormon tedavisi önerilebilirken, yüksek risk grubunda (Gleason skoru 8-10, serum PSA >20 ng/mL) bugün için radyoterapi ile birlikte neoadjuvan, eş zamanlı ve uzun dönem androjen ablasyonu (minimum 2 yıl) standart tedavidir. Ancak halen minimum androjen ablasyon süresi ve ne kadar uzun devam edilmesi gerektiği net olarak ortaya konamamıştır.

Tablo 4: Radyoterapi ve Andojen Ablasyonu birlikteliğini değerlendiren Faz 3 çalışmalar

Çalışma	Kollar	Risk Grupları	Sonuçlar
EORTC, Bolla 1997	EBRT X EBRT + AA (3 yıl)	Yüksek: T3-T4, %92; medyan PSA □20, %57; GS 7-10, %34	Androjen ablasyonu lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı artırıyor
RTOG 8531, Pilepich 2005	EBRT X EBRT + AA (sınırsız)	Yüksek: T1-T3, N0-N1, pT3; medyan PSA, 23 ng/mL; GS 6-7, %40; GS 8-10, %29	Androjen ablasyonu GS 8-10 olgularda lokal kontrol, hastalıksız sağkalım, uzak metastaz ve genel sağkalımı artırıyor
RTOG 8610, Pilepich 2001	EBRT X 4 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT	Yüksek: T3-T4, %70; medyan PSA, 26 ng/mL; GS 7, %39; GS 8-10, %27	GS < 7 olgularda sağkalım avantajı
RTOG 9202, Hanks 2003	4 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT x 4 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT + Adjuvan AA 24 ay	Yüksek: T3-T4, %55; medyan PSA, 20 ng/mL; GS 7, %33; GS 8-10, %26	24 ay Androjen ablasyonu GS 8-10 olgularda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı artırıyor
RTOG 9413, Roach 2003	4 ay Neoadjuvan/ eşzamanlı AA + Pelvik EBRT X 4 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + Prostat EBRT X Pelvik EBRT + 4 ay adjuvan AA X Prostat EBRT + 4 ay adjuvan AA	Orta ve Yüksek: T2c-T4, %67; medayn PSA, 22.6 ng/mL; GS 7-10, %72	Neoadjuvan/eşzamanlı AA ile hastalıksız sağkalım avantajı.
L-101, Laverdiere 2004	EBRT X 3 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT X 5 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT + 5 ay adjuvan AA	Orta: T2, %70; T3, %30; medyan PSA, 10 ng/mL; GS ≤6, %73; GS 7-10, %27	Neoadjuvan/eşzamanlı AA ± adjuvant AA yalnız EBRT'den iyidir. Adjuvan AA'nun Neoadjuvan/eşzamanlı katkısı izlenmemiştir.

Tablo 4: Radyoterapi ve Andojen Ablasyonu birlikteliğini değerlendiren Faz 3 çalışmalar / devam

Çalışma	Kollar	Risk Grupları	Sonuçlar
L-200, Laverdiere 1997	5 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT X 5 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT+ 5 ay adjuvan AA	Orta: T2, %70; T3, %30; medyan PSA, 10 ng/mL; GS ≤6, %73; GS 7-10, %27	Neoadjuvan/eşzamanlı AA ± adjuvant AA yalnız EBRT'den iyidir. Adjuvan AA'nun Neoadjuvan/eşzamanlı katkısı izlenmemiştir.
BWH, D'Amico 2004	EBRT X Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT+ adjuvan AA (6 ay)	Orta T1: %48, T2: %52 medyan PSA: 11 ng/ml GS 7: %58, 8-10: %15	AA ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım avantajı kaydedilmiştir.
CUOG, Crook 2004	3 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT X 8 ay Neoadjuvan/eşzamanlı AA + EBRT	Orta T1c -T2c: %87, medyan PSA: 9.7 ng/ml, GS ≤ 6: %51, 7: %38	PSA başarısızlık paterninde farklılık izlenmemiştir.

Radyoterapide Teknik ve Doz

Radyoterapinin etkinliğinde doz artışının önemi gösterilmiştir. Biyokimyasal rekürenssiz sağkalım avantajı getirmektedir (≥ 70.2 Gy), ancak prospektif çalışmalarda bir sağkalım avantajı görülmemiştir (Tablo 5). İzomerkez dozunun 78 Gy üzerinde olduğu şemaların bir katkısı kanıtlanamamıştır. Ayrıca prostat kanserli olgularda üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)'yi karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. YART ile sağlanan doz eskalasyonunun biyokimyasal rekürenssiz sağkalımı artırdığı izlenmekle birlikte, halen bir lokal kontrol artışı ve genel sağkalım artışı gösterilememiştir. Literatürdeki en geniş seri Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nin retrospektif karşılaştırmasıdır (1988 - 2000 yılları arasında 1571 olgu; 741 olgu YART ile 81 Gy, 830 olgu 3BKRT: 358 olgu ≤ 70.2 Gy ve 472 olgu 75.6 Gy). YART ile on yılda uzun dönem

grad ≥ 2 gastrointestinal toksisite anlamlı oranda azalmıştır (%5 x %13). Akut gastrointestinal yan etki izlenen olgularda uzun dönemde kronik proktit riski yüksek bulunmuştur (%42 x %9). YART olgularının sekizinci yılda biyokimyasal rekürenssiz sağkalım oranları risk kategorilerine göre düşük, orta ve yüksek gruplarda sırasıyla %85, %76 ve %72 olarak kaydedilmiştir.

Tablo 5: Radyoterapi doz artışını değerlendiren Faz 3 çalışmalar

	n	Evre	Kollar	Sonuç
Pollack, A; 2002	301	T1-T3	70 Gy x 78 Gy	Yüksek doz daha iyi 10-yıllık biyokimyasal (PSA) kontrolü sağlıyor (%73 x %50). Sağkalım aynı.
Zietman, A; 2005	393	T1b-T2b PSA ≤15 ng/ml	70.2 Gy x 79.2 Gy	Yüksek doz daha iyi 5-yıllık biyokimyasal (PSA) kontrolü sağlıyor (%80 x %61). Sağkalım aynı.
Sathya, IR; 2005	104	T2-T3	66 Gy (EBRT) x 75 Gy (EBRT + brakiterapi)	Yüksek doz daha iyi 8-yıllık biyokimyasal (PSA) kontrolü sağlıyor (%29 x %61). Sağkalım aynı.
Al-Mamgani, A; 2008	669	T1b-T4	68 Gy x 78 Gy	Yüksek doz daha iyi 7-yıllık biyokimyasal (PSA) kontrolü sağlıyor (%56 x %45). Sağkalım aynı.
Dearnale y, D; 2007	843	T1b-T3b	64 Gy x 74 Gy	Yüksek doz daha iyi 5-yıllık biyokimyasal (PSA) (%71 x %60) ve klinik kontrol (%90 x %87) sağlıyor.

Özet Referanslar

Kupelian, PA; et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys 2004; 58:25

Roach, M, et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:609

D'Amico, AV, Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer.JCO 1999, 17; 168. Shipley, WU, Radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1999; 281:1598

D'Amico, AV, Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. JCO, 2003; 21: 2163.

Zelefsky, MJ, Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70:1124

Zelefsky, MJ, Chan, H, Hunt, M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2006; 176:1415

Speight, J. L.; Roach III, M. Radiotherapy in the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: Evolving Standards, Consensus, Controversies and New Directions. J Clin Oncol 2005; 10;23(32):8176-85.



neolife
tıp merkezi

NİSBETİYE MAHALLESİ YÜCEL SOKAK NO.6
34340, LEVENT / İSTANBUL
Tel: 0212 278 83 41
Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.org.tr

www.neolife.com.tr

VARİNAK
katkılarıyla